

Des biopiles enzymatiques pour alimenter des circuits électroniques implantables

Autonomie, compacité, longévité, fiabilité, légèreté et faible coût sont les qualités-clés demandées aux appareils biomédicaux implantés. Que ce soit pour le développement d'un système capable de délivrer l'insuline en fonction du taux de glucose mesuré *in vivo* dans le cadre du diabète, ou d'un pacemaker impulsant la contraction cardiaque, la source d'énergie intégrée nécessaire à leur fonctionnement doit également satisfaire à ces exigences.

L'idéal serait de produire de l'électricité en exploitant directement le milieu d'implantation, donnant au dispositif une longévité potentiellement illimitée. Les organismes utilisent en effet des espèces chimiques riches en énergie qui sont continuellement renouvelées, comme le glucose et le dioxygène susceptibles d'être respectivement oxydé en gluconolactone et réduit en eau (*figure 1*). L'électrochimie est capable d'utiliser ces réactions naturelles pour générer de l'électricité. En reliant une cathode, lieu de la réduction de O₂ consommant des électrons, à une anode, où l'oxydation du glucose en produit, un flux d'électrons peut être généré spontanément avec une force électromotrice (fem) reliée à la différence de potentiels standards E° des deux réactions. Les piles fonctionnent généralement sur ce principe en faisant intervenir des espèces redox potentiellement nocives qui doivent être confinées, impliquant une longévité du système implanté directement liée au volume des piles. Comme il est nécessaire de séparer l'anode et la cathode des piles conventionnelles, le volume total de telles piles ne permet pas d'envisager leur utilisation pour des applications médicales où le volume de la pile implantée doit être le plus petit possible.

La pile glucose/O₂ est libérée de ces contraintes de conditionnement par la disponibilité continue et la bénignité totale des espèces redox mises en jeu, permettant en théorie leur miniaturisation à l'extrême. Les produits de réaction sont de la

gluconolactone à l'anode, qui s'hydrolyse spontanément en acide gluconique, et de l'eau à la cathode, comme le montre l'équation bilan de la biopile (*figure 1*). Une puissance électrique peut donc être générée par la transformation électrochimique de glucose et O₂, espèces abondantes dans l'organisme et notamment dans le sang, avec des sous-produits inoffensifs. La fem standard d'une pile glucose/O₂ est de 1,160 V [1]. Les réactions mises en jeu étant cinétiquement lentes sur des matériaux d'électrodes conventionnels, des catalyseurs sont nécessaires pour les activer afin de produire un courant notable tout en gardant une tension maximale, rôle que peuvent remplir des enzymes [2]. Des oxydoréductases telles que la glucose oxydase (GOx) [3] et la bilirubine oxydase (BOD) [4], présentant un fonctionnement optimal en conditions physiologiques (pH neutre, 37 °C), semblent des candidats idéaux pour l'alimentation de systèmes implantés. En contrepartie, le courant généré par la biopile devient fonction du nombre d'enzymes connectées aux électrodes. Pour certaines enzymes capables de transférer les électrons directement à l'électrode (DET), l'augmentation de courant nécessite l'accroissement de la surface d'échange avec l'électrode et par conséquent du volume de la biopile. Les biopiles basées sur ce principe présentent néanmoins l'avantage d'une tension de circuit ouvert (OCV, la différence de potentiel maximale de la pile, correspondant à un courant nul) d'environ 1 V, proche de la fem. L'immobilisation des enzymes dans des matrices polymères comportant des médiateurs redox, appelés communément hydrogels redox, permet la connexion d'un nombre d'enzymes accru à l'électrode. Le courant est multiplié à surface d'échange constante, mais l'OCV est réduite du fait de l'utilisation des médiateurs redox [5]. D'une grande praticité pour la fonctionnalisation de surfaces même petites, les hydrogels redox permettent la construction de biopiles avec un OCV d'environ

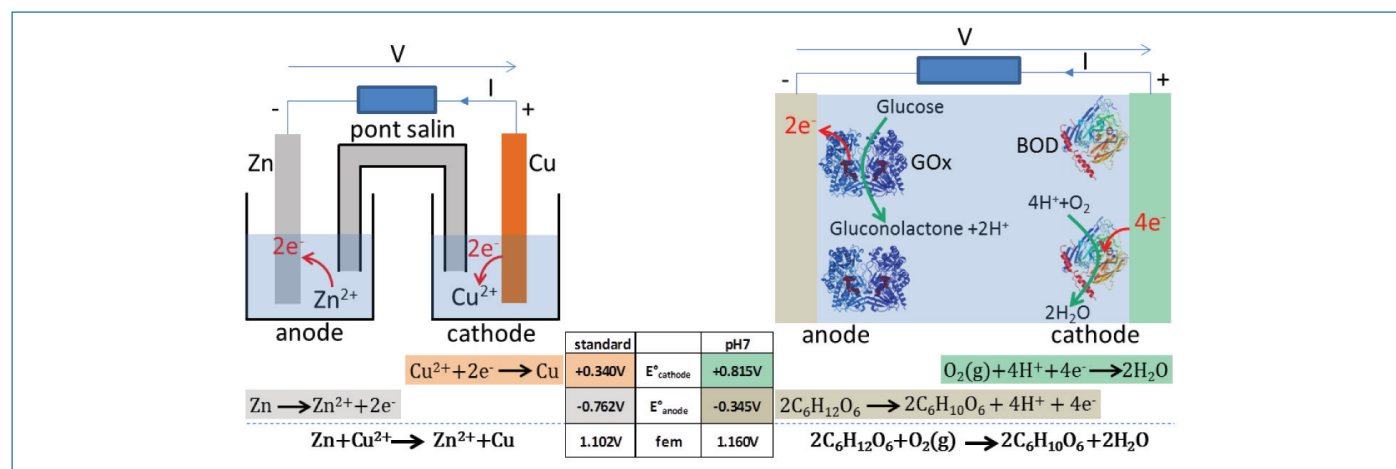


Figure 1 - Schéma d'une pile Daniell (gauche) et d'une biopile enzymatique glucose/O₂ (droite) avec leurs potentiels standards (vs SHE). Des électrons circulent de l'anode vers la cathode, produits par des réactions d'oxydoréduction concomitantes : pour la pile Daniell, ce sont l'oxydation du zinc métallique et la réduction des ions cuivre. Pour la biopile, c'est l'oxydation du glucose en gluconolactone par la glucose oxydase (GOx) alliée à la réduction du dioxygène en eau par la bilirubine oxydase (BOD) qui génère le courant. Alors qu'une séparation des compartiments par un système d'échange d'ions (pont salin ou membrane) est nécessaire pour la pile conventionnelle, ce n'est pas le cas pour la biopile grâce à la spécificité réactionnelle des enzymes fermement liées aux électrodes.

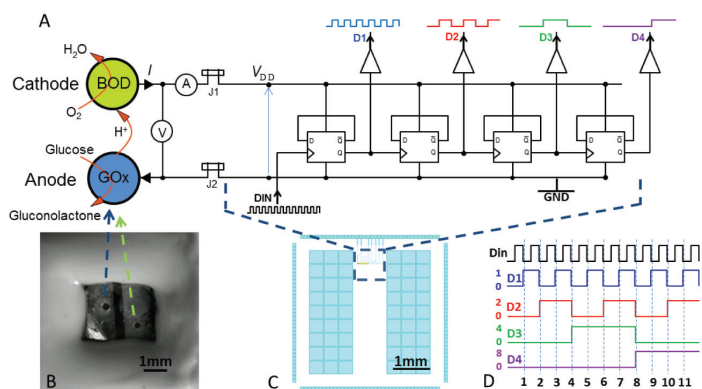


Figure 2 - A) Schéma de principe d'une microbio-pile enzymatique intégrée pour l'alimentation d'un compteur binaire. Les microélectrodes-disque de 400 μm de diamètre (B) définies sur des électrodes d'or rectangulaires millimétriques (C) sont connectées à l'entrée du compteur binaire constitué de quatre bascules (D1-D4) en série. Chacune d'elles divisant par deux la fréquence de son signal d'entrée, la combinaison de leurs sorties constitue un comptage du nombre de périodes d'un signal d'entrée global carré (D). Chaque bascule n'étant constituée que d'une vingtaine de transistors, le compteur de dimension submillimétrique peut facilement s'intégrer entre les électrodes (C).

700 mV. Des biopiles ont pu être implantées dans divers organismes allant du cafard au lapin en passant par les homards ou les escargots [6], ou être testées dans le sang humain [7], et produire de l'électricité. L'impossibilité fondamentale d'additionner les tensions de biopiles implantées en série dans un même organisme rend l'alimentation d'appareils au voltage conventionnel supérieur à 1 V difficile sans l'adjonction d'un volumineux convertisseur de puissance [8]. Seul un système électronique à demande réduite en voltage et courant peut donc être alimenté par une microbio-pile, ce qui a longtemps ralenti leur application malgré l'augmentation régulière de leur performance.

Cependant, le développement de l'électronique faible puissance, avec l'introduction de diodes et transistors fonctionnant à des tensions toujours plus basses, permet maintenant l'élaboration de systèmes opérationnels avec des consommations réduites compatibles avec une biopile miniature. Ainsi un compteur binaire, élément commun d'un dispositif de traitement de données, peut fonctionner pour des tensions minimales de l'ordre de 0,5 V. Constitué de quelques dizaines de transistors seulement, son intégration avec une biopile sur une puce permet la construction d'un système combinant fonction et générateur de l'ordre du millimètre potentiellement utilisable dans un capteur implanté (figure 2).

Une simple goutte de 50 μL de glucose à concentration physiologique (5 mM) permet de faire fonctionner le système pendant 14 h en continu grâce à la puissance de l'ordre du nanowatt générée par la biopile à « haut » voltage (figure 3b) [9]. On visualise bien à l'oscilloscope une cascade de divisions de fréquence par deux d'un signal d'entrée à 50 Hz ($T = 20$ ms) sur chacune des sorties du compteur binaire D1 à D4 (figure 3c), dont la combinaison représente le nombre de

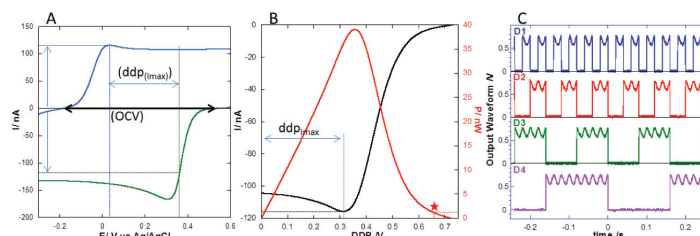


Figure 3 - Cathode (vert) et anode (bleu) de la biopile sont caractérisées par voltamétrie cyclique en présence des substrats (5 mM glucose et air) : leur courant est mesuré en fonction du potentiel qui leur est imposé par rapport à une électrode de référence, ici Ag/AgCl. La mesure du courant cathodique en fonction de son potentiel par rapport à l'anode prise comme référence permet d'obtenir la courbe de polarisation (B, noir) qui correspond au courant de la biopile en fonction de sa tension. Le courant maximal correspond à celui de l'électrode limitante (anode) pour une différence de potentiel (ddp) d'un peu plus de 0,3 V, et on retrouve un OCV de 0,72 V, en accord avec les valeurs de la figure 3A. En multipliant le courant par la ddp, on obtient une courbe de puissance (rouge), caractéristique majeure des biopiles. Le signal du compteur binaire intégré alimenté par la biopile montre bien la cascade de divisions par deux de la fréquence du signal d'entrée à 50 Hz ($T = 20$ ms), avec des périodes de 40 (D1), 80 (D2), 160 (D3) et 320 ms (D4) (C). La tension aux plateaux de 0,66 V, indépendamment confirmée au voltmètre, multipliée par un courant mesuré de 1,20 nA, représente une puissance d'environ 0,8 nW que l'on retrouve sur la courbe de puissance (étoile). Reproduit avec permission de [9]. © 2017 Royal Society of Chemistry.

périodes du signal d'entrée (figure 2). Une telle fonction logique très commune, alimentée *in situ* et réalisée avec des éléments de dimension submillimétrique, pourra aisément devenir un chaînon d'un module de traitement du signal dans un dispositif médical implantable.

Une étape essentielle reste cependant à franchir malgré cette démonstration de principe : prouver l'utilité des biopiles enzymatiques pour l'alimentation de dispositifs implantés. La durée de vie de ces systèmes est pour le moment bien trop courte pour leur utilisation réelle, principalement à cause de l'instabilité intrinsèque des catalyseurs enzymatiques. Ainsi la prochaine étape est le développement de biopiles beaucoup plus stables, qui passe par la découverte ou le développement par ingénierie enzymatique d'oxydoréductases à longue durée de vie.

- [1] Tinoco I.J. *et al.*, *Physical Chemistry Principles and Applications in Biological Sciences*, Pearson Education, **2013**.
- [2] Numéro thématique « La catalyse enzymatique », B. Badet (coord.), *L'Act. Chim.*, **2002**, 259.
- [3] Bankar S.B. *et al.*, *Glucose oxidase: an overview*, *Biotechnol. Adv.*, **2009**, 27, p. 489.
- [4] Mano N., de Poulpiquet A., *O₂ reduction in enzymatic biofuel cells*, *Chem. Rev.*, **2017**, doi:10.1021/acs.chemrev.7b00220.
- [5] Heller A., *Electron-conducting redox hydrogels: design, characteristics and synthesis*, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2006**, 10, p. 664.
- [6] Shleev S., *Quo vadis, implanted fuel cell?*, *ChemPlusChem*, **2017**, 82, p. 522.
- [7] Cadet M. *et al.*, *An enzymatic glucose/O₂ biofuel cell operating in human blood*, *Biosens. Bioelectron.*, **2016**, 83, p. 60.
- [8] Katz E., MacVittie K., *Implanted biofuel cells operating in vivo: methods, applications and perspectives - feature article*, *Energy Environ. Sci.*, **2013**, 6, p. 2791.
- [9] Mark A.G. *et al.*, *On-chip enzymatic microbiofuel cell-powered integrated circuits*, *Lab. Chip*, **2017**, 17, p. 1761.

Cette fiche a été réalisée par **Emmanuel SURANITI**, **Andrew G. MARK** (Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme, Stuttgart), **Jérôme ROCHE** (CIRIMAT, Toulouse), **Harald RICHTER** (Institut für Mikroelektronik Stuttgart), **Alexander KUHN** (Université de Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP), **Peer FISCHER** (Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme et Institut für Physikalische Chemie, Stuttgart) et **Nicolas MANO*** (CRPP, CNRS, Université de Bordeaux, mano@crpp-bordeaux.cnrs.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bleneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.