

# Développement d'un capteur photo- acoustique pour l'air exhalé. Application à la détection des maladies cardiovasculaires

---

Stage de fin d'études.  
du 20 février au 31 juillet 2020.

Etudiante stagiaire : Diba AYACHE

Encadrants de Stage : Aurore VICET (MCU) / Fares GOUZI (MCU-PH)

Enseignant référant : Pr. Emmanuel LE CLEZIO

# Résumé

Ce projet a été mis en place dans le cadre d'une étude réalisée entre l'Institut d'Electronique et des Systèmes (IES) et le département de physiologie clinique du CHU de Montpellier. Avec les techniques disponibles, il est possible de réaliser un suivi de certaines pathologies qui touchent le système respiratoire ou cardiovasculaire telles que l'asthme par exemple. Cette étude a pour objectif le développement d'un capteur pour l'air exhalé basé sur des principes de photo-acoustique permettant le diagnostic de pathologies cardiovasculaires. En effet, l'identification de ces pathologies est souvent invasive pour les patients. Or, l'étude de l'air exhalé constitue un accès non invasif aux métabolismes internes. La détection photo-acoustique est une technique utilisée pour la mesure de gaz dans de nombreux domaines. Le principe est simple : un laser modulé en courant traverse une cellule de gaz où son rayonnement est alors absorbé par une espèce dont la longueur d'onde d'absorption correspond à celle du laser. Cette absorption crée une variation de la température et de la pression. Ces variations de conditions engendrent la formation d'une onde de pression dont la fréquence correspond à la fréquence de résonance du diapason en quartz choisi comme système de détection. Le quartz étant un élément piézoélectrique, ce mouvement mécanique permet alors la formation d'un signal électrique qui sera alors amplifié et exploitable. Cette technique s'appelle la QEPAS (Quartz Enhanced PhotoAcoustic Spectroscopy). Les études faites à partir de cette technique ont permis le développement de capteur pouvant détecter des espèces gazeuses présentes à des quantités infiniment petites (de l'ordre de la partie par million (ppm) ou partie par billion (ppb)). Dans ce document, une adaptation de la QEPAS aux mesures sur l'air exhalé est proposée. Cette application au domaine de la santé soulève toutefois d'autres interrogations portant sur les mesures en temps réels et la compartimentation de l'air qui seront aussi traitées dans ce document.

# Remerciements

Les travaux présentés dans ce document ont été réalisés à l'Institut d'Electronique et des Systèmes de Montpellier, dans l'équipe Nanomir.

Je tiens tout d'abord à remercier ma tutrice de stage, Aurore VICET, pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ce stage mais aussi pour sa bienveillance et ses conseils. Ce stage a constitué pour moi une expérience très enrichissante.

Je souhaite aussi remercier Roman ROUSSEAU, doctorant en 3<sup>ème</sup> année dans l'équipe et Nicolas MAURIN, ingénieur, pour leur patience et leur aide. Je les remercie aussi d'avoir apporté des réponses à toutes mes interrogations.

Je souhaite adresser un mot aux collègues du laboratoire qui réussissent à en faire un endroit agréable.

Enfin, j'adresse une pensée particulière à ma mère qui m'accompagne et m'encourage dans mes choix de vie et à mes amis pour leur soutien.

# Table des matières

Introduction .....	5
1- Présentation des structures d'accueil .....	7
2- Application médicale : les maladies cardiovasculaires.....	7
2.1. Marqueurs biologiques des pathologies cardiovasculaires .....	7
2.2. Mesures dans l'air exhalé .....	9
2.3. Revue systématique.....	10
3- Principe de la QEPAS .....	13
3.1. Principe de l'absorption moléculaire .....	13
3.2. QEPAS : principe général .....	14
3.3. Mesure QEPAS .....	17
3.4. Différents compartiments .....	18
4-Mesures expérimentales.....	22
4.1. Mesure de CO .....	23
4.2. Mesure de NO .....	29
Conclusion.....	33
Références .....	34
Annexe 1 : liste non exhaustive de bio-marqueurs.....	38
Annexe 2 : tableau excel : articles retenus sur la base du titre et du résumé .....	39
Annexe 3 : tableau excel : articles retenus sur la base du contenu de l'article. ....	40
Annexe 4 : données à extraire des articles retenus pour la méta-analyse.....	41
Annexe 5 : QTF hors enceinte protectrice .....	42
Annexe 6 : branchements électriques pour la caractérisation du QTF.....	43
Annexe 7 : branchements électrique pour la mise en route du laser .....	44
Annexe 8 : appareils utilisés lors de la mesure du signal QEPAS .....	45
Annexe 9 : température et humidité lors de la calibration .....	46
Annexe 10 : principe de la mesure BF .....	47

# Table des figures

Figure 1 : Physiologie et compartimentation de l'appareil respiratoire.

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion PICOS pour la revue systématique et la méta-analyse.

Figure 2 : Base de données pour les recherches médicales.

Figure 3 : Diagramme des flux présentant le nombre d'articles sélectionnés et exclus.

Figure 4 : Principe d'absorption moléculaire et zones de transparence de l'atmosphère.

Figure 5 : Principe de la spectroscopie d'absorption directe.

Figure 6 : Etapes permettant la formation d'une onde acoustique.

Figure 7 : Principe de la spectroscopie photo-acoustique.

Figure 8 : Principe de la QEPAS. La flèche jaune montre le sens de propagation de l'onde acoustique.

Figure 9 : Comparaison de plusieurs techniques permettant la détection des gaz présent dans l'air exhalé. La QEPAS se situe dans la catégorie des « QCL/ Mid-IR ».

Figure 10 : Schéma du banc expérimental utilisé pour les mesures QEPAS.

Figure 11 : Principe de la modulation en longueur d'onde du laser (WMS).

Figure 12 : Trois modes de vibration du QTF. Dans les mesures faites au laboratoire, nous travaillons avec le premier mode (à gauche) qui permet une vibration autour de 32760 Hz.

Figure 13 : Modélisation du QTF par un circuit électrique.

Figure 14 : Configuration off-beam du mR et du QTF.

Figure 15 : représentation 3D du mR :  $r_0$ ,  $t_0$ ,  $LmR$  et  $RmR$  sont respectivement de 0.25 mm, 0.5 mm, 6.1 mm et 0.7 mm

Figure 16 : Amplitude de l'onde acoustique formée en fonction du rayon de la fente centrale du mR.

Figure 17 : Réponse en fréquence du QTF à une excitation électrique.

Figure 18 : Caractérisation du laser CO : Puissance et tension en fonction du courant d'alimentation à différentes températures.

Figure 19 : Signal QEPAS obtenu pour 200 ppm de CO à 20°C.

Figure 20 : Variation de l'amplitude de modulation du laser pour l'obtention de l'amplitude de modulation optimale.

Figure 21 : Amplitude du signal QEPAS pour plusieurs concentrations de CO.

Figure 22 : Fit linéaire permettant d'associer un signal à une concentration : calibration.

Figure 23 : Mesure du rapport signal sur bruit.

Figure 24 : Signal QEPAS corrigé.

Figure 25 : Effet de l'utilisation du bulleur à un débit constant : la figure de droite utilise est obtenu pour l'utilisation d'un débit moins fort que celui utilisé pour la mesure de droite.

Figure 26 : Caractérisation du laser NO : Puissance et tension en fonction du courant d'alimentation à différentes températures.

Figure 27 : Spectre d'absorption du NO.

Figure 28 : Mesure de l'accordabilité en courant (à gauche) et en température (à droite) du laser.

# Introduction

Dans une ère de plus en plus ouverte à la pluridisciplinarité, les nouvelles technologies trouvent une place aussi importante qu'utile dans le milieu médical. En effet, les pratiques depuis toujours utilisées par les médecins intègrent, à différentes échelles, de nouveaux appareils. C'est ainsi que se sont développés la robotique médicale et les objets connectés par exemple. L'objectif étant toujours de minimiser les risques et rendre plus facile le quotidien des patients et des malades. L'étude présentée dans ce document se porte sur les maladies cardiovasculaires. Les maladies cardiovasculaires sont définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant la première cause de mortalité dans le monde [1]. Le diagnostic de ces pathologies par les médecins se fait le plus souvent en trois étapes et certaines sont plutôt qualifiées d'invasives pour les patients. En effet, le médecin commence d'abord par dresser un arbre généalogique en notant la présence de maladies cardiovasculaires de génération en génération, car elles sont souvent héréditaires, et des examens physiques qui vont aider à déterminer la gravité de la pathologie. Ensuite, des examens sanguins sont demandés. Et le diagnostic se termine par des examens plus poussés telle que des imageries transthoraciques [2] ou encore des coronarographies qui consistent à explorer le système artériel. Ainsi, la question de la nécessité d'avoir des méthodes permettant un diagnostic moins invasif ne se pose plus. Dans le domaine médical, l'étude des fluides émis par le corps a depuis toujours suscité un grand intérêt [3]. En effet, les urines, la transpiration ou encore l'haleine servaient autrefois à l'identification de certaines pathologies telles que le diabète. Ainsi, en 1970, lorsque Paulin et al [4] mettent en avant un nombre non négligeable de gaz retrouvé dans l'air exhalé, l'intérêt se tourne vers ce nouvel accès. L'air exhalé participe aux échanges qui s'effectuent entre les alvéoles et les capillaires sanguins [5]. De ce fait, il constitue un accès non invasif aux métabolismes internes. Au cours des dernières décennies, les scientifiques, biologistes et médecins qui s'intéressent aux pathologies cardiovasculaires ont mis en évidence un nombre important de gaz retrouvés dans l'air exhalé [6] [Annexe 1]. Ces gaz sont appelés bio-marqueurs : ils permettent aussi bien le diagnostic que le suivi des pathologies qu'ils caractérisent. A partir de là, il a fallu trouver des moyens capables de mesurer ces gaz. Il existe aujourd'hui des moyens plutôt volumineux comme la chromatographie (GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse) mais aussi des capteurs portatifs. La fiabilité des résultats, la précision, le temps d'acquisition et de mesure et les conditions de travail sont des paramètres importants et discutables pour chacune de ces méthodes. La technique présentée dans ce document est la QEPAS. Elle utilise des concepts de spectrométrie photo-acoustique pour détecter des gaz dans l'air exhalé. Son principe est simple et s'appuie sur l'absorption d'un rayonnement laser par un gaz. Cette technique a réussi à prouver sa précision et sa sensibilité dans le domaine de la santé avec des mesures faites sur le monoxyde de carbone [7] mais aussi dans des domaines totalement différents [8]. Le but de ce projet s'inscrit donc dans la continuité de ces résultats déjà très prometteurs dans le but d'optimiser la mesure et de l'appliquer à d'autres espèces gazeuses.

Ce document se divise en trois grandes parties :

- La première explique la physiologie de l'appareil respiratoire et traite des différents gaz mesurables dans l'air exhalé des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque.
- La seconde décrit les concepts de la QEPAS.
- La troisième expose les différentes étapes réalisées au cours de ce projet et les mesures expérimentales réalisées au laboratoire.

## **1- Présentation des structures d'accueil**

Mon stage de fin d'étude s'est déroulé à l'IES, plus précisément au sein de l'équipe NANOMIR. Pour ce projet, j'ai travaillé avec Aurore VICET, ma tutrice de stage, Roman ROUSSEAU, un doctorant de l'équipe et Nicolas MAURIN, ingénieur. Puisque ce projet est en collaboration avec le CHU de Montpellier, nous avons aussi travaillé avec des médecins du département de physiologie clinique, les Dr. Fares GOUZI et Christophe HEDON et le statisticien Pr ; Nicolas MOLINARI.

L'IES se situe sur le campus Saint Priest, c'est le laboratoire de recherche d'électronique rattaché à l'Université de Montpellier. Il est divisé en trois départements :

- Capteur Composants Systèmes, composé des groupes M@CSEE et M2A
- Photonique et Ondes, composé des groupes NANOMIR et TEHO
- Système Energie Fiabilité et Radiations, composé des groupes GEM et RADIAC

L'équipe NANOMIR dans laquelle j'ai effectué mon stage est connue comme étant l'un des leaders mondiaux de la technologie III-Sb. Les travaux de recherches s'articulent autour des lasers, des détecteurs quantiques, de la mesure de gaz et de la photonique. Ces travaux trouvent leur application dans des domaines aussi nombreux que variés : médicaux, militaires, environnementaux, etc.

## **2- Application médicale : les maladies cardiovasculaires.**

La mesure de gaz est en générale utilisée comme outil de contrôle en temps réel, notamment dans des milieux exposés à des gaz toxiques pour l'humain. Elle trouve donc son application dans plusieurs domaines : environnementaux [8], industriels [9], militaires [10] ou encore médicaux [7]. Dans ce projet, notre intérêt se tourne vers l'application médicale de la mesure de gaz, plus précisément ceux que l'on retrouve dans l'air exhalé des personnes atteintes de maladies cardiovasculaires.

### **2.1. Marqueurs biologiques des pathologies cardiovasculaires**

Un biomarqueur ou marqueur biologique est une mesure effectuée sur l'humain et qui caractérise un processus interne. Selon l'OMS, les biomarqueurs sont définis comme étant « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » [11]. Les biomarqueurs peuvent être mesurés dans le sang ou encore dans l'urine. Dans notre cas, on parlera de gaz biomarqueurs puisque nous réalisons une mesure sur l'air exhalé. Ainsi, à une pathologie précise, on associe plusieurs biomarqueurs qui peuvent être mesurables à différents endroits et de différentes façons en fonction de la pathologie. Le plus souvent c'est un ensemble de biomarqueurs qu'on va chercher à mesurer. Selon la définition donnée par l'OMS, les mesures sont faites dans le but de réaliser un suivi [12] [13], dans le cadre d'un traitement par exemple, ou pour réaliser un diagnostic [14] [15].



Dans le projet présenté dans ce document, il est question de mesures faites dans l'air exhalé dans le but de réaliser un diagnostic de maladies cardiovasculaires, plus précisément, d'insuffisances cardiaques.

Santé Publique France définit l'insuffisance cardiaque comme étant « une anomalie de la pompe cardiaque qui ne permet plus un apport en nutriments et en oxygène suffisant » au reste du corps [16]. En d'autres termes le cœur ne peut plus éjecter convenablement le sang vers le reste du corps. Cette perturbation peut être caractérisée par une production excessive ou au contraire par une diminution de certaines molécules. Des échanges se font au niveau alvéolaire avec les capillaires sanguins par simple diffusion des gaz [5]. Ainsi, les dérèglements physiologiques qui ont lieu dans le sang sont mesurables dans l'air exhalé. La partie 2.2 de ce document expose en détails la physiologie de l'appareil respiratoire et ces échanges.

Un nombre non négligeable de bio-marqueurs a été identifié dans l'air exhalé [4]. Le plus souvent dans la littérature on parle de composés organiques volatiles (VOC) pour désigner ces bio-marqueurs, on donc peut citer :

- Le NO qui est identifié pour l'asthme [17] et les maladies cardiovasculaires [18]
- Le CO qui est identifié pour les maladies cardiovasculaires [19] et le tabagisme [7]
- L'ammoniaque qui est retrouvée dans les insuffisances rénales [20] et les cancers du poumon [21]
- L'isoprène ( $C_5H_8$ ) qui est identifié pour le métabolisme du cholestérol et les maladies cardiovasculaires [6]
- L'acétone ( $C_3H_6O$ ) qui est identifiée pour le diabète [14] et les maladies cardiovasculaires [22]

Puisque notre étude s'est essentiellement basée sur le NO,  $C_3H_6O$  et le CO nous allons dans la suite expliquer comment ils sont produits, leur rôle dans l'organisme ainsi que leur lien avec les maladies cardiovasculaires.

L'acétone est produite dans le foie, elle appartient à la famille des cétones. Sa production se fait selon une décarboxylation de l'acétylacétate et une déshydrogénation de l'isopropanol [23]. Le cœur qui utilise en générale le glucose et les acides gras dans la production d'énergie, peut, pour des raisons encore méconnues, utiliser l'acétone de façon excessive lorsque des anomalies surviennent au niveau cardiovasculaire [23]. L'acétone étant un gaz qui peut traverser les membranes par simple diffusion, son augmentation dans le sang engendre aussi une augmentation dans les poumons et donc dans l'air exhalé.

Le NO est quant à lui produit à plusieurs endroits dans le corps, il est donc inclus dans de nombreuses fonctions de l'organisme. Il est issu de l'oxydation de la L-arginine qui est produite de façon naturelle par le corps. Le NO a été décrit comme ayant un effet vasodilatateur dans l'organisme. Ainsi, lors d'insuffisance cardiaque, sa production est excessive et permet de réduire l'effet des forces restrictives qui s'exercent sur les vaisseaux [23].

Le CO est aussi connu pour agir dans le processus de vasorégulation lors d'une insuffisance cardiaque [6]. Il est produit de façon endogène par une oxydation de l'hème. Comme l'acétone, il diffuse du sang vers les poumons et peut se mesurer dans l'air exhalé. [23]

## 2.2. Mesures dans l'air exhalé

La physiologie de l'appareil respiratoire ainsi que les échanges gazeux seront expliqués dans cette partie [24]. L'objectif de ce projet étant la conception d'un capteur capable de mesurer les bio-marqueurs évoqués précédemment, il est important de comprendre en amont les mécanismes de l'appareil respiratoire.

L'appareil respiratoire permet les échanges de gaz entre l'environnement et l'organisme. Il est constitué de zones appelées zones de conduction qui vont servir à faire circuler l'air jusqu'aux zones dites d'échanges. A ce niveau, des échanges se font entre l'air inspiré et le sang [5]

La figure 1 présente les différents compartiments décrits dans la suite. Lors de l'inspiration, le volume des poumons augmente, la pression diminue et l'air rentre dans les voies respiratoires par le nez ou la bouche. Cet air passe ensuite par le pharynx et le larynx. Ces derniers ont un rôle de valve. Ils ouvrent ou ferment l'accès aux voies respiratoires lors de la nutrition. Ensuite, vient la trachée, elle se divise en deux grandes bronches qui vont vers chaque poumons. Ces deux bronches vont se diviser à chaque fois en deux bronches plus petites et se terminent par des alvéoles pulmonaires qui sont des petites poches creuses. L'air inspiré qui arrive aux alvéoles va être acteur des échanges qui se font entre les alvéoles et le sang. En effet, dans les parois de ces alvéoles se trouvent les capillaires qui sont des très petits vaisseaux sanguins et qui vont permettre la diffusion de certains gaz du sang vers les alvéoles. Lors de l'expiration, le volume des poumons diminue et la pression augmente, l'air inspiré ressort des voies respiratoires. Puisqu'il est témoin de ce qui se déroule dans la circulation sanguine il peut alors faire l'objet d'étude comme celle présenté dans ce document.

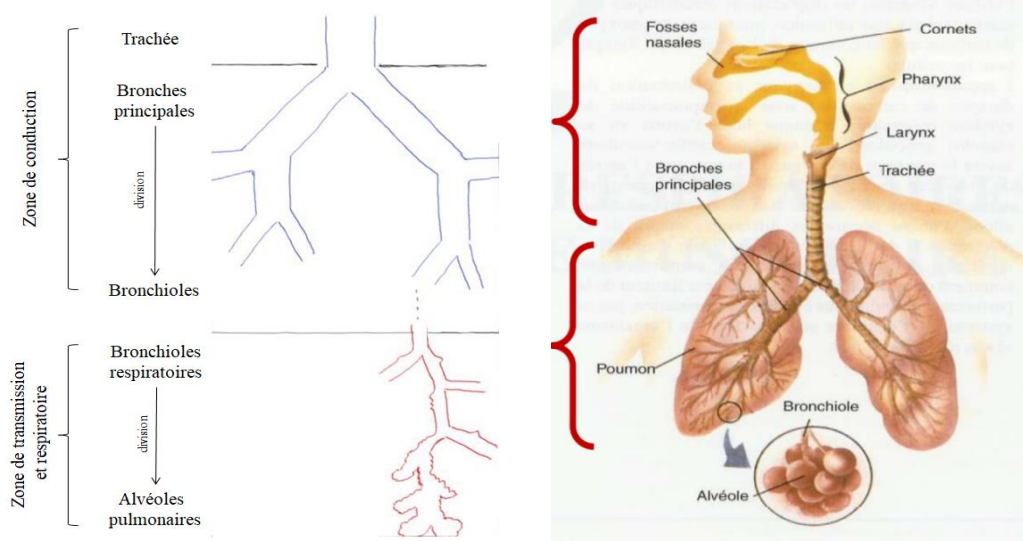


Figure 1 : Physiologie et compartimentation de l'appareil respiratoire

L'air exhalé constitue un accès non invasif aux mécanismes physiologiques internes grâce aux échanges qui se déroulent entre les voies respiratoires et le sang. Ainsi, dans le cas des maladies cardiovasculaires dont le diagnostic peut être lourd pour le patient, l'importance d'avoir un capteur capable d'explorer d'autres possibilités d'identification des pathologies n'est plus questionnable. Certains points restent cependant non négligeables : puisque les échanges se font au niveau alvéolaire, l'information vient surtout de cette zone. C'est aussi pour cette raison que la zone de conduction est souvent appelée « zone morte ». Elle constitue 150 ml de l'air expiré (l'air déplacé par une ventilation est de 500 ml environ et l'air alvéolaire varie en fonction des conditions de respiration) et certaines manœuvres sont mises en place pour minimiser son effet dans la mesure : rinçage alvéolaire ou système de valves [25]. Aussi, les concentrations mesurables sont très petites et variables d'un individu à l'autre [26][22]. La technologie présentée dans ce document (partie 3) tend à réduire les effets des mécanismes mentionnés ci-dessus qui peuvent constituer un biais sur la mesure.

### **2.3. Revue systématique**

Une revue systématique est un travail visant à obtenir une synthèse précise des données disponibles sur un sujet dans la littérature. Dans le milieu médical, c'est un travail assez classique dont la méthodologie est bien définie et nous avons donc décidé de mener une telle revue dans le cadre de ce stage [27]. Le Dr. Fares GOUZI nous a alors présenté toutes les étapes à suivre pour mener à bien cette étude. Cette revue fera l'objet d'un article potentiellement publiable. Dans la suite de ce paragraphe, nous exposons les étapes qui ont permises de relever dans les articles disponibles dans la littérature, les données qui sont en cours de traitement statistique. Pour la réalisation de ce travail, l'équipe se constitue de 5 personnes : Aurore Vicet, Fares Gouzi, Christophe Hédon (cardiologue au CHU de Montpellier), Nicolas Molinari (Professeur statisticien) et moi-même, Diba Ayache.

Au cours de nos recherches bibliographiques, plusieurs gaz d'intérêts ont été identifiés pour les maladies cardiovasculaires. Parmi ces bio-marqueurs nous retenons pour cette étude l'oxyde nitrique (NO), l'acétone ( $C_3H_6O$ ), l'isoprène ( $C_5H_8$ ), etc. Ici la revue systématique s'intéresse à l'acétone mesurable dans l'air exhalé des personnes atteintes de maladies cardiovasculaires. L'objectif final est d'obtenir des concentrations d'acétone exhalé pour des sujets sains et en insuffisance cardiaque dans le but de concevoir un dispositif capable de les mesurer.

#### **- Première étape : définir une problématique.**

Dans cette première étape, il faut définir très précisément la problématique à laquelle il faudra répondre : « Quelle concentration d'acétone trouve-t-on dans l'air exhalé (quels que soient le compartiment de l'appareil respiratoire et la façon d'éjection de l'air), qui soit mesurable à partir d'une méthode quantitative pour des sujets sains et des patients IC (fraction d'éjection, ...) ? » Ainsi, on recherche dans un premier temps dans la littérature (moteur de recherche : PUBMED (figure 2)) des articles présentant des concentrations d'acétone

mesurées avec des méthodes quantitatives sans s'attarder sur la façon dont les prélèvements ont été réalisés. Ces critères seront évalués à la fin du travail.

- **Seconde étape : critères d'inclusion/exclusion PICOS.**

Les critères d'inclusion et d'exclusion PICOS (Population, Intervention, Comparaison, Objectif, Study design) [28] servent de guide pour répondre à la question précédemment identifiée. Il est important d'être le plus rigoureux possible dans leur définition, savoir être précis mais pas trop restrictif. Les critères définis sont résumés dans le tableau 1.

P	-sujets sains, adultes, homme/ femme, sans maladies chroniques et sans traitement pouvant modifier les concentrations d'acétone dans l'organisme, non recrutés dans le cadre hospitalier. -patients en insuffisance cardiaque, présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50% (caractéristique d'une insuffisance cardiaque), patients définis par un examen médical.
I	Non applicable
C	Non applicable
O	Toutes méthodes de recueil, de mesure des échantillons d'air exhalé et non pas buccal.
S	Etudes en anglais incluant plus de 10 sujets, dont l'objectif principal est la mesure d'acétone et non pas une validation de capteur, pas de revues générales, études comparatives avec des groupes contrôles ou pas.

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion PICOS pour la revue systématique et la méta-analyse

- **Troisième étape : définir une équation de recherche.**

Les critères d'inclusion et d'exclusion précédents posent ainsi le décor : si une étude ne remplit ces critères elle est automatiquement exclue. L'équation de recherche va alors nous aider à trouver les études dans la base de données.

→ Acetone AND (breath OR exhaled OR air OR airway) AND (adults OR healthy volunteers OR patients OR control groups)

Elle définit toutes les combinaisons possibles de mots clés utiles à notre recherche. Au total, nous retrouvons 446 études qu'il va falloir « trier ».

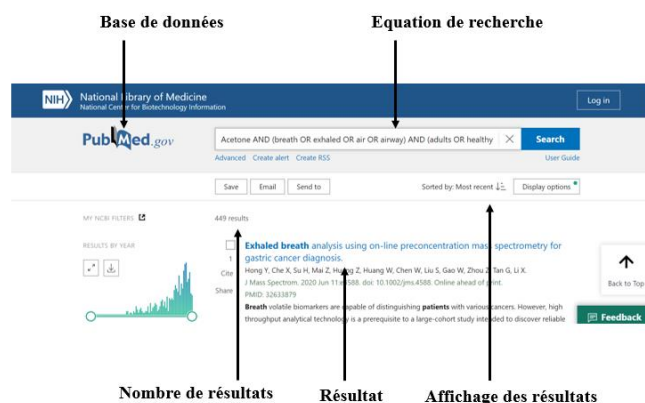


Figure 2 : Base de données pour les recherches médicales

- *Quatrième étape : le screening.*

Cette étape est sans doute la plus longue car il faut lire tous les articles et ne garder que ceux qui remplissent entièrement nos critères. Le diagramme de la figure 3 résume bien les différentes étapes. Nous avons d'abord travaillé à trois (Aurore VICET, Dr. Fares GOUZI et moi-même) afin de définir tous les critères précédemment cités et faire un premier tri dans les articles : sur 446 articles trouvés, nous n'en gardons que 102. Les résultats sont rentrés dans un tableau excel [Annexe 2]. Cette première étape se fait sur la base du titre et du résumé de l'article. Ensuite, j'ai réalisé la deuxième étape qui consiste à lire les articles complets : sur 102 articles retenus au départ, nous n'en gardons que 55 [Annexe 3]. La troisième étape est l'extraction des données, nous avons travaillé à 4 sur cette partie (Aurore VICET, Dr. Fares GOUZI, Dr. Christophe HEDON et moi-même). Les données à extraire, importantes pour notre étude ont été défini dans une fiche [Annexe 4]. Puis la dernière étape est le traitement des données extraites qui est faite par le statisticien : Pr. Nicolas MOLINARI.

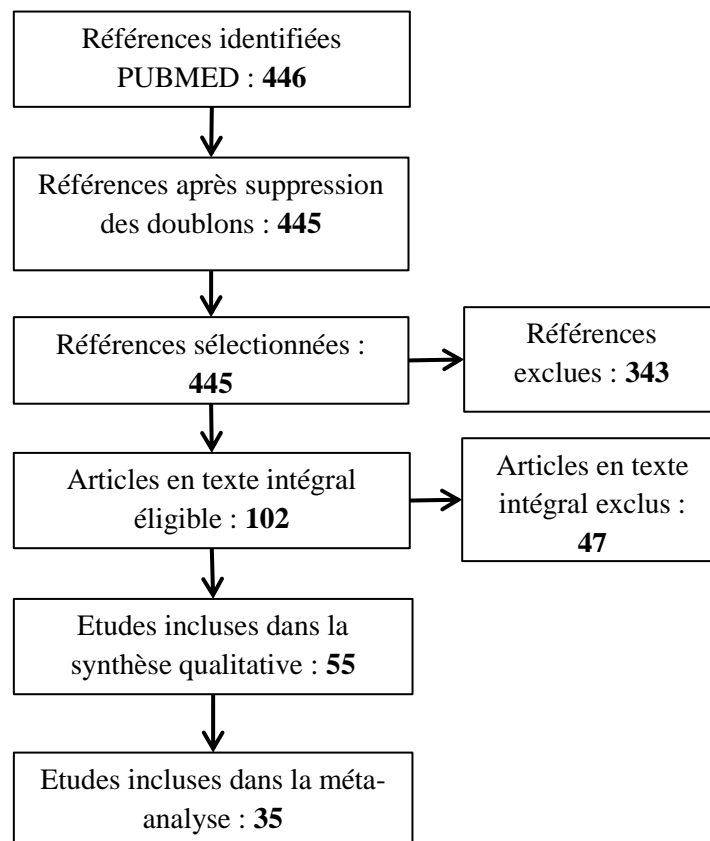


Figure 3 : Diagramme des flux présentant le nombre d'articles sélectionnés et exclus

La revue qualitative (systématique) regroupe toutes les études qui répondent à la problématique de l'étude. La méta-analyse utilise des méthodes statistiques qui permettent de regrouper toutes les données obtenues. Ainsi, le nombre d'articles diffèrent car certaines études n'informent pas sur des données chiffrées qui puissent être traitées statistiquement.

Les données qui seront utilisées pour la méta-analyse sont en cours de traitement et feront l'objet d'une future critique.

Avec ces recherches nous avons aussi identifier des facteurs de variabilité des taux d'acétone dans l'organisme. Ainsi, contrairement à ce que l'on pourrait penser : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle [29] et le statut tabagique [30] ne perturbent pas la mesure. Les facteurs de variabilité seraient donc liés à la présence d'une maladie chronique, la prise d'un traitement médicamenteux [22], le régime alimentaire [31], l'exercice physique [32] et la manœuvre d'expiration de l'air [33].

Les données nécessaires à la rédaction de la méta-analyse sont toujours en cours de traitement statistique. Cette étape permettra d'analyser de façon pertinente les données extraites des articles et les paramètres qui peuvent influer la mesure. Cette étude a été réalisée sur l'acétone mais d'autres travaux concernant d'autres bio-marqueurs de l'insuffisance cardiaque sont aussi en cours.

Dans la suite de ce document, les mesures expérimentales réalisées en laboratoire sont présentées. Ces mesures s'articuleront essentiellement autour de deux gaz : le NO et le CO, car elles dépendent des disponibilités de gaz et des lasers.

### **3- Principe de la QEPAS**

La QEPAS (Quartz Enhanced PhotoAcoustic Spectroscopy) est une technique inventée en 2002 par Kosterev et al [34] à l'université de Houston. En comparaison avec d'autres techniques de spectroscopie laser ou de chromatographie, elle est moins coûteuse et tout aussi précise. Comme son nom l'indique, elle utilise les principes généraux de la photo-acoustique pour étudier et identifier les gaz présents dans un milieu. Dans la suite, toutes les étapes permettant d'arriver à un signal exploitable seront détaillées.

#### **3.1. Principe de l'absorption moléculaire**

Afin de comprendre l'origine du signal observé lors des mesures expérimentales, il est primordial de comprendre les principes de l'absorption moléculaire. Les molécules présentes dans le milieu gazeux vont absorber le rayonnement qu'elles reçoivent à une certaine longueur d'onde. Cette absorption en fonction de la longueur d'onde définit ce qu'on appelle « l'empreinte digitale » des molécules. La quantité d'énergie absorbée lors de cette interaction au niveau microscopique est proportionnelle à la concentration de molécules dans le milieu. Aussi, pour des mesures photo-acoustiques le signal observé dépend fortement de la puissance du laser et du coefficient d'absorption des gaz en question. Il existe des bases de données qui permettent de tracer les spectres d'absorption de certaines molécules. La figure 4 a été réalisée sur BYTRAN.

Dans le moyen et lointain infrarouge (3-50  $\mu\text{m}$ ) se situent des raies d'absorption de forte intensité. Pour le CO, il serait intéressant de pouvoir travailler à environ 4.6  $\mu\text{m}$  et pour le NO à environ 5.2  $\mu\text{m}$ . Comme expliqué précédemment, il est important d'avoir des sources laser capables de travailler avec les raies les plus intenses. Aussi, il faut réussir à travailler dans des

zones où les raies des gaz d'intérêts ne croisent pas avec celle de l'eau (H<sub>2</sub>O) et du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) contenu en abondance dans l'atmosphère. Il est donc préférable de travailler dans les zones de transparence de l'atmosphère comme décrite dans la figure 4.

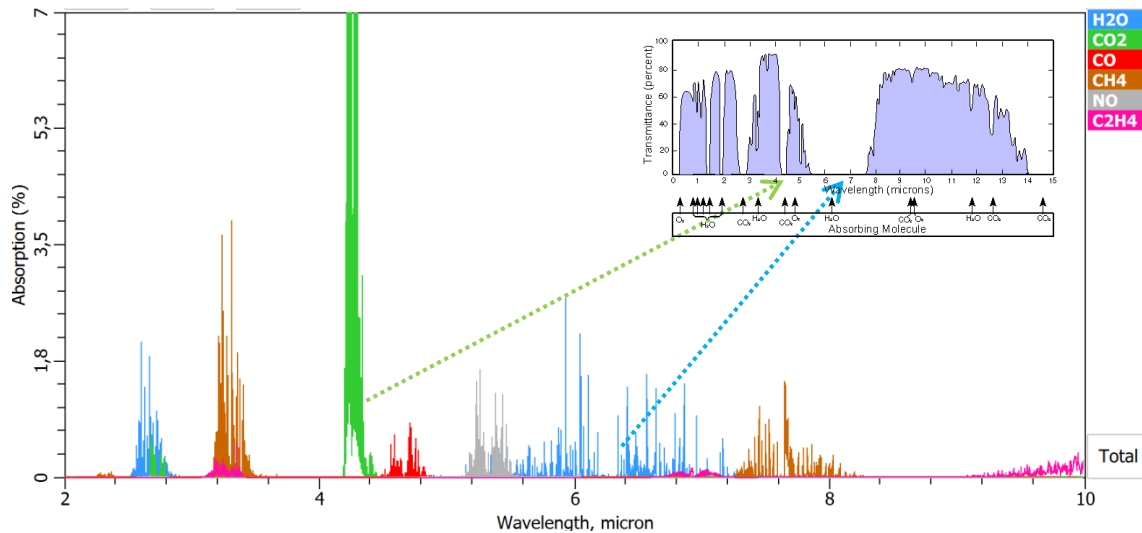


Figure 4 : Principe d'absorption moléculaire et zones de transparence de l'atmosphère (figure insérée en haut à droite). Ce diagramme a été obtenu pour des concentrations de 1% de gaz avec 1% de H<sub>2</sub>O et 400 ppm de CO<sub>2</sub> correspondant aux concentrations présentes dans l'atmosphère

### 3.2. QEPAS : principe général

Le principe de la QEPAS s'inspire des techniques de spectroscopie et de photo-acoustique. Afin de comprendre comment la QEPAS fonctionne, il est important de comprendre ces principes de base.

#### - *Spectroscopie d'absorption directe :*

La spectroscopie d'absorption directe (figure 5) est à la base d'autres techniques qui permettent la détection de gaz [8]. Sa configuration est simple : elle utilise un laser, une cellule de gaz et un photo-détecteur et son principe l'est d'autant plus : le rayonnement du laser traverse une cellule contenant des gaz qui pourrait possiblement l'absorber ce rayonnement. Lorsque la lumière du laser traverse la cellule de gaz, celle-ci est partiellement absorbée (à une longueur d'onde précise) selon les principes expliqués dans la partie 2.1. Cette absorption de la lumière par les molécules présentes dans la cellule est mesurée en sortie de la cellule de gaz par un photo-détecteur. Pour observer cette absorption, il faut réaliser un balayage de la longueur d'onde du laser. Pour les lasers semi-conducteurs accordables utilisés dans ce projet, la longueur d'onde d'émission dépend du courant injecté, c'est l'accordabilité. Aussi une augmentation du courant engendre aussi une augmentation de la puissance).

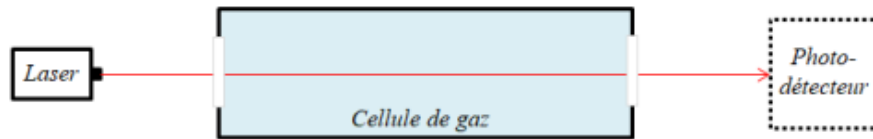


Figure 5 : Principe de la spectroscopie d'absorption directe

La relation de Beer-Lambert qui lie les intensités des faisceaux  $I_0$  incidente et  $I_f$  transmise permet de retrouver la concentration de gaz dans cette cellule. Cette mesure dépend fortement de la longueur du milieu absorbant.

$$I_0 = I_f e^{-\alpha L}. \quad (1)$$

$\alpha$  : coefficient d'absorption [ $\text{cm}^{-1}$ ]

L : longueur du milieu absorbant [cm]

- ***Spectroscopie photo-acoustique (PAS : photoacoustic spectroscopy)***

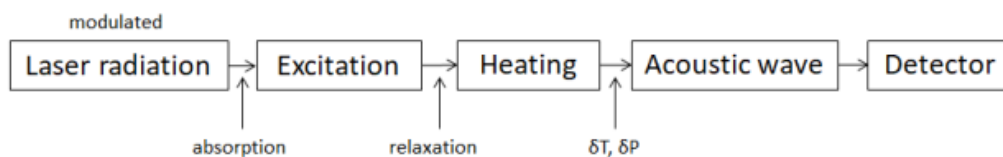


Figure 6 : Etapes permettant la formation d'une onde acoustique

Une des techniques qui découle de la spectroscopie d'absorption directe est la spectroscopie photo-acoustique. Le rayonnement du laser traverse toujours une chambre contenant un gaz à étudier mais le principe et la configuration changent. En effet, comme son nom l'indique, c'est l'effet photo-acoustique qui va être mis en jeu dans cette détection. Lorsque le rayonnement laser traverse la cellule de gaz, une partie de l'énergie va être absorbée par les molécules présentes dans le milieu qui vont alors passer d'un état stable à un état excité. S'en suit une phase de relaxation (désexcitation) au cours de laquelle les molécules reviennent à leur état de repos par des effets collisionnels non radiatifs. Durant cette phase survient une variation de la température qui engendre à son tour une variation de la pression. En répétant ce phénomène de façon périodique (modulation périodique de la source laser) la variation de la pression (elle aussi périodique) permet alors la formation d'une onde acoustique dans une cavité acoustique résonnante. Cette onde est alors mesurable par un détecteur (figures 6 et 7) qui sera ici un microphone. La PAS a l'avantage de s'affranchir de la longueur du milieu absorbant, ce qui en fait un détecteur adapté à toute longueur d'onde de travail. Aussi, contrairement au photo-détecteur, le microphone utilisé pour la détection ne dépend pas de la longueur d'onde. Cependant, d'autres paramètres restent à prendre en compte : la création de l'onde acoustique dépendant des conditions de température et de pression dans la cavité.



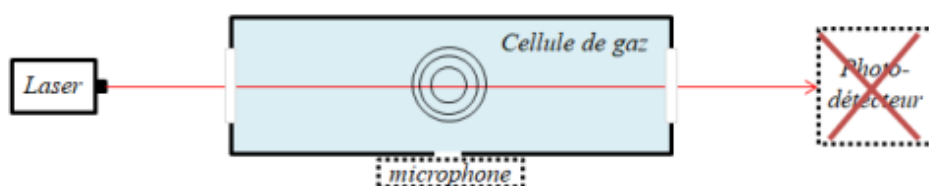


Figure 7 : Principe de la spectroscopie photo-acoustique

#### - ***QEPAS : Quartz Enhanced PhotoAcoustic Spectroscopy***

En 2002, Kosterev et al [34] mettent au point une technique qui suit les principes de la PAS (figure 8). Avec l'effet photo-acoustique précédemment décrit, une onde acoustique, qui va exciter mécaniquement un diapason, est formée puis, selon un effet piézoélectrique, un signal exploitable est obtenu. En effet, cette technique emploie d'un diapason en quartz (élément piézoélectrique nommé QTF : Quartz Tuning Forks) comme système de détection. L'utilisation du diapason en quartz permet de s'affranchir de la nécessité d'avoir une cavité résonante. En plus de cela, le diapason en quartz est un élément couramment utilisé dans d'autres domaines, donc disponible, et faible coût comparé au microphone utilisé dans la PAS. Enfin, le diapason en quartz a des propriétés précises qui le rendent très sensible. Elles seront détaillées dans la partie suivante.

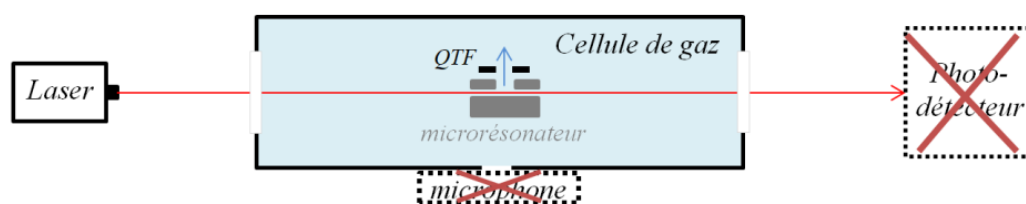


Figure 8 : Principe de la QEPAS. La flèche bleue montre le sens de propagation de l'onde acoustique

En comparaison avec d'autres méthodes (figure 9) de détection des gaz, la QEPAS a tout d'abord l'avantage d'être peu encombrante, d'avoir un temps de traitement assez court et de travailler à des températures proches de la température ambiante. Aussi la QEPAS permet de détecter des valeurs proches du ppb ce qui la classe dans la catégorie des techniques ayant une très bonne sensibilité.

Technology	Detection limit	Advantages	Disadvantages
GC/MS	ppt levels	Highly selective and sensitive	Long sampling time/need for standards/pre-concentration required
PTR-MS	Low ppb levels	Real-time analysis	Narrow range of detectable compounds/impossible to identify compounds
SIFT-MS	Low ppb levels/ppt levels	Real-time analysis/broad range of detection	Impossible to identify compounds
QCL/Mid-IR	Low ppb levels	Real time analysis/potential for portability and miniaturization	Currently limited by available technology to reach sufficient specificity/selectivity required for practical use
Sensor Array / Electronic Nose	N/A	Real-time analysis/potential for portability and miniaturization	Pattern recognition makes identification of compounds impossible

Figure 9 : Comparaison de plusieurs techniques permettant la détection des gaz présent dans l'air exhalé.

La QEPAS se situe dans la catégorie des « QCL/ Mid-IR » [6]

### 3.3. Mesure QEPAS

Dans cette partie seront expliqués les concepts techniques généraux mis en place pour l'obtention d'un signal exploitable. Le banc expérimental (figure 10) peut être divisé en trois parties : le bloc contenant le laser, la cellule de gaz et les appareils de mesures. Dans la partie 3.4, le laser et la cellule de gaz seront plus détaillés.

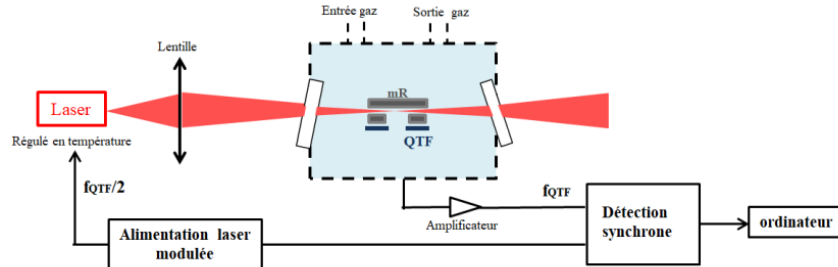


Figure 10 : Schéma du banc expérimental utilisé pour les mesures QEPAS

Comme expliqué précédemment, le rayonnement émis par le laser va être absorbé à une certaine longueur d'onde ( $\lambda_{raie}$ ) par le gaz contenu dans la cellule. La longueur d'onde du laser utilisé est choisie en fonction de l'entité gazeuse à étudier. Grâce au micro-résonateur qui sert à amplifier l'onde, la lumière du laser est focalisée entre les fourches du diapason en quartz choisit comme système de détection. L'effet photo-acoustique va permettre la formation d'une onde acoustique qui va, en se propageant, rencontrer les fourches du diapason et engendrer ainsi leur déplacement. Les matériaux piézo-électrique comme le quartz ont la particularité de générer un signal électrique à partir d'un mouvement mécanique : c'est l'effet piézoélectrique. Le QTF utilisé a une fréquence de résonance propre ( $f_{QTF}=32\text{kHz}$ ) et ce n'est qu'à cette fréquence précise qu'il entre dans une configuration vibrationnelle lui permettant la génération de ce signal. Ainsi, la source d'alimentation du laser va être modulée à  $f_{QTF}$  afin d'obtenir une onde de pression à cette même fréquence. Le signal électrique alors généré par le QTF est de l'ordre de quelques nA. Un amplificateur transimpédance à fort gain ( $10^8$ ) va permettre sa conversion en une tension électrique exploitable. Enfin, une détection synchrone va permettre la démodulation du signal et sa lecture sur un ordinateur. Le signal obtenu est alors proportionnel à la concentration de gaz présent dans la cellule.

$$S \propto \frac{Q P \alpha}{f_{QTF}}. \quad (2)$$

S: signal QEPAS [V]

Q: facteur de qualité du QTF

P: puissance du laser [W]

$\alpha$  : coefficient d'absorption [ $\text{cm}^{-1}$ ]

$f_{QTF}$ : fréquence de résonance du QTF [Hz]

La modulation de la source d'alimentation du laser va permettre un balayage de la longueur d'onde (WMS : Wavelength Modulation Spectroscopy) à l'origine du phénomène de spectroscopie et la formation d'une onde acoustique à la fréquence de modulation (égale à la fréquence de résonance du QTF).

Dans le cas de la WMS (figure 11), l'alimentation du laser se compose donc d'une rampe de courant basse fréquence qui contrôle la fréquence d'émission du laser (TDLS : Tunable Laser Diode Spectroscopy) et d'une sinusoïde de faible amplitude [35] (dont la valeur sera calculée dans la partie 4) dont la fréquence correspondra à celle de l'onde acoustique formée par effet photo-acoustique. En réalité, le laser est modulé à une fréquence égale à la moitié de celle du QTF. En effet, dans les configurations dans lesquelles nous travaillons, il a été observé que la dérivée première en sortie de détection synchrone correspondait à un minimum du spectre, alors que la dérivée seconde correspondait à un maximum. La modulation se fait donc à  $f_{QTF}/2$  tandis que la démodulation se fait en  $2f$  (soit  $f_{QTF}$ ). Le signal obtenu, proportionnel à la concentration de gaz, est expliqué sur la figure suivante.

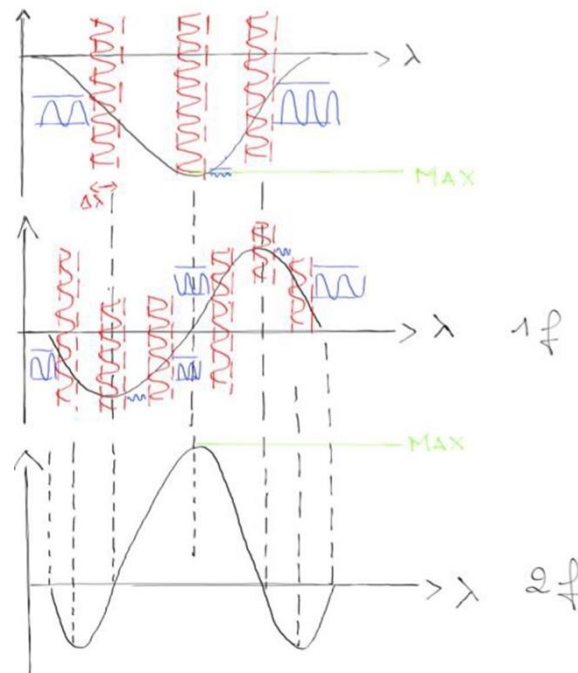


Figure 11 : Principe de la modulation en longueur d'onde du laser (WMS). Le rouge représente la modulation en longueur d'onde. Le bleu est le signal localement observé. Le signal en noir représente l'absorption.

### 3.4. Différents compartiments

Le banc d'expérimentation peut se diviser en trois grandes parties : les appareils de mesure, la partie comprenant le laser et la cellule de gaz.

### - *Les appareils de mesures :*

Ils sont composés principalement des régulateurs de température, de l'alimentation laser, de la détection synchrone et de l'amplificateur transimpédance avec son alimentation (+-15V). En fonction de la tâche à effectuer d'autres appareils tels que le photo-détecteur ou encore un générateur de fréquence peuvent s'ajouter.

### - *Le compartiment laser*

La longueur d'onde du laser est choisie en fonction de l'espèce gazeuse à détecter. Ainsi, à un laser on associe une entité à une longueur d'onde précise. Pour ces travaux, le laser utilisé est un laser à semi-conducteur, plus précisément un laser à cascade quantique intra-bande dit QCL (Quantum Cascade Laser). Ce type de laser couvre un intervalle de longueur d'onde assez grand (entre 3  $\mu\text{m}$  et l'infrarouge rouge lointain). L'effet cascade de ces lasers permet une bonne amplification de lumière [8]. Les transitions optiques dans les QCL se font uniquement dans la bande de conduction, ce qui n'est pas le cas de tous les lasers. Ces propriétés font l'objet de nombreuses recherches et ne seront pas détaillées dans ce document.

Au boîtier sont connectés l'alimentation laser, un système de circulation d'eau et un module peltier [36] pour la régulation en température. La longueur d'onde d'émission du laser est contrôlée par deux éléments principaux : le courant et la température. Il est donc important de pouvoir maîtriser ces deux éléments. Le système de circulation d'eau va permettre de maintenir une température constante de 20°C. Ce système d'eau constitue une masse thermique importante qui permet d'absorber la chaleur générée par le module peltier. Ce dernier permet d'imposer une température de travail choisie. L'effet peltier a été découvert par le physicien français Jean-Charles Peltier en 1834. C'est un phénomène dit thermoélectrique, qui, comme son nom l'indique permet une régulation de la température par le biais d'un courant électrique. Cet effet a lieu dans un matériau semi-conducteur, au passage du courant électrique, une face se réchauffe tandis que l'autre se refroidit. Le peltier est un système de régulation précis et fiable utilisé dans différents domaines de recherches. Le fonctionnement du laser sera détaillé dans la partie expérimentale (partie 4).

### - *La cellule de gaz*

C'est dans cette cellule qu'opère le système de détection. Elle est étanche et contient une entrée et une sortie de gaz ainsi que des fenêtres adaptées permettant le passage de la lumière du laser. Ces fenêtres sont choisies dans des matériaux qui vont limiter au mieux les pertes liées à la puissance du laser lors de son passage. Aussi, sont retrouvées des connexions permettant une excitation externe du QTF (la nécessité de cette excitation externe sera mieux expliquée dans la partie suivante) et une lecture du signal obtenu. Une des deux bornes du QTF est reliée à l'amplificateur transimpédance comme expliqué précédemment.

A l'intérieur de la cellule de gaz se trouvent des capteurs d'humidité et de température ainsi que le QTF et le micro-résonateur. Les variations des conditions de température et d'humidité peuvent entraîner des perturbations de la mesure c'est pour cela qu'il est important de pouvoir aussi les mesurer.

Le QTF est un élément piézoélectrique qui permet la génération d'un signal électrique lors d'une stimulation mécanique et inversement. Le QTF utilisé ici possède trois modes de vibrations dans le plan (figure 12) [8] :



Figure 12 : Trois modes de vibration du QTF. Dans les mesures faites au laboratoire, nous travaillons avec le premier mode (à gauche) qui permet une vibration autour de 32760 Hz

Chacun de ces modes a une fréquence de résonance différente. Dans ce projet, le premier mode de vibration est utilisé avec une fréquence  $f_{QTF} = 32759$  Hz. Dans le cadre de ce projet nous travaillons avec le QTF décapsulé c'est-à-dire hors enceinte protectrice [Annexe 5]. Le QTF peut être assimilé à un circuit électrique équivalent (figure 13) permettant aussi de retrouver cette fréquence.

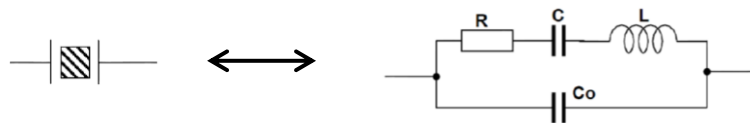


Figure 13 : Modélisation du QTF par un circuit électrique. Les valeurs de R, L, C et C0 sont respectivement de 31,57 kΩ, 1932 H, 12,2 fF, 12,5 pF

La fréquence de résonance est donc :  $f_{QTF} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{1}{LC}}$  . (3)

Il faut noter que cette fréquence peut varier comme expliqué en fonction des conditions de température, d'humidité et de vieillissement du matériau. Une autre caractéristique propre au QTF est aussi affectée par ces conditions : c'est le facteur de qualité Q.

$$Q = \frac{1}{R} \sqrt{\frac{L}{C}} . (4)$$

Le facteur de qualité Q pour un diapason en quartz est proche de 8000. Il est inversement proportionnel aux pertes et définit la capacité du diapason à conserver son énergie mécanique. Sa mesure expérimentale sera détaillée dans la partie 4.

Le micro-résonateur (mR) permet une amplification de l'onde acoustique générée. Dans ce projet, la configuration utilisée est dite off-beam (figure 14) [37], c'est-à-dire que le QTF est situé hors de la trajectoire du faisceau laser. Ainsi, le micro-résonateur est un tube

cylindrique ouvert possédant une ouverture en son centre devant laquelle est placée le QTF. Le faisceau laser se propage à l'intérieur de ce tube et génère une onde acoustique grâce à l'effet photo-acoustique. L'onde acoustique stationnaire formée dans le tube principale est amplifiée puis ressort par l'ouverture centrale. Le dimensionnement du micro-résonateur (figure 15) a été fait de façon très minutieuse lors de précédents travaux afin d'optimiser les paramètres de l'onde formée. Seuls des travaux de simulation (réalisés sur python) concernant l'onde formée au centre de la fente du mR sera présentée dans ce document mais il faut savoir que la longueur du tube, son rayon ainsi que la position du QTF par rapport à la fente sont aussi des paramètres importants.

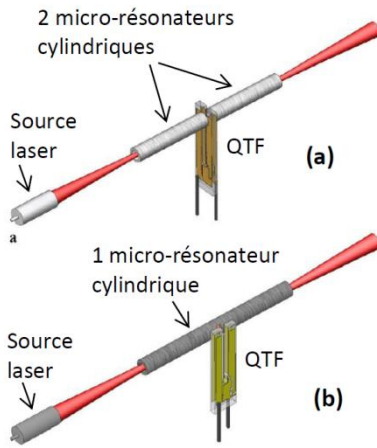


Figure 14 : Configuration off-beam du mR et du QTF (b). La configuration on-beam (a) n'est pas utilisée dans ce projet

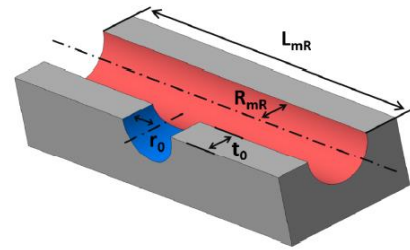


Figure 15 : représentation 3D du mR :  $r_0$ ,  $t_0$ ,  $L_{mR}$  et  $R_{mR}$  sont respectivement de 0.25 mm, 0.5 mm, 6.1 mm et 0.7 mm

Donc, le mR est utilisé pour amplifier l'onde acoustique formée. Les dimensions de la fente par laquelle passe l'onde sont donc importantes. L'équation de l'onde en sortie du tube a été approximée par Petra et al [38]. Dans la configuration off-beam dans laquelle nous travaillons, cette équation donne une approximation de l'onde formée au centre de la fente du mR en fonction de la distance entre le mR et le diapason. Nous obtenons alors, pour un milieu contenant de l'air contenant uniquement du CO :

$$P(r, t) = (\gamma - 1) \omega k \frac{W}{8v^2} \left[ J_0 \left( \frac{\omega r}{v} \right) \cos \omega t + Y_0 \left( \frac{\omega r}{v} \right) \sin \omega t \right]. \quad (5)$$

$\gamma$ : coefficient adiabatique du CO = 1,4

$\omega$  : pulsation =  $2 \pi f$  avec  $f = f_{QTF} = 32759$  Hz

$k$  : coefficient d'absorption du milieu =  $21,7 \text{ m}^{-1}$

$W$  : puissance du laser : 0,05 W

$v$  : vitesse du son dans le milieu :  $348,4 \text{ m.s}^{-1}$

$J_0$  et  $Y_0$  : fonction de Bessel d'ordre zéro, respectivement de première et deuxième espèce

$r$  : distance entre le centre du mR et le diapason

L'amplitude de l'onde formée au centre de l'ouverture centrale du mR diminue lorsque  $r$  augmente (figure 15), d'où l'importance d'avoir un dimensionnement bien établi.

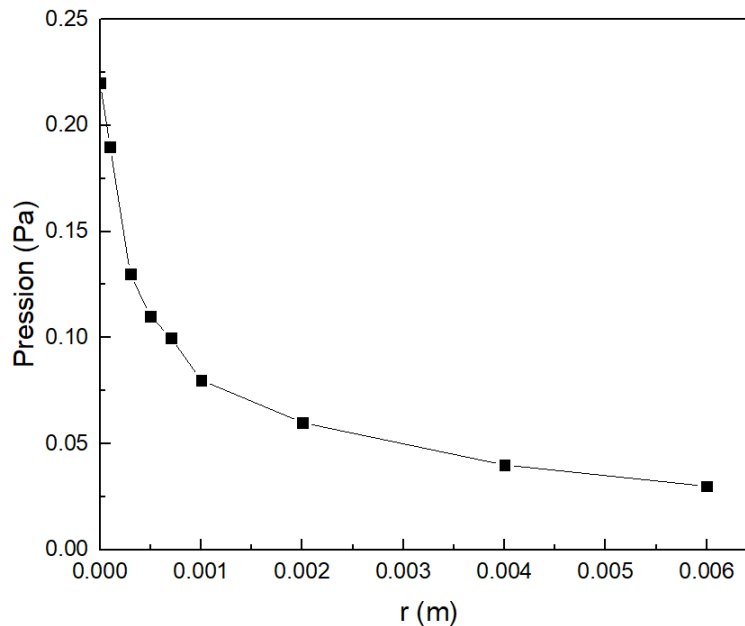


Figure 16 : Amplitude de l'onde acoustique formée en fonction de la distance  $r$  entre le mR et le QTF

## 4- Mesures expérimentales

L'objectif de ce projet est la réalisation d'un capteur permettant de mesurer, dans l'air exhalé, des concentrations de gaz afin de faciliter le diagnostic des maladies cardiovasculaires. Au cours d'un précédent projet, des mesures ont été effectuées concernant la détection de CO. Les résultats, très prometteurs, ont été publiés dans une revue [7]. Dans ce document, lors des mesures physiologiques, un système de vanne est utilisé pour séparer l'air alvéolaire et celui de la zone de conduction. Ce système propose une première solution adaptée au souci de compartimentation. Aussi, le capteur s'est montré très sensible aux conditions d'humidité qui s'avèrent être très variables lors des mesures réalisées sur l'air exhalé. Cette variation de l'humidité conduit en particulier à la variation de la fréquence de résonance. Le but premier de ce projet est donc une optimisation des mesures avec un programme aidant à la correction de la fréquence (présenté dans la suite) puis la mise en place des mesures pour un autre gaz : le NO. Le banc expérimental comporte plusieurs éléments qu'il est important de pouvoir caractériser séparément afin de mieux comprendre leur fonctionnement. Nous détaillerons alors la caractérisation du QTF, la mise en route du laser et les mesures réalisées sur des échantillons gazeux calibrés. Pour des raisons sanitaires (crise COVID-19), aucun sujet n'a participé aux mesures effectuées au laboratoire et les mesures à l'hôpital ont été impossibles.

## 4.1. Mesure de CO

Chez un individu sain et non-fumeur, les concentrations de CO mesurables sont d'environ 1 à 3 ppm [39]. Des mesures ont été réalisées au laboratoire sur des sujets fumeurs et non-fumeurs avec une limite de détection de 20 ppb en 1s [7]. Dans la suite, les mesures effectuées à l'aide d'un laser CO seront présentées. Aussi, un programme réel de correction sur Labview a été mis en place pour réduire le temps de mesure sachant que, pour des mesures physiologiques, nous souhaitons avoir des mesures en temps réel.

### - Caractérisation du diapason

La caractérisation du QTF est réalisée à l'aide d'une excitation électrique. Les branchements électriques sont représentés en [Annexe 6] On utilise une détection synchrone afin d'effectuer un balayage en fréquence avec une faible amplitude d'excitation de 1mV. Le montage électrique est simple et on observe alors la réponse fréquentielle suivante (figure 16).

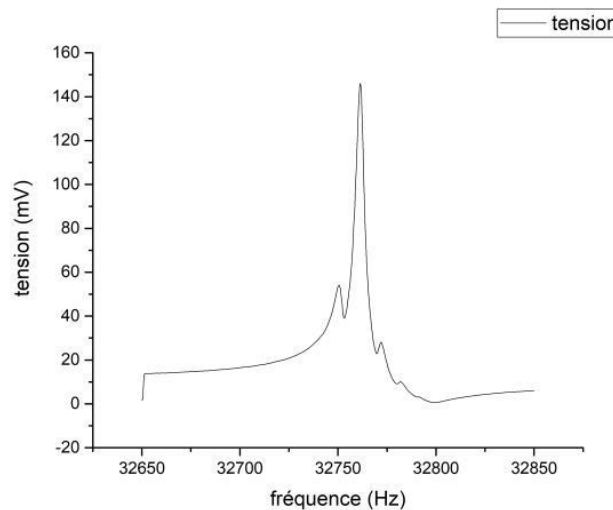


Figure 17 : Réponse en fréquence du QTF à une excitation électrique

Dans ces conditions de mesure la résonance se situe à  $f_{QTF}=32761,4$  Hz (figure 16). C'est cette fréquence la qui sera utilisée pour les prochaines mesures.

Le facteur de qualité donne alors :  $Q = \frac{f_{QTF}}{\Delta f} = 8190,4$  avec  $\Delta f$  étant la largeur à mi-hauteur.

Au cours des mesures réalisées les mois suivants, nous avons observé que le facteur de qualité décroît et que la fréquence de QTF varie dans le temps. La caractérisation du diapason est effectuée régulièrement afin d'assurer fonctionnement à la résonance. Cela permet d'obtenir un signal maximal en sorti de QTF.

### - Caractéristiques et fonctionnement du laser CO

Le laser permettant la mesure du CO a été fourni par l'entreprise MirSense [40]. C'est un laser QCL avec une longueur d'onde d'émission de 4,6  $\mu m$ . Dans cette zone spectrale, l'absorption de l'eau et du CO<sub>2</sub> est faible tandis que celle du CO est intense. Les



caractérisations spectrales de ce laser ont été effectuées avant le début de ce stage. La réponse du laser en tension et puissance à une augmentation du courant d'alimentation est une caractéristique importante permettant de savoir les régimes de fonctionnement et les seuils qu'il ne faut pas dépasser.

Sur la figure 17, la puissance et la tension en fonction du courant d'alimentation du laser sont représentés pour différentes températures. Les branchements électriques sont représentées en [Annexe 7].

La tension maximale est d'environ 12V et ne varie pas vraiment en fonction de la température. Le laser a un courant seuil, c'est le courant à partir duquel le laser émet un rayonnement laser. En fonction de la température, ce courant peut changer, caractérisé par sa température  $T_0=222$  K. Ici, à 15°C le courant seuil est de 454 mA, pour 20°C, il est de 463mA, enfin à 25°C il est de 475mA.

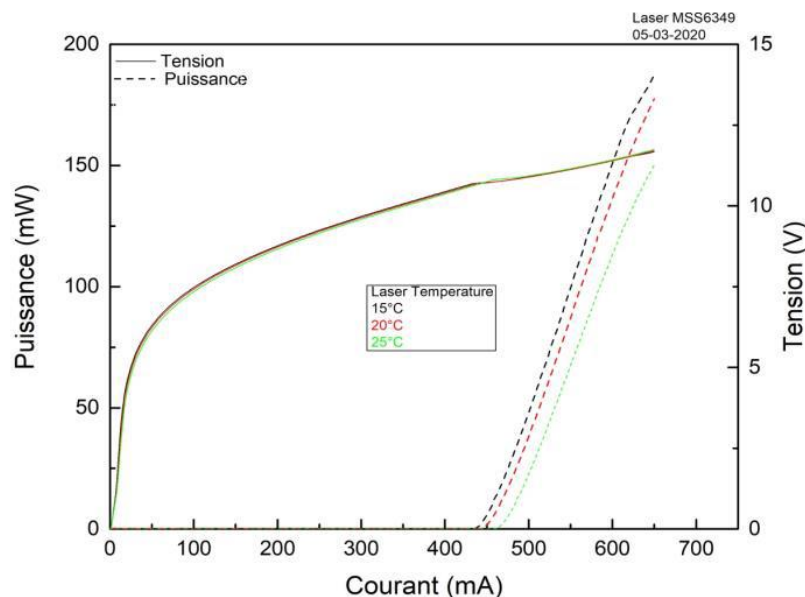


Figure 18 : Caractérisation du laser CO : Puissance et tension en fonction du courant d'alimentation à différentes températures

#### - Recherche signal QEPAS

Après avoir compris le fonctionnement des principaux composants vient la phase de recherche du signal QEPAS. Avant toutes choses, il faut réussir à avoir le bon alignement dans le système optique composé du laser, de la lentille et du mR. L'alignement se fait à l'aide d'un papier thermique et d'un photo-détecteur. Le système optique étant sensible et les distances entre le mR et le QTF étant très petites, c'est une étape qu'il faut répéter souvent pour éviter que le laser ne touche directement le QTF et que le signal détecté soit faussé. Les branchements électriques et les différents appareils sont représentés en [Annexe 8].

Ensuite, 200 ppm de CO disponible dans une bouteille calibrée sont utilisées pour la détection. Le résultat obtenu est présenté dans la figure 18.

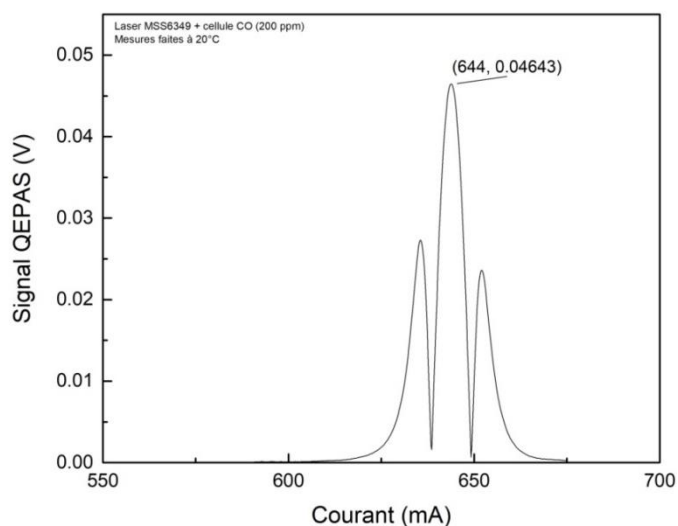


Figure 19 : Signal QEPAS obtenu pour 200 ppm de CO à 20°C

Sur le signal QEPAS obtenu on reconnaît la valeur absolue du signal  $2f$  (MAG) présenté dans la figure 11. Ce signal est centrée à 644 mA avec une amplitude démodulée de 46 mV. Cette amplitude détectée peut être optimisée en modifiant l'amplitude de modulation du laser. Ici l'amplitude de modulation utilisée est de 40 mV.

#### - Amplitude de modulation

L'amplitude de modulation optimale est obtenue en effectuant une série de test à plusieurs amplitudes de modulation.

Les figures (figure 19) présentes le signal QEPAS obtenu pour plusieurs amplitudes de modulation. L'amplitude maximale du signal est obtenue pour une amplitude de modulation de 41,4 mA [7].

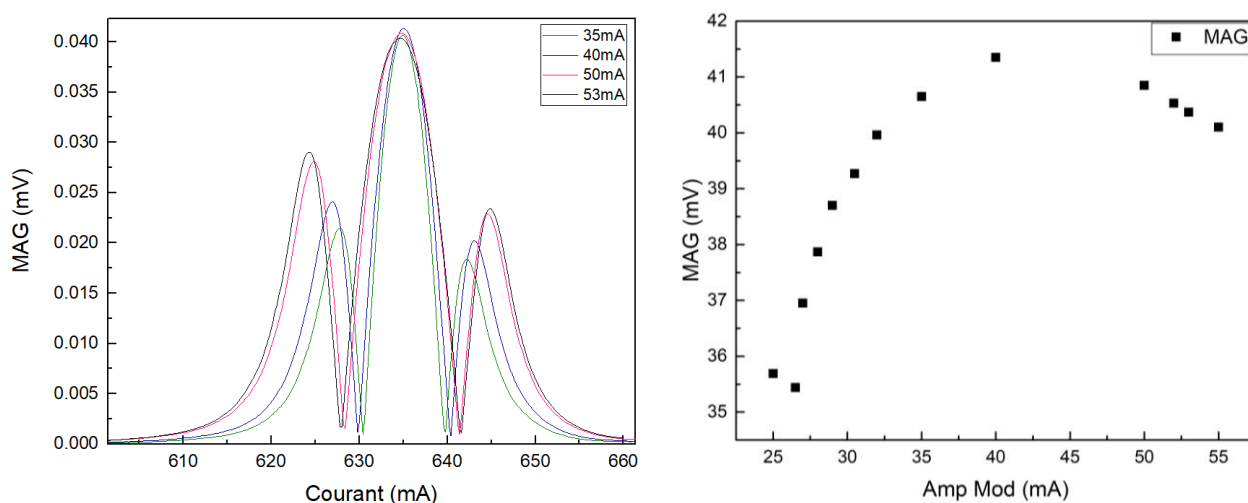


Figure 20 : Signal QEPAS obtenu pour différentes amplitude de modulation (gauche). Sur le graphique de droite, le maximum de l'amplitude du signal QEPAS obtenu pour plusieurs amplitudes de modulation est représenté.

## - Calibration

Une fois que le signal QEPAS est optimisé, nous fixons le laser au courant auquel la détection est faite, avec l'amplitude de modulation choisit. Puis à l'aide d'un diluteur (GasMix Aiolos II) nous allons observer la réponse QEPAS pour différentes concentrations. Le signal a été obtenu pour une sensibilité de 50 mV et une constante de temps de 50 us. Les conditions de températures et d'humidité ont aussi été mesurées au cours de cette acquisition [Annexe 9].

Le programme utilisé comporte 6 étapes et le résultat est présenté dans la figure 20.

Etape 1 : rinçage à l'air sec pur ( $N_2$ ).

Etape 2 : 30 ppm de CO.

Etape 2 : rinçage.

Etape 3 : 10 ppm de CO.

Etape 4 : rinçage.

Etape 5 : 1 ppm de CO.

Etape 6 : rinçage.

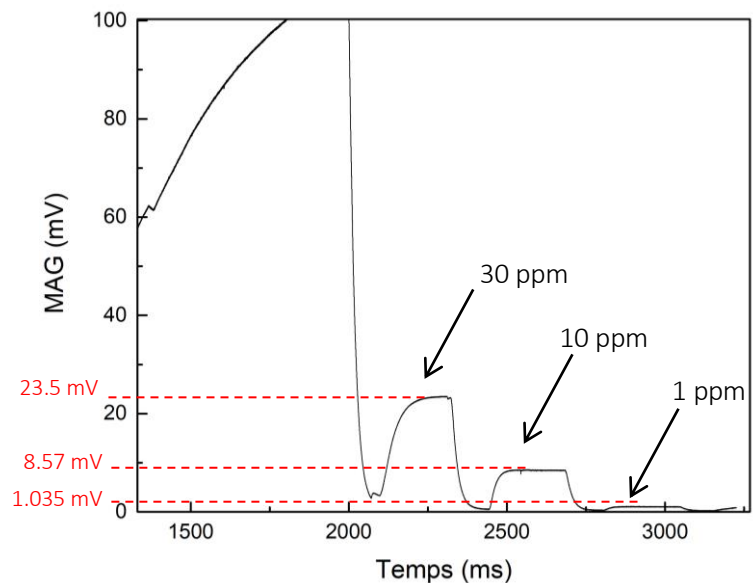


Figure 21 : Amplitude du signal QEPAS pour plusieurs concentrations de CO.

A l'aide des données obtenues précédemment, il est possible de réaliser un fit linéaire (figure 21). Ce fit linéaire permet de faire une correspondance entre le signal QEPAS obtenu et la concentration de gaz présente dans la cellule.

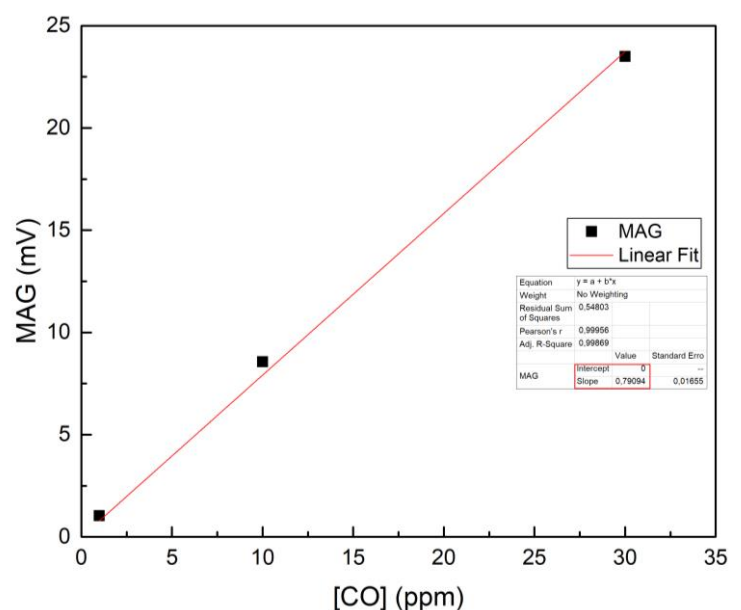


Figure 22 : Fit linéaire permettant d'associer un signal à une concentration : calibration

Au cours de ces mesures, un bulleur a été utilisé. C'est un système de qui permet d'humidifier le mélange gazeux. En effet, des études montrent que le signal photo-acoustique peut être amplifié avec l'humidité car celle-ci permet de diminuer le temps de relaxation du CO [7]. Le signal QEPAS obtenu à l'aide du bulleur est ainsi 3 fois plus élevé que celui obtenu sans bulleur [7].

Les mesures de calibration permettent de calculer le rapport Signal/ Bruit (figure 22). Il est calculé à partir du signal obtenu à 1ppm car ce sont des valeurs proches des valeurs physiologiques.

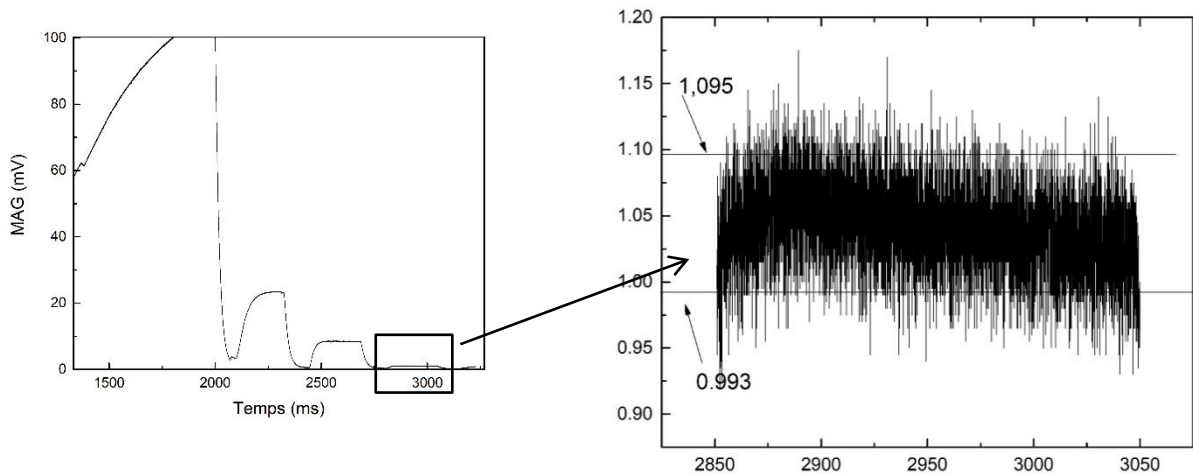


Figure 23 : Mesure du rapport signal sur bruit

En prenant la moyenne de ce signal bruité sur la différence d'intervalle du bruit, nous obtenons :  $\frac{\text{Signal}}{\text{Bruit}} = \frac{1,04}{1,095-0,993} = 10,19$

Ce rapport informe sur la limite de détection du capteur :  $\text{LOD} = 1 \text{ (ppmv)} / 10,19 = 0.098 \text{ ppmv} = 98 \text{ ppbv}$ . Les concentrations de CO pour des sujets sains, fumeurs et non-fumeurs varient entre 0.5 et 50 ppmv. Les mesures présentées précédemment correspondent à celles réalisées dans un précédent projet [7]. Ce capteur est donc apte à réaliser des mesures physiologique chez des sujets sains fumeurs ou non-fumeurs. Ces mesures ne sont pas stables dans le temps et peuvent changer en fonction des conditions de mesures d'où l'utilité d'avoir des systèmes de correction de la mesure en temps réel.

#### - *Correction de la fréquence*

Le QTF a une fréquence propre autour de 32761 Hz, cette fréquence peut cependant varier en fonction des conditions d'humidité, de température et surtout lors des mesures effectuées sur des sujets. Or le signal QEPAS dépend de cette fréquence, il est donc nécessaire de pouvoir le mesurer et le corriger. Un programme LabView a été mis en place par Roman ROUSSEAU, doctorant de 3<sup>ème</sup> année, et permet une correction de la fréquence en temps réel.

Ce programme consiste à réaliser de façon alternée une mesure QEPAS et une mesure de la fréquence du QTF. Si cette dernière change au cours de la mesure, il est possible de faire une

mise à jour. Deux solutions sont alors possibles. La première est un balayage en fréquence mais cette méthode est assez longue et il faut attendre que le diapason se stabilise avant de poursuivre la mesure. La seconde méthode est une méthode de mesure de la décroissance temporelle du signal émis par le QTF. Comment fonctionne cette mesure ?

La mesure se fait en deux étapes: la première est une excitation forcée (électrique) du diapason avec un signal sinusoïdale à fréquence d'excitation  $f_{exc}$  proche de la fréquence propre ( $f_{QTF}$ ) du QTF. La seconde est une phase de relaxation (libre) au cours de laquelle le QTF va vibrer à sa fréquence de résonance  $f_{QTF}$  [41]. Ainsi, à la sortie de la détection synchrone, dont la fréquence de référence est à  $f_{exc}$ , on observe un signal de battement (BF) à une fréquence  $f_{exc}-f_{QTF}$ . Connaissant  $f_{exc}$ , on peut en déduire précisément la valeur de  $f_{QTF}$ . Enfin, nous effectuons la correction de modulation du laser. Ce concept est détaillé en [Annexe 10].

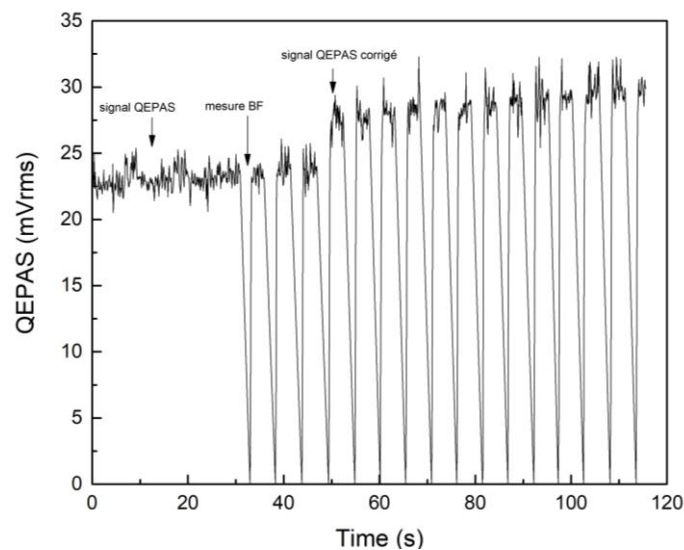


Figure 24 : Signal QEPAS corrigé.

Dans la figure 23, nous voyons bien l'avantage d'avoir une fréquence corrigée, qui permet une optimisation et une stabilisation du signal QEPAS au cours de la mesure.

Comme mentionné précédemment nous avons aussi utilisé un bulleur pour la réalisation de certaines mesures. On observe dans les figures suivantes qu'il permet d'augmenter d'un facteur 3 au moins l'amplitude du signal mesuré. Il pose cependant d'autres interrogations qui seront exposées par la suite.

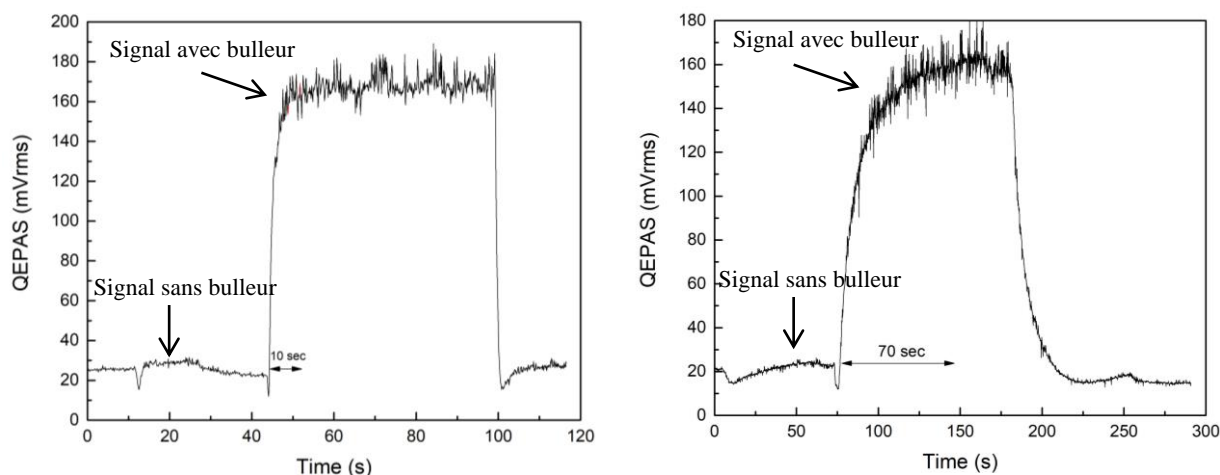


Figure 25 : Effet de l'utilisation du bulleur à un débit constant : la figure de droite utilise est obtenu pour l'utilisation d'un débit moins fort que celui utilisé pour la mesure de droite. Un système de vannes permet de maintenant un débit constant à la sortie de la bouteille de gaz calibré.

La figure 24 présente deux signaux QEPAS mesuré avec le bulleur à des débits différents. L'humidification du CO par le bulleur permet donc bien une augmentation de l'amplitude du signal mesuré, cependant se pose la question du temps réel. On peut le voir ci-dessus, en fonction du débit, il faut un temps plus ou moins long avant que le signal ne soit stable. Dans des conditions de mesure physiologiques, des temps aussi long ne sont pas envisageables. Plusieurs solutions s'offrent alors à nous, la suppression du bulleur a été aussi envisagée mais celui-ci en plus de permettre une augmentation non négligeable du signal photo-acoustique permet aussi de réguler la température, l'humidité et le débit d'air qui arrivent dans la cellule. Et ces critères agissent directement sur le fonctionnement du QTF. Ces aspects sont des pistes qu'il faudra prendre en compte dans les développements futurs des démonstrateurs.

## 4.2. Mesure de NO

Le NO entre en jeu dans de nombreux mécanismes de l'organisme [23]. Les concentrations de NO dans l'air exhalé de sujets sains se situent entre 4-20 ppbv [42]. Les performances du capteur à développer devraient pouvoir mesurer ces concentrations.

Le laser NO mis à notre disposition est un laser de longueur d'onde égale à 5,6  $\mu\text{m}$ . Comme le laser CO, c'est un laser QCL de la société MirSense [40]. Dans la suite, nous exposons les mesures réalisées sur ce laser.

### ***-Régulation thermique : utilisation d'une thermistance.***

Avant toutes choses, il est important de calculer les coefficients de Steinhart. Ces coefficients sont calculés à partir des données constructeurs de la thermistance qui sert à la mesure de température dans le compartiment laser et sont utilisés par l'appareil permettant la régulation de température.

L'équation de Steinhart s'écrit  $\frac{1}{T} = A + B \log(R) + C \log(R)^3$  (6)

R : valeur de la thermistance  $10k\Omega$

A= 1.129148, B = 2.341250 et C = 0.876741 les coefficients utilisés par la régulation de température, calculés grâce à un fit polynomial de degré 3.

#### - *Caractéristique et fonctionnement du laser NO*

Comme précédemment avec le laser CO, nous observons la réponse du laser en tension et puissance suivant une augmentation du courant d'alimentation (figure 25), caractérisée par sa valeur  $T_0=169$  K

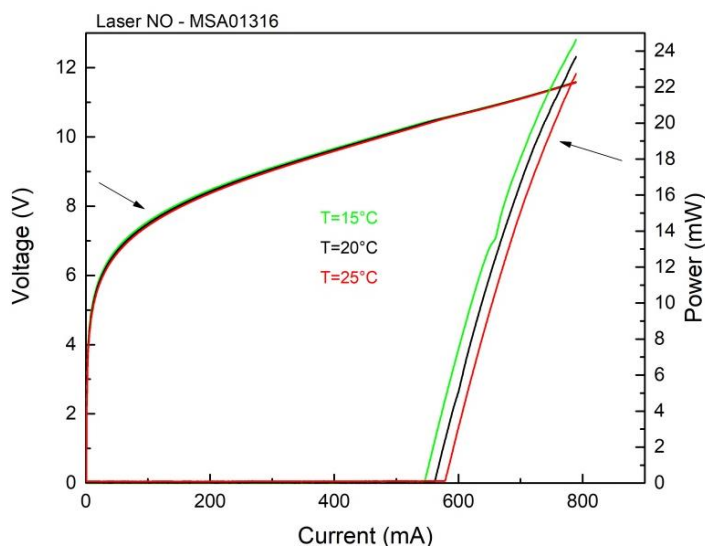


Figure 26 : Caractérisation du laser NO : Puissance et tension en fonction du courant d'alimentation à différentes températures

#### - *Spectre du laser NO*

Puisqu'il s'agit ici d'une mise en route, nous traçons le spectre du laser NO. Le spectre nous permet de connaître l'accordabilité en température et courant en fonction de la longueur d'onde afin de connaître les conditions les plus favorables à la détection de la raie de NO. La figure 26 montre la raie de NO que l'on souhaite détecter.

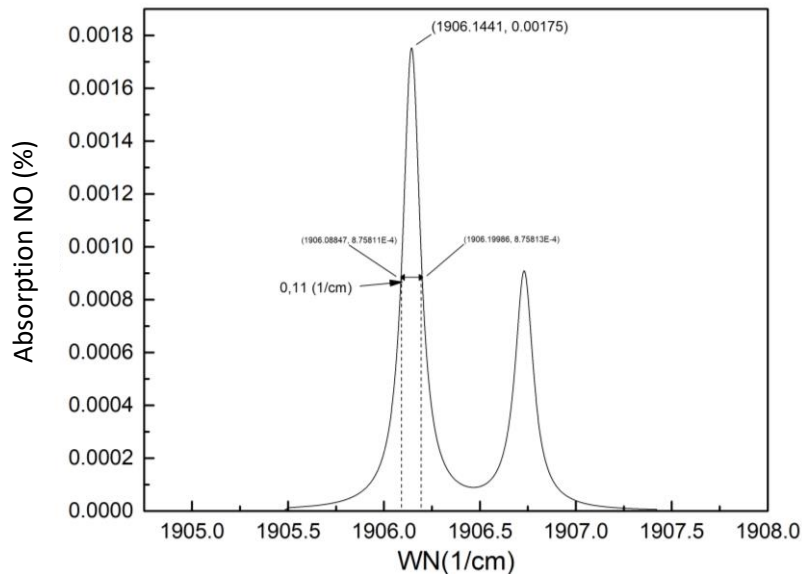


Figure 27 : Spectre d'absorption du NO.

Pour la réalisation du spectre du laser, on utilise un FTIR (Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier). Il permet d'étudier l'émission du laser dans le milieu infrarouge. En restant dans la zone où se situe la raie d'absorption du NO, nous réalisons des mesures à différents courant et température. Ces mesures informent sur l'accordabilité du laser (figure 27).

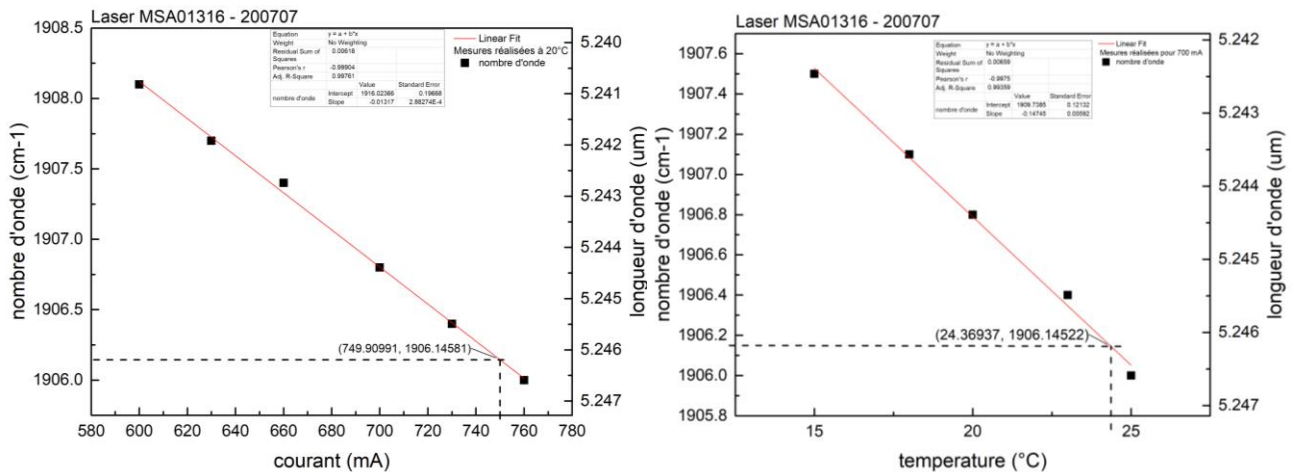


Figure 28 : Mesure de l'accordabilité en courant (à droite) et en température (b) du laser.

Le premier graphique nous informe que la raie d'absorption à 20°C se situerait à un courant de 749 mA. Le second nous informe que si nous souhaitons détecter la raie d'absorption à 700 mA, il faudrait travailler à 24°C. Le signal QEPAS que nous souhaitons avoir est proportionnel à la puissance du laser, il serait intéressant d'avoir la puissance la plus élevée possible. Puisque la puissance émise dépend du courant d'alimentation, il serait judicieux de travailler à 20°C ou 18°C car à ces températures la raie d'absorption se situe à 749 et 760 mA respectivement.



Ces données permettent aussi de calculer l'amplitude de modulation la plus adaptée à nos mesures. Cette égalité pour une acquisition en 2f a été reprise par Schilt [43]. Nous nous servons ici de la largeur de la raie d'absorption de NO à 1906,1 cm<sup>-1</sup> afin de calculer la variation de la longueur d'onde du laser. Grâce à l'accordabilité en courant du laser et à sa variation en longueur d'onde, nous pouvons calculer l'amplitude de modulation adaptée à notre mesure.

$$\mathbf{m} = \frac{\Delta\lambda(\text{laser})}{\Delta\lambda(\text{raie})} = \mathbf{2,2.} \quad (7)$$

$$\Delta\lambda(\text{laser}) = 2,2 * \Delta\lambda(\text{raie}) = 0,242 \text{ cm}^{-1}$$

$$\Delta i(\text{laser}) = \left(\frac{\Delta\lambda}{\Delta i}\right)^{-1} \Delta\lambda(\text{laser}) = \mathbf{18,37 \text{ mA}}$$

$\left(\frac{\Delta\lambda}{\Delta i}\right)$  : accordabilité en courant du laser.

$\Delta\lambda(\text{laser})$  : variation de la longueur d'onde du laser.

$\Delta\lambda(\text{raie})$  : largeur à mi-hauteur de la raie d'absorption du NO.

Les mesures avec du NO ainsi que les différentes étapes réalisées pour le CO sont envisagées pour la suite. Elles n'ont pas pu être menées au cours de ce stage mais il serait intéressant de pouvoir réaliser des mesures pour les concentrations de NO calibrées, intégrer le programme de correction de fréquence et observer des mesures chez des personnes saines.

## Conclusion

Des études ont permis de mettre en évidence de nombreux gaz dans l'air exhalé. La mesure de ces gaz est alors introduite dans le protocole de diagnostic des maladies. Ainsi, pour les maladies cardiovasculaires, nous avons principalement menés des études sur l'acétone, le monoxyde de carbone et le monoxyde d'azote. L'objectif de ce projet était donc de mettre en place un capteur capable de mesurer ces concentrations retrouvées dans la littérature. Des études bibliographiques en cours nous ont permis de définir des intervalles de concentrations permettant de classer les sujets en deux groupes : sains ou malades. La QEPAS qui est utilisée dans plusieurs domaines pour la détection des gaz a été donc adaptée au milieu médical. Dans ce document, nous avons exposé le principe de fonctionnement de cette technique basée sur des concepts de photo-acoustique, puis nous avons énoncé de façon détaillée les différentes étapes qui permettent la détection d'un signal électrique proportionnel à la concentration de gaz dans le milieu. La réalisation de ces mesures a aussi mis en évidence certains points importants tels que la mesure en temps réel ou encore la compartimentation de l'air. Ces points qui n'ont pas été traités dans ce document seront étudiés lors d'une future thèse réalisée à l'IES dont le sujet sera l'optimisation et le développement d'un capteur pour le diagnostic de maladie cardiovasculaire à partir de l'air exhalé.

## Références

- [1] WHO definition of cardiovascular diseases  
[https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/fr/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/fr/)
- [2] HELMING D, VIERLING L, Anal. Chem., 1995, vol. 67.
- [3] NAKHLEH, Morad K., AMAL, Haitham, JERIES, Raneen, et al. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules. ACS nano, 2017, vol. 11, no 1, p. 112-125.
- [4] PAULIN, Linus, ROBINSON, Arthur B., TERANISHI, Roy, et al. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1971, vol. 68, no 10, p. 2374-2376.
- [5] POUMON, L. E. et AÉRIENNES, A.—VOIES. L'APPAREIL RESPIRATOIRE. Précis d'histologie humaine, 1980, p. 413.
- [6] CIKACH JR, Frank S. et DWEIK, Raed A. Cardiovascular biomarkers in exhaled breath. Progress in cardiovascular diseases, 2012, vol. 55, no 1, p. 34-43.
- [7] MAURIN, Nicolas, ROUSSEAU, Roman, TRZPIL, Wioletta, et al. First clinical evaluation of a quartz enhanced photo-acoustic CO sensor for human breath analysis. Sensors and Actuators B: Chemical, 2020, p. 128247.
- [8] NGUYEN BA, Tong. Mesures de traces de gaz par spectroscopie d'absorption par diodes lasers accordables. Application à la surveillance de l'environnement. 2014. Thèse de doctorat. Montpellier 2.
- [9] POŚNIAK, Małgorzata, KOWALSKA, Joanna, et MAKHNIASHVILI, Ivan. Exposure to hazardous chemical substances in furniture industry. Medycyna pracy, 2005, vol. 56, no 6, p. 461-465.
- [10] GHIORGHIU, Florin. Interaction gaz/surface pour les matériaux des composants face au plasma d'ITER. 2017. Thèse de doctorat. Aix-Marseille.
- [11] STRIMBU, Kyle et TAVEL, Jorge A. What are biomarkers?. Current Opinion in HIV and AIDS, 2010, vol. 5, no 6, p. 463.
- [12] JIANG, Dandan, CHEN, Chuang, WANG, Xin, et al. Online monitoring of end-tidal propofol in balanced anesthesia by anisole assisted positive photoionization ion mobility spectrometer. Talanta, 2020, vol. 211, p. 120712.
- [13] PUGLIESE, Giovanni, TREFZ, Phillip, BROCK, Beate, et al. Extending PTR based breath analysis to real-time monitoring of reactive volatile organic compounds. Analyst, 2019, vol. 144, no 24, p. 7359-7367.

- [14] QIAO, Yue, GAO, Zhaohua, LIU, Yong, et al. Breath ketone testing: a new biomarker for diagnosis and therapeutic monitoring of diabetic ketosis. *BioMed research international*, 2014, vol. 2014.
- [15] KAUFMANN, P., SMOLLE, K. H., FLECK, S., et al. Ketoacidotic diabetic metabolic dysregulation: pathophysiology, clinical aspects, diagnosis and therapy. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1994, vol. 106, no 5, p. 119.
- [16] Santé Publique France pour la définition des maladies cardiovasculaires <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>].
- [17] KHARITONOV, S. A., YATES, D., ROBBINS, R. A., et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *The Lancet*, 1994, vol. 343, no 8890, p. 133-135.
- [18] KANEKO, F. TAKAO, ARROLIGA, Alejandro C., DWEIK, Raed A., et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1998, vol. 158, no 3, p. 917-923.
- [19] ASTRUP, Poul et KJELDSEN, Knud. Model studies linking carbon monoxide and/or nicotine to arteriosclerosis and cardiovascular disease. *Preventive medicine*, 1979, vol. 8, no 3, p. 295-302.
- [20] AMANN, A. et SMITH, D. Breath analysis for clinical diagnosis and therapeutic monitoring. Thursday Dec 20, 2005, p. 201218.
- [21] SMITH, David, ŠPANĚL, Patrik, et SULÉ-SUSO, Josep. Advantages of breath testing for the early diagnosis of lung cancer. *Expert review of molecular diagnostics*, 2010, vol. 10, no 3, p. 255-257.
- [22] MARCONDES-BRAGA, Fabiana G., GIOLI-PEREIRA, Luciana, BERNARDEZ-PEREIRA, Sabrina, et al. Exhaled breath acetone for predicting cardiac and overall mortality in chronic heart failure patients. *ESC Heart Failure*, 2020.
- [23] Mesure de gaz dans l'air exhalé chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, Diba Ayache, étude bibliographique
- [24] MARIEB, Elaine N., HOEHN, K., MOUSSAKOVA, L., et al. Anatomie et physiologie humaines (4e éd.). Saint-Laurent: Éditions du Renouveau Pédagogique Inc, 2005.
- [25] SPACEK, Lisa A., MUDALEL, Matthew L., LEWICKI, Rafal, et al. Breath ammonia and ethanol increase in response to a high protein challenge. *Biomarkers*, 2015, vol. 20, no 2, p. 149-156.
- [26] GRABOWSKA-POLANOWSKA, Beata, SKOWRON, M., MIARKA, Przemysław, et al. The application of chromatographic breath analysis in the search of volatile biomarkers of

chronic kidney disease and coexisting type 2 diabetes mellitus. *Journal of chromatography B*, 2017, vol. 1060, p. 103-110.

[27] TACCONELLI, Evelina. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. *The Lancet Infectious Diseases*, 2010, vol. 10, no 4, p. 226.

[28] WIESELER, Beate et MCGAURAN, Natalie. Reporting a systematic review. *Chest*, 2010, vol. 137, no 5, p. 1240.

[29] YOKOKAWA, Tetsuro, SUGANO, Yasuo, SHIMOUCHI, Akito, et al. Exhaled acetone concentration is related to hemodynamic severity in patients with non-ischemic chronic heart failure. *Circulation Journal*, 2016, p. CJ-16-0011.

[30] GÜNTNER, A. T., SIEVI, Noriane A., THEODORE, S. J., et al. Noninvasive body fat burn monitoring from exhaled acetone with Si-doped WO<sub>3</sub>-sensing nanoparticles. *Analytical chemistry*, 2017, vol. 89, no 19, p. 10578-10584.

[31] PUGLIESE, Giovanni, TREFZ, Phillip, BROCK, Beate, et al. Extending PTR based breath analysis to real-time monitoring of reactive volatile organic compounds. *Analyst*, 2019, vol. 144, no 24, p. 7359-7367.

[32] ZOU, Xue, WANG, Hongmei, GE, Dianlong, et al. On-line monitoring human breath acetone during exercise and diet by proton transfer reaction mass spectrometry. *Bioanalysis*, 2019, vol. 11, no 01, p. 33-40.

[33] SUKUL, Pritam, SCHUBERT, Jochen K., OERTEL, Peter, et al. FEV manoeuvre induced changes in breath VOC compositions: an unconventional view on lung function tests. *Scientific reports*, 2016, vol. 6, p. 28029.

[34] KOSTEREV, Anatoliy A., BAKHIRKIN, Yu A., CURL, Robert F., et al. Quartz-enhanced photoacoustic spectroscopy. *Optics letters*, 2002, vol. 27, no 21, p. 1902-1904.

[35] DÉTECTION D'HYDROCARBURES PAR LA TECHNOLOGIE QEPAS LED, Roman ROUSSEAU, rapport de stage

[36] NIKAM, Ajitkumar N. et HOLE, Jitendra A. A Review on use of Peltier Effects. *IJSSBT*, 2014, vol. 2, p. 2.

[37] ROUSSEAU, Roman, LOGHMARI, Zeineb, BAHRIZ, Michael, et al. Off-beam QEPAS sensor using an 11- $\mu$ m DFB-QCL with an optimized acoustic resonator. *Optics express*, 2019, vol. 27, no 5, p. 7435-7446.

[38] PETRA, Noemi, ZWECK, John, KOSTEREV, Anatoliy A., et al. Theoretical analysis of a quartz-enhanced photoacoustic spectroscopy sensor. *Applied Physics B*, 2009, vol. 94, no 4, p. 673-680.

[39] RYTER, Stefan W. et CHOI, Augustine MK. Carbon monoxide in exhaled breath testing and therapeutics. *Journal of breath research*, 2013, vol. 7, no 1, p. 017111.

[40] MirSense official website <http://mirsense.com/>

[41] ROUSSEAU, Roman, MAURIN, Nicolas, TRZPIL, Wioletta, et al. Quartz Tuning Fork Resonance Tracking and application in Quartz Enhanced Photoacoustics Spectroscopy. *Sensors*, 2019, vol. 19, no 24, p. 5565.

[42] KORNOBIS-CHÉROT, Nathalie. Évaluation méthodologique et clinique des marqueurs de l'atteinte pulmonaire dans l'air exhalé: comparaison de sujets présentant une pathologie respiratoire chronique et sujets témoins. 2012. Thèse de doctorat.

[43] SCHILT, Stéphane. Mesure de traces de gaz à l'aide de lasers à semi-conducteur. EPFL, 2002.

# Annexes

## Annexe 1 : liste non exhaustive de bio-marqueurs

Compound	Potential source	Implications for disease	Technology
2-propanol	Endogenous reduction of acetone/exogenous sources	Various diseases	GC-MS, SIFT-MS, SPME GC-MS
Acetaldehyde	Ethanol oxidation/gut flora	Low activity enzyme polymorphism	GC-MS, SIFT-MS
Acetone	Acetyl-CoA metabolism	Diabetes mellitus	GC-MS, SIFT-MS laser spectroscopy, SPME GC-MS
Acrylonitrile	Exogenous/tobacco smoke	Smoke exposure	GC-MS, SIFT-MS
Benzene	Exogenous/tobacco smoke/automobile exhaust	Lung and breast cancer/smoke exposure	GC-MS, SIFT-MS
Ethane	Lipid peroxidation/oxidative stress	Various diseases	GC-MS, MIR, laser absorption spectroscopy
Ethanol	Bacterial metabolism	NASH, obesity	SIFT-MS GC-MS, SPME GC-MS
Hydrogen sulfide	Oral bacteria	Periodontal disease	Gas chromatography, SIFT-MS
Isoprene	Cholesterol synthesis	CVD	GC-MS, SIFT-MS
Methane	Bacterial metabolism	Carbohydrate malabsorption	GC-MS, laser spectroscopy, mid infrared technology, methane breath test
Nitric oxide	Airway inflammation	Asthma/allergy/PH	MIR, chemiluminescence analyzer, laser-multi pass cell, laser cavity enhanced technique, NO analyzer
Pentane	Lipid peroxidation/oxidative stress	Various diseases	GC-MS, laser spectroscopy, SIFT-MS
TMA	Gut flora	Atherosclerosis, CVD	Gas chromatography, SIFT-MS

L'annexe 1 présente une liste non exhaustive de certains composés chimiques et des pathologies auxquelles ils sont associés.

## Annexe 2 : tableau excel : articles retenus sur la base du titre et du résumé

1	Auteur	Titre	Année	TITLE + ABSTRACT			Commentaire			FULL TEXT	Commentaire
2				Aurore	Fares	Diba	Aurore	Diba	Fares		
3	Marcondes-Braga	Exhaled breath acetone for pr	2020	oui	1	OUI	donnees chiffrees, 700		ICC : n=695. Redondance avec	1	HF- personnes recrutés selon Framingham criteria -
4	Mitrayana	CO 2 Laser Photoacoustic Spe	2020			OUI				1	FEVG<50%- control >10, medical record, quantitatif, (objectif 1er ?)
5	Beko G	The Indoor Chemical Human E	2020			NON					
6	Xie Y, Li Q	Highly selective and sensitive	2020	non	0	NON	hors scope acetone parmi d'autres espèces, pas HF	hydrogen cyanide concentratio n			
7	Chen Q, Chen Z	Constructing an e-nose using	2020	oui	1	OUI				0	recruté à l'hôpital
8	Reisinger A	Lessons of the Month 3: Intra	2020			NON					
9	Adeyinka A	Hyperosmolar Hyperglycemic	2020			NON					
10	Jiang D	Online monitoring of end tidal	2020	non	0	NON	hors scope devpt capteur acetone seul	propofol concentratio n			
11	Johnson ME	KxWO is a novel ferroelectric	2020	non	0	NON		no clinical study			
12	Martina SJ	The effectiveness of acetone t	2019	?	0	NON	mesures réalisées sur patients, mais infos quantitatives pas sures	que des patients diabétiques			

L'annexe 2 présente la première étape de tri des articles retrouvés dans la littérature. Sur 446 articles, on ne garde que 102 ici. On retient ceux dont le texte complet sera étudié.



Annexe 3 : tableau excel : articles retenus sur la base du contenu de l'article.

Equipe	Article	Année	Inclusion	Commentaires
Marcondes-Braga	Exhaled breath acetone for p	2020	1	HF- personnes recrutés selon Framingham criteria - FEVG<50%-
Mitrayana	CO 2 Laser Photoacoustic Spe	2020	1	control >10, medical record, quantitatif, (objectif 1er ?)
Saasa V	Blood ketone bodies and bre	2019	1	control : pas de maladies chronic > 10
Pugliese G	Extending PTR based breath a	2019	1	control >10, medical record, quantitatif, (objectif 1er ?)
Kalidoss R	A comparison of online and c	2019	1	control >10 : test effectué pour voir si les concentrations matchent les données de l'ADA: association diabetes
Zou X, Wang H	Online monitoring human bre	2019	1	control >10 mais pas d'exam medical
Yokokawa T	Change of exhaled acetone co	2018	1	ADHF+HF
Biagini D	Determination of voc in exhal	2017	1	HF
Guntner AT	Non invasive body fat burn...	2017	1	control >10: no respiratory disease mais pas d'exam medical
Dryahina K	Pentane and other VOC...	2017	1	control >10 : pas d'exam medical, control from staff
Ross BM	Volatile compounds in blood	2017	1	control recruited with current medical situation
Grabowska-Polanowska E	The application of chromatog	2017	1	control=10, measured parameters
Marcondes-Braga FG	Impact of Exhaled Breath Ace	2016	1	89 patients suivis sur 1 an, recruited with Framingham criteria, >10 , (concentration?)
Wang Y	High-Pressure Photon Ioniza	2016	1	control with no history and medical disease: pas d'exam
Jiang C	A Portable Real-Time Ringdov	2016	1	no medical exam
Sukul P	FEV manoeuvre induced char	2016	1	no medical exam
Bayrakli I	Investigation of acetone, but	2016	1	no medical exam
Yokokawa T	Exhaled Acetone Concentrati	2016	1	no ischemic HF , (* parametres de modif de l'acetone)
Sukul P	Instant effects of changing bo	2015	1	no medical exam
Amal H	Breath testing as potential co	2015	1	control (hospitalier) avec coloscopy mais aucun autre exam medical
Spacek LA	Breath ammonia and ethanol	2015	1	no medical exam
Dolch ME	Quantification of propionalde	2015	1	control from staff
Li W	A cross-sectional study of bre	2015	1	control sans maladies chronics apparentes ni traitement, mais pas d'exam medical

L'annexe 3 présente la seconde étape dans le tri des articles. Sur 102 articles, on ne retient que 55.

## Annexe 4 : données à extraire des articles retenus pour la méta-analyse

### TITRE DE L'ARTICLE

#### Données sujets :

Contrôles (nb) :

Sujets Malades (nb et pathologie) :

Nb de pers totale:

Nb d'hommes :

Nb de femmes :

Age :

IMC :

Diet : *oui non on ne sait pas*  
si oui, préciser :

Statut tabagique :

Exam médical : *oui non questionnaire*

#### Marqueurs de sévérité :

Class NYHA :

% FEVG :

HF compensée= stable :

HF décompensée :

Sampling & measures: *On line*

*Off line*

#### Method de sampling:

- portable device : si oui, préciser :
- Tedlar bags
- sampling bags
- NTME
- autre :

#### Type de sampling :

alvéolaire complet bronchique  
autre :

#### Rinçage alvéolaire avant expiration :

oui non

#### Method de mesure :

- GC-MS
- SIFT-MS
- PTR-MS
- portable device:
- PTR-ToF-MS
- autre :

#### Contrôle du débit expiratoire :

oui non

#### Manœuvre de recueil

apnée hyperventilation aucune

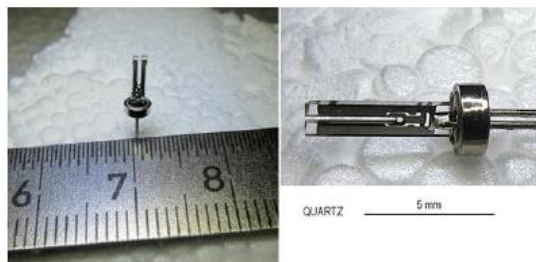
Concentrations : (ppb)  
[control] :

[sujet HF] :

#### Commentaires :

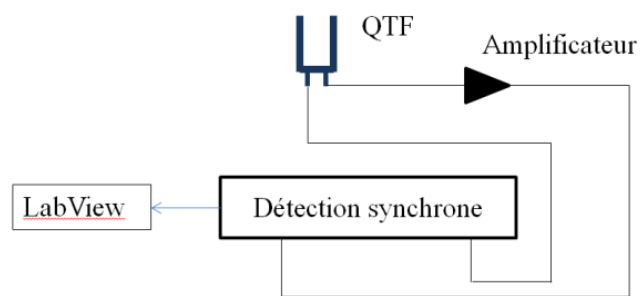
L'annexe 4 présente les données à recueillir dans les articles.

## Annexe 5 : QTF hors enceinte protectrice



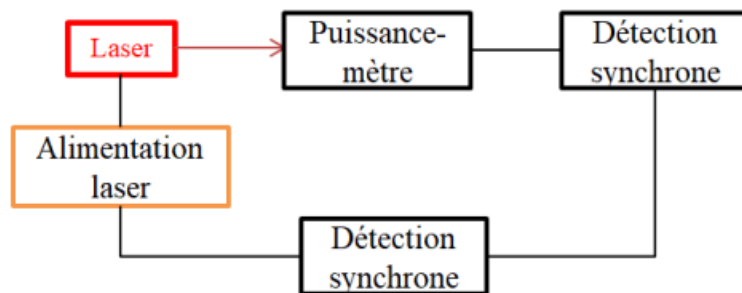
L'annexe 5 présente le QTF décapsulé : hors enceinte protectrice.

## Annexe 6 : branchements électriques pour la caractérisation du QTF



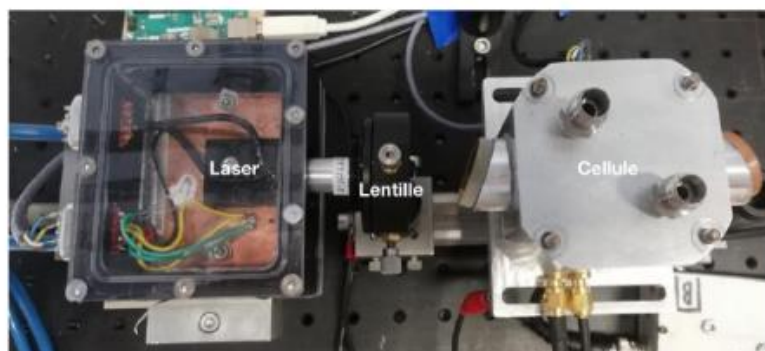
L'annexe 6 présente les branchements électriques utilisés pour la caractérisation du QTF.

## Annexe 7 : branchements électrique pour la mise en route du laser

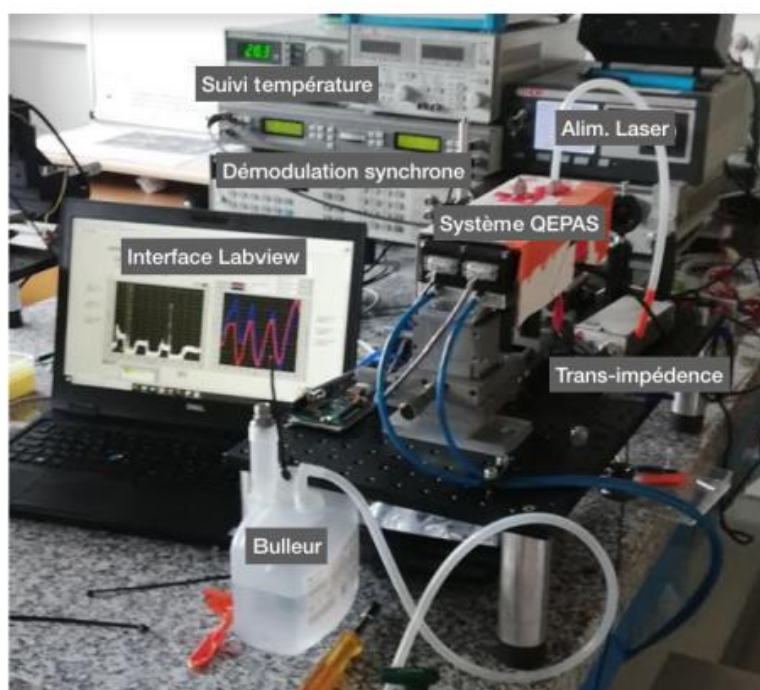


L'annexe 7 présente les branchements électriques utilisés pour étudier le fonctionnement du laser.

## Annexe 8 : Appareils utilisés lors de la mesure du signal QEPAS



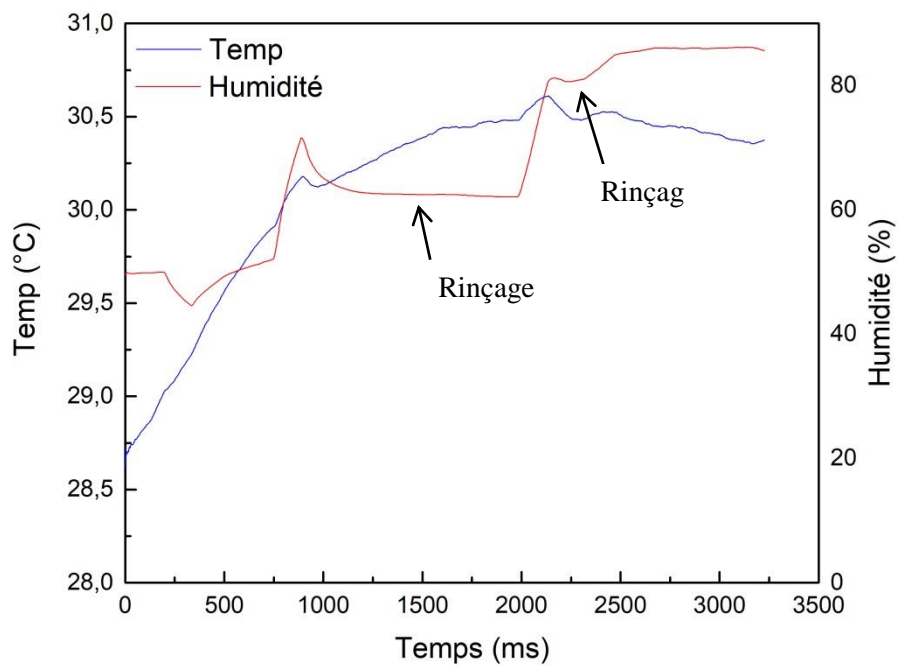
(1)



(2)

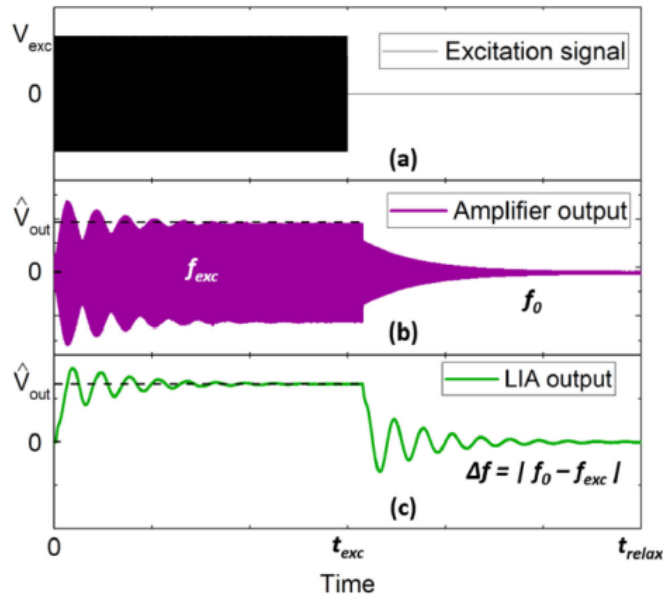
L'annexe 8 présente les différents appareils utilisés dans la détection de gaz (2). Nous reconnaissons sur l'image (1) les différents compartiments cités dans la partie 3.

## Annexe 9 : température et humidité lors de la calibration



L'annexe 9 présente l'évolution de la température et de l'humidité dans la cellule au cours de la calibration. La mesure de l'humidité est particulièrement intéressante car elle influence le facteur de qualité du diapason. Sur cette figure, l'humidité augmente à chaque fois qu'une concentration de gaz est envoyée à travers le bulleur et diminue à chaque rinçage par de l'air sec.

## Annexe 10 : principe de la mesure BF



L'annexe 10 présente la mesure BF avec le signal d'excitation en (a), le signal en sorti d'amplificateur transimpédance en (b) et le signal de mesure qui informe sur la fréquence  $|f_{QTF} - f_{exc}|$  en (c) avec  $f_{QTF} = f_0$ .