

Projet de recherche doctoral pour l'ED EDITE, en thématique « Electronique, Image et Signal »

Laboratoire d'accueil : Laboratoire d'Informatique de Paris 6 (LIP6)

Etablissement de rattachement : Sorbonne Université

Titre de la thèse :

*Conception et réalisation d'un système portable pour
l'acquisition et le traitement des signaux d'un biocapteur micro-ondes de
diagnostic non invasif de lésions athéromateuses carotidiennes*

Directeur de thèse : Dimitri Galayko (MCF SU LIP6, HDR) / Sylvain Feruglio (MCF SU LIP6, HDR)

Mails de contact : dimitri.galayko@lip6.fr, frederique.deshours@sorbonne-universite.fr,
sylvain.feruglio@lip6.fr,

Codirection éventuelle :

Co-encadrement : Frédérique DESHOURS (MCF SU GEEPS)

Collaborations dans le cadre de la thèse :

- Laboratoire GeePs : Frédérique DESHOURS (MCF), Georges Alquié (Pr, émérite), Hamid Kokabi (Pr)
- APHP, Service de "Chirurgie vasculaire", Pitié Salpêtrière : Dr Jean-Michel DAVAINE (MCU, PH), Fabien KOSKAS (PUPH)

Résumé du sujet de recherche

Les dispositifs médicaux portables basés sur les systèmes électroniques mixtes analogiques numériques sont désormais des outils indispensables aux praticiens de santé pour augmenter l'efficacité des diagnostics, le confort du patient et pour réduire les coûts des soins. Les micro-ondes (MO) représentent un champ d'investigation extrêmement prometteur dans le domaine de la santé. En particulier, les MO ont la propriété de caractériser des tissus biologiques en fonction de leur composition. Une application à très forte relevance clinique serait l'analyse des plaques athéromateuses carotidiennes. En effet, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) d'origine carotidienne représentent environ 30% des AVC ischémiques, soit environ 50000 personnes par an en France. Ils constituent la troisième cause de mortalité dans le monde et une cause majeure de dépendance et de handicap. Il n'existe pas à l'heure actuelle de moyen de diagnostic capable de déterminer avec précision le risque d'AVC en rapport avec une lésion carotidienne. A défaut, l'indication chirurgicale repose sur le degré de rétrécissement mesuré en écho-doppler et scanner. Ces méthodes ne tiennent pas compte de la complexité de la plaque et, en particulier, de sa composition. Seule l'histologie est une méthode validée qui permet d'identifier les plaques à risques, dites vulnérables. Cependant, elle est invasive et n'est disponible qu'après la chirurgie, donc son utilité clinique est limitée. La capacité des MO à différencier les tissus biologiques, en fonction de leur composition et d'une manière non invasive, pourrait permettre l'identification des plaques carotidiennes à risque d'AVC en préopératoire. Les résultats préliminaires ex-vivo obtenus à l'aide d'une première version de capteur MO planaire a montré que les plaques carotidiennes symptomatiques (qui ont généré un AVC) ont une constante diélectrique significativement différente des plaques carotidiennes asymptomatiques (qui n'ont pas généré d'AVC). L'objectif de ce projet de recherche doctorale est de concevoir et réaliser un système embarqué pour l'acquisition et le traitement en temps réel des signaux du capteur MO pour valider sa capacité à déterminer en préopératoire le caractère à risque d'AVC d'une plaque carotidienne. Le déroulement de ce projet implique l'optimisation du prototype de capteur, la standardisation du protocole de mesure, le développement du système mixte d'acquisition et de traitement et sa validation expérimentale. Ces développements passeront nécessairement par une phase de modélisation multi-domaine du dispositif et de son environnement. Un tel dispositif percutané, utilisable en pratique clinique, constituerait une avancée médico-scientifique majeure et répondra un besoin de santé publique.

Mots clés :

Acquisition et traitement des données, AVC, biocapteur micro-ondes non-invasif, caractérisation diélectrique, électronique mixte (analogique numérique), e-santé, lésions athéromateuses carotidiennes, système électronique embarqué robuste, prévention.

DESCRIPTION DETAILLEE DU SUJET

Contexte applicatif

Ce projet doctoral s'intéresse à la technique d'identification des tissus biologiques par analyse micro-onde. L'application visée par le projet se trouve au niveau de la chirurgie carotidienne, qui a pour objectif de prévenir la survenue d'un AVC. L'indication de l'intervention chirurgicale est basée sur le degré de rétrécissement (sténose) de la plaque (figure 1). Au-delà de 70% de rétrécissement de la lumière du vaisseau, on pose l'indication de chirurgie préventive. Or, toutes les lésions, même serrées, ne vont pas aboutir à un AVC. On distingue des plaques dites stables, qui ne seront jamais responsables de symptômes neurologiques, des plaques instables, qui sont à très haut risque de provoquer un AVC. La distinction entre plaques stables et instables est basée actuellement sur l'analyse histologique des plaques, qui différencie bien les premières (souvent très calcifiées), des secondes (chape fibreuse fine, large cœur nécrotique, hémorragie intraplaque). Cependant, l'histologie n'est disponible qu'après l'intervention, alors qu'une identification de la nature de la plaque en amont pourrait permettre d'éviter une chirurgie. Ainsi, une identification « non-invasive » du caractère de la plaque athéromateuse est primordiale pour optimiser la prise en charge et pour prescrire un traitement approprié.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode de diagnostic validée permettant de différencier les plaques carotidiennes à risque des autres d'une manière non-invasive. Le corollaire est qu'un certain nombre de patients sont exposés à un risque chirurgical non nul (la chirurgie carotidienne est en soi pourvoyeuse d'AVC), alors-même qu'ils sont porteurs d'une lésion à très faible potentiel d'AVC. A l'inverse, certains patients surveillés trop longtemps ne bénéficieront pas de la chirurgie qui aurait pu prévenir la survenue d'un AVC. Il s'agit d'un domaine de la chirurgie où les cliniciens n'ont pas à leur disposition les outils leur permettant d'appliquer avec précision le principe de la balance bénéfice-risque.

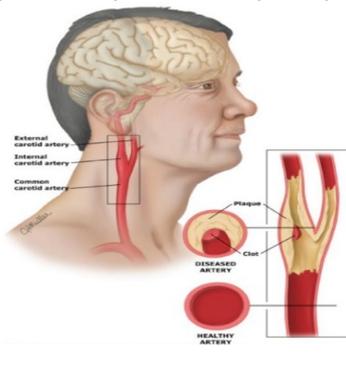


Figure 1 : Près de 30% des AVC ischémiques sont dus à une sténose de l'artère carotide (CAS)

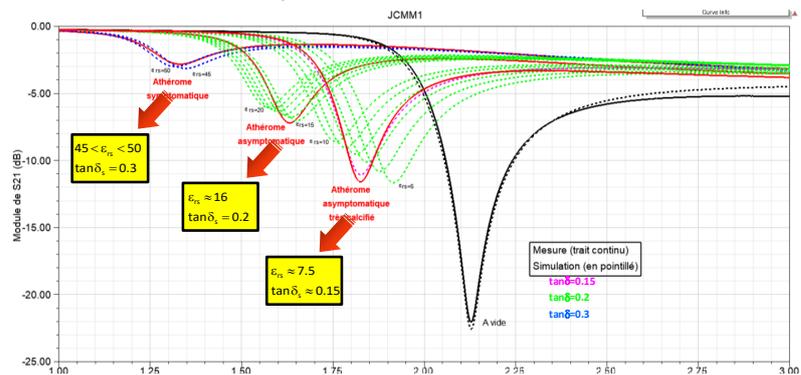


Figure 2 : Comparaison des résultats expérimentaux et simulés de plaques athéromateuses obtenus avec le dispositif actuel

Technique visée

Certaines méthodes de caractérisation des tissus biologiques en haute fréquence sont non invasives, car elles peuvent fournir des données sur ces tissus sans les altérer. Par comparaison avec les rayons X, les niveaux d'énergie mis en jeu sont bien plus faibles, et par suite de bien moindre dangerosité. Ces méthodes mesurent la permittivité diélectrique et les pertes associées à la dissipation de l'énergie électromagnétique dans ces matériaux (figure 2). Ces propriétés diélectriques reflètent la composition du milieu biologique lorsque celui-ci est soumis à un rayonnement électromagnétique (EM) dans le domaine de fréquences considéré.

Les caractéristiques diélectriques des tissus biologiques sont assez complexes et varient considérablement avec leur nature. Des différences importantes existent en fonction de la teneur en eau [1] et de la composition des tissus (muscle, graisse, os...) [2], expliquant des mesures variables selon le tissu analysé. Les plaques carotidiennes stables sont de composition plutôt fibro-calcique, alors que les plaques instables (plus à risque d'évènement clinique) sont plus riches en lipide et présentent parfois des hématomes. La composante calcique est également différente entre les deux groupes de plaques. La distinction et la différenciation de ces divers tissus dans un milieu clinique nécessitent la conception et la réalisation d'un système performant d'acquisition et de traitement de données en temps réel.

Ce projet doctoral vise le développement d'un dispositif portable d'identification de tissus par micro-ondes et permettant une caractérisation des tissus aussi bien ex-vivo qu'in-vivo. Ce dispositif serait composé d'un capteur microondes et d'un système d'acquisition-traitement des données de mesures. Le système complet offrirait des possibilités de prévention, de diagnostic et de suivi des patients. L'innovation de ce travail réside aussi bien dans la mise au point du capteur physique que dans l'élaboration de la chaîne d'acquisition et d'unité de traitement de l'information fournissant un diagnostic nécessaire à la prise de décision thérapeutique.

Positionnement par rapport à l'état de l'art

L'utilisation d'un dispositif de mesure résonnant, donc à bande étroite, permet une meilleure sensibilité dans l'analyse des propriétés diélectriques. Le principe de fonctionnement d'un tel dispositif repose globalement sur le déplacement de la fréquence de résonance et de la variation du coefficient de qualité d'un résonateur lorsque sa structure est recouverte par le matériau sous test, appelé superstrat. Suite à nos études préliminaires dans ce domaine, notre choix s'est porté sur une technique résonnante à base de résonateurs micro-ondes planaires (structures en anneau) [3].

Un dispositif résonant original a été proposé permettant d'isoler l'anneau résonant du matériau biologique et ainsi d'améliorer sa réponse en transmission par rapport aux structures plus classiques [4, 5]. Les structures retenues sont basées sur des résonateurs à anneaux fendus complémentaires (Complementary Split Ring Resonator CSRR) car elles permettent une importante réduction des dimensions du capteur par rapport à la longueur d'onde λ ($< \lambda/10$), ce qui permet d'envisager des mesures bien plus locales. Cependant une isolation électrique du résonateur et du tissu biologique s'est avérée nécessaire pour ces structures. Différentes formes de CSRRs ont été considérées pour caractériser ex-vivo des tissus d'origine animale [6, 7, 8]. Le biocapteur MO conçu et réalisé à la fréquence de 2.3 GHz a montré des résultats préliminaires prometteurs quant à sa capacité à distinguer les plaques carotidiennes symptomatiques des plaques asymptomatiques (figure 2), ceci en raison d'une composition différente des deux types de plaques, notamment du point de vue des calcifications [9]. Son optimisation sera assurée dans ce projet de recherche doctoral, notamment par rapport à la sensibilité du système de mesure.

Au niveau du système de stimulation et d'acquisition, la première version du dispositif est basée sur l'usage d'un analyseur vectoriel (VNA), qui est fort encombrant et onéreux. Son remplacement par un dispositif embarqué est l'un des objectifs principaux de ce projet. Dans la conception et la réalisation d'un système faible encombrement portable pour l'acquisition temps réel et multicanaux de signaux biologiques et dans les conditions cliniques, il y a plusieurs défis à relever et, notamment, l'optimisation de la consommation, le taux élevé de transmission de données, le faible niveau de bruit du fait des faibles amplitudes des signaux biologiques, sans oublier l'immunité aux signaux parasites et aux artefacts de mesures liés à l'emploi du système biomédical [10-14].

Objectifs et résultats attendus

Dans un premier temps, l'objectif de ce projet doctoral consiste en la conception et la réalisation d'un système d'acquisition et de traitement de donnée performant associé à un capteur micro-onde planaire. Le but ultime est de développer un dispositif démonstrateur complet et non invasif, compact et portable pour une utilisation préopératoire et clinique en caractérisation des plaques athéromateuses carotidiennes.

Ce système portable permettrait de déterminer les propriétés diélectriques d'un grand nombre d'échantillons significatifs et ciblés. Les données micro-ondes obtenues seront ensuite comparées aux données issues des autres méthodes de caractérisations médicales (scanner, échographie, histologie) afin de mettre en évidence de nouveaux marqueurs prédictifs de l'évolutivité d'une plaque athéromateuse carotidienne pouvant guider l'indication opératoire.

Dans un second temps, une étude de la profondeur de pénétration des micro-ondes générées par le capteur dans le corps humain au niveau des plaques athéromateuses est également attendue expérimentalement par des mesures sur des fantômes réalisés à base de mélanges binaires de matériaux proches des tissus biologiques. Une réflexion sera menée sur l'optimisation du dispositif micro-ondes pour aboutir à une meilleure caractérisation en profondeur des tissus.

Dans le contexte clinique, nous attendons des tests du capteur, avant l'intervention pour effectuer des mesures sur des plaques en condition de circulation sanguine. La validation en percutané et en pratique clinique pourrait faire l'objet d'un dépôt de brevet.

Voici les différentes étapes de ce projet doctoral :

- Simulation et modélisation multi-domaine du capteur et de la chaîne de mesures pour :
 - o l'optimisation du biocapteur MO pour une meilleure caractérisation des plaques athéromateuses ciblées en profondeur et in-vivo.
 - o la conception d'un système portable d'acquisition et de traitement des données.
- Conception et réalisation d'une chaîne matérielle d'acquisition et de traitement de données pour les versions existantes des capteurs. Ce projet doctoral prévoit une utilisation des composants électroniques commerciaux pour réalisation de cette chaîne.
- Mise au point d'algorithmes de traitement des données et leur implémentation dans la chaîne matérielle préalablement développée.
- Etude expérimentale de la profondeur de pénétration dans le corps humain et tests de l'applicateur et du système d'acquisition portable sur des fantômes.
- Optimisation du prototype de dispositif compact et portable avec des tests in-vivo pour une utilisation préopératoire en milieu clinique.

Bibliographie

- [1] R. GAGARIN, N. CELIK, H. YOUN, M. ISKANDER, "Microwave Stethoscope: a new method for measuring human vital signs", IEEE Antennas and Propagation, URSI Conference, pp. 404-407, (July 2011).
- [2] B. DORWEILER, D. PRUEFER, T. B. ANDRASI, S. M. MAKSAN, W. SCHMIEDT, A. NEUFANG, C. F. VAHL, "Ischemia-Reperfusion Injury", European Journal of Trauma and Emergency Surgery, Vol. 33, Issue 6, pp. 600-612, (Dec. 2007).
- [3] K. CHANG AND L.H. HSIEH, "Microwave ring circuits and related structures", Wiley-Interscience, Second edition, (2004).
- [4] S. HARDINATA, F. DESHOURS, G. ALQUIÉ, H. KOKABI AND F. KOSKAS "Biosensor Miniaturization for Non-invasive Measurements of Materials and Biological Tissues", IEEE Conference on Sensor, Instrumentations, Measurements and Metrology (ISSIMM), Record no. 41847, UNAIR Surabaya, (August 2017).
- [5] M. TLILI, F. DESHOURS, G. ALQUIÉ, H. KOKABI, S. HARDINATA, F. KOSKAS, " Microwave Resonant Sensor for Non-invasive Characterization of Biological Tissues", IRBM journal, Vol. 39, N° 6, pp. 445-450, (Dec. 2018).
- [6] F. DESHOURS, G. ALQUIÉ, H. KOKABI, K. RACHEDI, M. TLILI, S. HARDINATA, F. KOSKAS, "Improved Microwave Biosensor for Non-invasive Dielectric Characterization of Biological Tissues", Microelectronics Journal, <https://doi.org/10.1016/j.mejo.2018.01.027>, Volume 88, Pages 137-144 (June 2019).
- [7] A. OMER, G. SHAKER, S. SAFAVI-NAEINI, H. KOKABI, G. ALQUIÉ, F. DESHOURS & R. M. SHUBAIR, "Low-cost portable microwave sensor for non-invasive monitoring of blood glucose level: novel design utilizing a four-cell CSRR hexagonal configuration" *Scientific Reports* volume 10, Article number: 15200 (Sep. 2020).
- [8] R. SHAHBAZ, F. DESHOURS, G. ALQUIE, H. KOKABI, O. MEYER, F. KOSKAS ET J-M. DAVAINÉ, « Application d'un biocapteur micro-ondes pour la caractérisation de plaques carotidiennes athéromateuses », présentation orale aux Journées de Caractérisation Microondes et Matériaux, Toulouse (Nov. 2020)
- [9] DAVAINÉ JM, QUILLARD T, CHATELAIS M, GUILBAUD F, BRION R, GUYOMARCH B, BRENNAN MÁ, HEYMANN D, HEYMANN MF, GOUËFFIC Y, "Bone Like Arterial Calcification in Femoral Atherosclerotic Lesions: Prevalence and Role of Osteoprotegerin and Pericytes", *Eur J Vasc Endovasc Surg.* ;51(2):259-67, (Feb. 2016).
- [10] V. K. SARKER, M. JIANG, T. N. GIA, A. ANZANPOUR, A. M. RAHMANI, P. LILJEBERG, "Portable Multipurpose Bio-signal Acquisition and Wireless Streaming Device for Wearables", IEEE Sensors Applications Symposium, DOI: 10.1109/SAS.2017.7894053, March 2017.
- [11] S.-H. LIU, J.-J. WANG, T.-H. TAN, "A Portable and Wireless Multi-Channel Acquisition System for Physiological Signal Measurements"; *Sensors*, 19, 5314, DOI:10.3390/s19235314, 2019
- [12] O. TSIKAKA, S. LI, J. DENOULET, S. FERUGLIO, "Spinal cord monitoring by NIRS in reflection and transmission modes", IEEE NER 2021, accepté.
- [13] O. TSIKAKA, S. FERUGLIO, "Toward the monitoring of the spinal cord: A feasibility study", *Microelectronics Journal* (Elsevier), 2018.
- [14] S. LI, J. DENOULET, O. TSIKAKA, S. FERUGLIO, "Multi-domain modeling and simulation of an oximeter: PVT variations impact of opto-electronic devices on the SpO2 quantification", *Simultech* 2021,