

Diabète

Analyse glycémique non intrusive

Par John L. Smith

Traduction de ce [document](#) le premier trimestre 2009 par Guy Béchet

Remarques : Ce document est appelé par le document maître :
<http://www.guyderennes.fr/diabet/DiabetEtAnalyseurs.pdf>

1) Prologue

Ce document est une compilation d'expériences et d'investigations émanant d'une combinaison :

- De curiosité scientifique,
- De dévouement aux personnes touchées par le diabète, maladie chronique et potentiellement mortelle,
- De détermination et d'obstination pour trouver une solution à ce défi le plus difficile rencontré dans ma carrière.

Ce challenge n'est peut-être pas aussi difficile que de guérir le cancer, mais il est plus fascinant, car pendant des décennies il semblait que la solution était à portée de main.

J'ai participé à de nombreuses évaluations décrites ci-après, en tant que salarié de plusieurs de ces entreprises ou même directement été impliqué dans les processus de mesures expérimentaux. Je vais décrire un grand nombre de technologies, leurs potentiels et (surtout) leurs limites pour mesurer le glucose. Je vais énoncer trois très importantes "lois de non intrusion" (avec plusieurs sous-sections), ainsi que la liste des tests qui peuvent être appliqués à la spectroscopie et autres techniques. Une grande partie des descriptions est technique, ce qui permet de comprendre les subtilités des approches qui ont conduit souvent à leurs échecs. Les lecteurs non spécialistes de ces techniques devraient au moins bien analyser chacune des conclusions. Le contexte des entreprises qui ont échoué sera décrit en détail. Chaque approche ou démarche similaire sera signalée.

Bien que je n'aie pas (encore) de diabète, les proportions épidémiques de cette maladie deviennent préoccupantes dans les pays industrialisés, ce qui risque de se généraliser dans le reste du monde à plus ou moins long terme. Après avoir passé de nombreuses années, à l'élaboration d'instruments de mesure glycémique, puis à l'accompagnement de la croissance industrielle explosive des kits personnels, la nécessité d'un dispositif qui permettrait aux gens de mesurer leur glycémie sans douleur ou traumatisme est aussi claire pour moi que pour les utilisateurs. Ce n'est pas par manque d'effort, de créativité, d'esprit d'entreprise, ou de financement que n'a pas pu être trouvée une solution pas plus que de problèmes de mésententes. L'immense taille du marché est estimée dans le monde entier à plus de **six milliards de dollars** en 2007. Un succès financier considérable récompensera l'entreprise qui permettra de résoudre enfin ce problème. Un dispositif d'une précision, d'une taille et d'un coût acceptables, serait médicalement et commercialement un succès. Pour toutes ces raisons, l'éternel espoir dans le cœur des scientifiques, des entrepreneurs, des opportunistes et des charlatans est immense.

L'un des aspects les plus troublants de ce domaine était les éternelles annonces faites par de jeunes entreprises que le problème était résolu, et que les personnes atteintes de diabète allaient enfin vivre normalement. Sans exception, ces annonces ont été toutes prématurées et souvent conçues pour générer de la sympathie vis à vis de ces entreprises qui essayaient de recueillir des fonds pour continuer leurs investigations dans ce domaine ; Ces annonces suscitent de faux espoirs chez les patients diabétiques d'autant plus que chaque année, des centaines de milliers de personnes sont nouvellement diagnostiquées diabétiques, ce qui ne fait qu'augmenter le cynisme de la situation. Comme je vais le détailler, aucun dispositif valide n'a encore été mis au point. Une autre

cause de préoccupation dans ce domaine est que, dans de trop nombreux cas, la même technologie a été reprise de multiples fois, alors que celle-ci avait déjà conduit à l'échec précédemment. En fait, les chercheurs et les investisseurs n'ont pas su prendre le recul nécessaire pour bénéficier de l'expérience des avancées et échecs dans ce domaine et continuent à "naviguer" sans objectifs raisonnés.

Ce livre intéressera ceux qui ont vécu cette longue quête avec ces fausses promesses et aussi ceux qui cherchent à investir dans ce domaine. Beaucoup d'illustrations, proviennent de sites Web et d'autres personnes qui m'ont précédé dans ce domaine, notamment David Mendosa, qui a maintenu une liste exhaustive des [participants à l'Histoire de la surveillance du glucose non intrusive](#).

Ce livre n'est pas conçu comme un "exposé" ou comme un "tout-dire" ; Les expériences détaillées ici sont fournies dans le but d'apporter plus de détails dans les pensées et les processus de ceux qui se sont engagés dans ce type d'exploration scientifique, et dans le but de servir de guide à ceux qui suivront. Il n'est pas non plus destiné à être une encyclopédie de toutes les techniques explorées. Cependant celles décrites dans ce livre, doivent déjà suffire à donner une idée de l'ampleur de la diversité des investigations effectuées.

Je suis redevable à mon épouse, Susan, experte dans l'édition et qui a enduré mon existence tourmentée par cet exercice, et à mes relecteurs-valideurs, Keichi Aoyagi, David Mendosa et Sam Perone. Le contenu est aussi fidèle et exact que possible. Il y a un indéniablement parti pris, et les émotions fortes résultantes de nombreuses tentatives infructueuses (les miennes et celles des autres), ne peuvent être niées. S'il y a des erreurs, ce sont exclusivement les miennes. Certaines des histoires peuvent apporter un peu de chagrin ou d'embarras à ceux qui sont impliqués ; les détails inclus n'ont pour but que de fournir des données les plus complètes possibles. Si des personnes décrites ici se sentent lésées, déformées, ou insultées, j'en suis désolé, mais je ne puis m'abjurer.

Table des matières

1)Prologue.....	2
1)Introduction et contexte.....	6
1.1)Une brève histoire de la surveillance de la glycémie.....	6
1.2)Pourquoi les lecteurs non intrusifs représentent un tel marché ?.....	11
1.3)Analyseurs non-intrusifs : Contexte et définitions.....	13
1.4)Les sources d'informations.....	16
1.5)Bien connaître son ennemi.....	17
1.6)Quelques notes sur la réglementation.....	18
1.7)Les brevets.....	20
2)Techniques de mesures.....	22
2.1)Techniques de spectroscopie.....	22
2.1.1)Généralités.....	22
2.1.2)Proche infra-rouge.....	23
2.1.3)Moyen infrarouge.....	27
2.1.4)Émission dans le moyen infrarouge.....	27
2.1.5)Émission stimulée (de Raman ou de fluorescence).....	27
2.1.6)Térahertz spectroscopie.....	27
2.1.7)Spectroscopie photoacoustique.....	28
2.1.8)Rotation optique (polarimétrie).....	28
2.1.9)Rotation optique dans les tissus.....	31
2.1.10)Diffraction d'une onde par changement d'indice de réfraction.....	31
2.1.11)Techniques sous-cutanées.....	32
Deuxième loi.....	32
Principe d'incertitude de cette deuxième loi.....	33
Principe directionnel de cette deuxième loi.....	33
2.1.12)La rétine.....	35
2.1.13)Les autres.....	36
3)Évaluations techniques.....	37
3.1)Mais alors pourquoi continuer ?.....	37
3.2)Pourquoi nombre de chercheurs se fourvoient-ils ?.....	38
3.2.1)Test oral de tolérance au Glucose.....	38
3.2.2)Corrélation.....	39
Première loi.....	40
3.2.3)La grille de Clarke.....	41
3.2.4)Considérations émotionnelles.....	43
3.2.5)Tests de technologies.....	44
Test1.....	44
Test2.....	44
Test3.....	44
3.2.6)Évaluations rigoureuse des résultats.....	45
Troisième loi.....	45
3.2.7)Régression individuelle.....	45
3.3)Pourquoi les résultats ne sont-ils pas publiés ?.....	46
3.4)Les dérives du financement.....	47
4)Technologies et groupes.....	47
4.1)Proche infrarouge.....	47
4.1.1)L'entreprise KES.....	48

4.1.2)NIRDiagnostics : Proche infrarouge.....	49
4.1.3)VivaScan.....	50
4.1.4)Rio Grande Medical Technologies.....	51
4.1.5)Instrumentation Metrics/Sensys.....	54
4.1.6)Biocontrol.....	56
4.1.7)Futrex—The Dream Beam (Le rayon merveilleux).....	59
4.1.8)Kromoscopy.....	60
4.1.9)SugarTrac.....	61
4.1.10)Oculir.....	62
4.1.11)Autres intervenants.....	62
1)Autres approches.....	63
4.2)Mesures transdermiques.....	63
4.2.1) Cygnus.....	63
4.3)Rapporteurs sous cutanés.....	63
4.4)Fréquences radio et impédance électrique.....	64
4.5)Microporation.....	65
4.6)Tomographie par cohérence optique.....	66
4.7)Techniques thermiques.....	66
4.8)Spectroscopie d'onde évanescente.....	66
4.8.1)VivoMedical.....	66
4.9)Régénération pigmentaire de la rétine.....	67
4.9.1)Favioptics.....	67
4.10)Les acteurs hors mesure.....	67
4.10.1)Solid State Farms.....	67
4.10.2)Visionary Medical Products Corporation.....	68
4.10.3)Dr. Schmidt.....	68
4.10.4)Hemadyne.....	68
5)Sommaire.....	69
6)Épilogue.....	71
7)Appendice A.....	72
7.1)Chronologie de l'association entre LifeScan et Futrex.....	72
8)Appendice B.....	81
8.1)Déceptions et mensonges.....	81
8.1.1)L'Histoire par Mark Twain.....	81
9)Indexe.....	82
10)Au sujet de l'auteur.....	82

1) Introduction et contexte

John Whitehead, petit-fils du fondateur de la plus importante société mondiale d'appareillages médicaux, était visiblement heureux. C'était en 1982, il brandissait sur une affiche, une montre-bracelet qui affichait "Glycémie = 107". Et l'on pouvait y lire les bulles suivantes : "N'est pas fantastique !", "Plus besoin d'aller chez le médecin pour connaître sa glycémie, plus besoin d'enfoncer une aiguille dans votre doigt pour effectuer des mesures à la maison". **Le seul problème, et pour au moins les 25 prochaines années, est que cela n'a pas fonctionné.**

Pour comprendre l'arrière-plan et l'impact de cette technologie, il est nécessaire de comprendre cette maladie invalidante. Le diabète correspond à un état dans lequel l'organisme a perdu le don de réguler le glucose dans le sang. Qu'il soit de type 1 (anciennement connu sous le nom de "diabète juvénile"), ou de type 2, ou gestationnel (complication de la grossesse), le résultat final est le même : Le glucose présent dans le sang est soit dangereusement bas (hypoglycémie) soit dangereusement élevé (hyperglycémie), et ceci sans moyens appropriés pour mesurer la glycémie : Le traitement se résume à un dangereux jeu de devinettes pour prendre la pilule, ou s'injecter l'insuline aux bons moments avec les bonnes doses, et/ou décider combien et quels types de nourritures prendre exactement.

Puisque le diabète touche presque toutes les familles à un moment donné, la plupart des gens sont familiers avec les complications à long terme de la maladie : lésions oculaires, lésions rénales, pertes de sensibilité dans les extrémités, lenteurs de guérison des blessures et, souvent, amputations des orteils, des pieds ou des jambes, sans oublier le pire, les maladies cardio-vasculaires. Si les patients se conformaient strictement à un bon régime alimentaire, en pratiquant de l'exercice physique, en suivant à la lettre le traitement, tout en effectuant fréquemment les mesures de glucose dans le sang, ils pourraient maintenir leur santé et, de fait, relativement conduire une vie normale. Mais pour ce faire encore faudrait-il disposer de lecteurs de glycémie, peu coûteux, fiables, indolores, non-intrusifs, automatiques même les nuits.

1.1) Une brève histoire de la surveillance de la glycémie

La maladie est connue depuis les temps anciens, et en raison des niveaux élevés de glucose dans sang, les reins filtraient ce glucose dans l'urine ; Les Chinois observaient si les fourmis étaient attirées par le sucre dans les urines du patient. Le diagnostic de diabète par contrôle des urines existait depuis plus d'un siècle (avant les techniques chimiques modernes : la dégustation d'un échantillon d'urine a même été considérée comme un test valide) ; Mais permettre aux patients de tester leur urine eux mêmes comme moyen de surveillance du glucose est plus récent. En 1941 il y eu, Ames Division of Miles Laboratories dont le nom "Ames" correspondrait à celui du président de la société, un médecin dénommé Walter Compton Ames. Cette société située à [Elkhart](#) dans l'Indiana, aux États-Unis, a présenté un comprimé sur la base d'essais normalisés pour certains sucres à base de sulfate de cuivre, appelé "solution de Benedict". Un de ces comprimés de "Clinitest" pouvait être ajouté à quelques gouttes d'urine, et la couleur résultante donnait approximativement la concentration de glucose : La teinte s'étalait du bleu vif à l'orange, et l'ensemble des couleurs intermédiaires était imprimé sur la feuille d'instructions ; Le niveau du glucose dans l'urine pouvait ainsi être estimé¹.

¹ Croyez-le ou non, ces comprimés sont encore disponibles plus de soixante ans plus tard, même s'il est probable,

Mais si le glucose excessif dans le sang transparait dans l'urine, il n'y a par contre aucune indication dans l'urine pour différencier une hypoglycémie d'une glycémie normale. Pour obtenir la valeur exacte, il est nécessaire de mesurer la quantité de glucose dans le sang lui-même, et cela est fait dans les cabinets de médecins et de laboratoires, des millions de fois par jour. Toutefois, pour maintenir des glycémies correctes, il a toujours été une nécessité que les malades effectuent eux mêmes ces tests dans leur vie quotidienne.

En 1964, après avoir mis au point de nombreux tests d'urine à l'aide de bandelettes, Ernest Adams, de Ames, sortit Dextrostix, (dextrose, étant synonyme de glucose). Ce n'est plus une réaction chimique comme l'a fait Clinitest, mais une réaction biochimique, avec une enzyme appelée glucose oxydase, qui réagit avec le glucose pour produire de l'hydrogène peroxyde. Le peroxyde d'hydrogène produit une couleur à partir d'un autre produit chimique appelé o-tolidine, et la couleur sur la bande après l'action de la goutte de sang est une bonne mesure de la quantité de glucose présent.

1. Déposer une grosse goutte de sang capillaire ou de sang veineux en recouvrant tout le réactif.
2. Attendez 60 secondes exactement. (Utilisez un chronomètre ou votre montre).
3. Rincez très rapidement sous un jet d'eau, puis épongez rapidement avec une serviette en papier non pelucheux
4. Une à deux secondes près le lavage lire, le résultat en maintenant la bandelette réactive près des couleurs de références de la notice. Interpoler si nécessaire.



Fig 1: Produits Dextrostix en 1964

La principale limitation de cette approche, outre la durée de la manipulation, est que l'acuité visuelle et la capacité à différencier les couleurs avec précision diminuent avec l'âge. De plus les personnes atteintes de diabète sont particulièrement exposées à des cataractes (assombrissement et solidification de la lentille oculaire), alors qu'elles ont le plus besoin d'avoir une assistance. En fait, Dextrostix avait une précision suffisante mais trois lecteurs ont été mis au point avec plus d'électronique. Le premier a été développé chez Ames, par Anton Clemens qui l'a dénommé "Réflectance Meter Ames", ou ARM. Clemens, a reçu l'ordre d'abandonner le projet à plusieurs reprises, mais a néanmoins réussi à le mettre sur le marché. Ainsi en 1970, pour environ 400 dollars on pouvait acheter un lecteur de glycémie. Malheureusement, il y eu des problèmes de fiabilité, et l'approvisionnement de ses batteries acide-plomb rechargeables s'est raréfié.

qu'aux États-Unis tout au moins, plusieurs d'entre eux sont plus utilisés pour détecter de petites quantités de sucre dans le vin que pour tester le glucose dans les urines.



Fig 2: L'ARM de 1970

Le prochain lecteur électronique à comparaître fut aux alentours de 1972. Il s'appelait le Eytone, et a été fabriqué par une société japonaise, Kyoto Dai-ichi (qui plus tard est devenue Ark-Ray). Il lisait également les bandes Dextrostix, mais ajoutait un adaptateur secteur en remplacement des batteries.



Fig 3: Eytone 1972

En 1979, Kyoto Dai-ichi améliora Dextrostix en ajoutant un afficheur numérique ; Il appela cet analyseur amélioré, "Dextrometer".



Fig 4: Dextrometer 1979

La société Boehringer Mannheim, mit au point de son côté, une bandelette Chemstrip BG, également basée sur une comparaison visuelle de couleurs, appairée à un lecteur, l'Accu-Chek BG en 1982. Une première version fut développée par l'entreprise Biodynamics à Indianapolis et présentée comme le StatTek en 1974 ; l'entreprise fut rapidement rachetée par Boehringer. Les bandelettes Chemstrip BG furent préférées aux Dextrostix parce que le sang pouvait être enlevé de la bande (avec une boule de coton), au lieu d'être lavées à l'eau. Les versions ultérieures des lecteurs et bandelettes associées ont été appelées Accu-Chek aux États-Unis et "Reflolux" outre-mer.



Fig 5: Accu-Chek in the U.S. and "Reflolux" overseas

Extrait d'un article d'un journal de Mars 1982

L'auto-surveillance intermittente de la glycémie à l'aide d'un analyseur est-elle une pratique acceptable pour le diabète ?

Voici l'avis du "Comité Consultatif de Médecine Interne et de Pédiatrie" sur les bonnes pratiques de l'auto-surveillance de la glycémie : C'est un moyen efficace et acceptable pour les patients atteints d'un diabète insulino-dépendant, y compris les femmes enceintes diabétiques et autres, pour lesquels un contrôle strict doit être atteint. Parmi les facteurs à considérer on trouve :

1. *La motivation et la fiabilité du patient,*
2. *La nécessité de procéder périodiquement à des contrôles de qualité et de contrôle en laboratoire,*
3. *Le coût acceptable des différents systèmes de surveillance disponibles à domicile.*

LifeScan² est apparu sur le marché aux environs de 1981, avec un lecteur (appelé d'abord Glucocheck, puis GlucoScan) mis au point en Angleterre par Medistron dont les bandelettes étaient développées au Japon par la société Eiken. La sortie de l'analyseur Glucocheck n'a pas été associée à des bandelettes³. Ces bandelettes Eiken étaient également destinées à être rincées sous un jet d'eau, mais la nuit juste avant la présentation du produit à un congrès en diabétologie, il a été découvert lors du premier essai sur les bandes juste livrées par le fabricant de réactifs Eiken que le colorant bleu se formait exactement de la même façon que décrit précédemment ! Ray Underwood, le Vice-président de la société, en utilisant un papier buvard trouvé dans sa chambre d'hôtel, remarqua que des résultats similaires pouvaient être obtenus en nettoyant les bandelettes, de chaque fabricant, avec juste la bonne pression du jet d'eau.



Fig 6: Glucocheck 1981

Certains des premiers GlucoScan avaient leurs problèmes de fiabilité, mais ils servirent à soutenir la société jusqu'à son acquisition par Johnson & Johnson en 1986 qui introduisit une technologie radicalement nouvelle en 1987 avec le One Touch et strip⁴. Le lecteur ci-

2 Le nom originel de LifeScan était Diabetech. Ce nom refait surface avec une société à Dallas, TX, intégrant dans les lecteurs la partie "transmission sans fils" pour l'affichage.

3 Fait intéressant, le business initial de LifeScan était de produire des bandelettes pour divers lecteurs de marques différentes. Tout a été mis en lumière lorsque deux sociétés ont commencé à vendre des bandelettes en 1993 qui fonctionnaient très bien dans les lecteurs LifeScan One Touch. Il y eu donc des violations de brevets et j'ai dû juger : ceci a abouti à des éliminations du marché, mais avant l'une des sociétés a vendu plus de 100 millions de dollars de bandelettes de test en moins d'un an.

4 Une des raisons pour lesquelles le One Touch fut un tel succès, en plus de sa facilité d'utilisation, c'est qu'il a été le premier glucomètre à fournir réellement des mesures précises même dans les domaines des hypoglycémies très basses, là où les fonctions cérébrales sont gravement affectées. Si une valeur de glucose à 70 mg / dl est considérée comme normale, 60 mg / dl signifie que le patient doit faire très attention surtout dans une période de fluctuation rapide. La plupart des glucomètres antérieurs (et ceux apparus plus tard) avaient une précision insuffisante dans

dessous à gauche est le One Touch II, le compteur sur la droite est le One Touch de base (pour visualiser une image ironique du One Touch d'origine, voir le chapitre sur la spectroscopie infrarouge proche).



Fig 7: One Touch 1987

Le One Touch est le premier de ce que LifeScan a appelé la "deuxième génération" de ses glucomètres, dans la mesure où aucun chronométrage, essuyage, buvard ou rinçage n'était nécessaire : Il suffisait d'insérer une bandelette dans le lecteur, d'y déposer une goutte de sang sur la partie sensible, et le résultat s'affichait 45 secondes plus tard.

Un deuxième glucomètre de cette catégorie basé sur un phénomène électrochimique est apparu : La réaction avec le glucose du sang génère un courant électrique proportionnel à la concentration de glucose. Jusqu'à maintenant, tous les autres lecteurs utilisaient la photométrie (mesure de couleur). Il fut dénommé Exactech, avec des bandelettes mis au point en Angleterre, puis fabriqué par MediSense, et commercialisé initialement aux États-Unis par Baxter. Il était disponible sous deux formes :

- Un mince stylo
- Une carte de crédit, en plastique mince.

Les premières versions avaient une bonne précision mais des problèmes de fiabilité, ont freiné son acceptation par le marché au début.



Fig 8: Exactech de MediSense

Glucomètres et bandelettes réactives ont continué à évoluer ; Un test s'effectue en quelques secondes, et des échantillons de sang avoisinent 0,3 microlitres (Dextrostix utilisait 50 microlitres, ce qui donne une réduction d'environ 150). Pendant ces dernières vingt-cinq années, le marché s'est réduit à guère plus de quatre joueurs. Aujourd'hui, tous sont des filiales de sociétés pharmaceutiques géantes : LifeScan (J & J), Roche (qui ont acheté Boehringer Mannheim en 1998), Bayer (qui a acquis Miles en 1979, mais seulement a changé le nom en 1995), et Abbott, qui a acheté MediSense (Exactech) en 1996 pour 876 millions de dollars et THERASENSE en 2004 pour 1,2 milliard de dollars. Tous les lecteurs leaders d'aujourd'hui sont basés sur des principes électrochimiques,

cette région très critique.

avec des différences bénignes. Glucomètres et bandelettes sont remboursés par Medicare et dans le commerce de gros et pharmacies de détail, le paradigme "rasoir / lames de rasoirs" est remplacé par glucomètre / bandelettes, avec l'analyseur vendu à perte (coût d'usine), et les bandelettes à plus de un dollar chacune ! (une bandelette ne coûtant que quelques centimes à la fabrication).

Les consommateurs ont longtemps soupçonné que les bandelettes étaient extrêmement rentables, mais sans véritables preuves. Mais un jour J & J a créé des "magasins société" réservés à ses salariés. Ainsi les shampoings pour bébé, pansements adhésifs, ..., bandelettes de glycémie, apparaissaient avec leurs coûts de fabrication et leur composition aux yeux des salariés J & J dans ses 170 sociétés. Cinq centimes était le coût affiché pour une bandelette One Touch. Sachant qu'à l'époque ces mêmes bandelettes étaient commercialisées soixante cinq à soixante dix cents, un certain nombre d'employés de J & J ont été tentés de les revendre eux mêmes ...

1.2) Pourquoi les lecteurs non intrusifs représentent un tel marché ?

Avant que les tests glycémiques ne se soient "popularisés" le seul autopiqueur⁵ disponible était douloureux et laissait des cicatrices aux bouts des doigts.



Fig 9: Les premiers auto-piqueurs !!!

Parallèlement aux lecteurs, les autopiqueurs ont également évolué. Les micros aiguilles remplaçables sont devenues disponibles dans le commerce, avec l'avantage d'être cachées à la vue. Un ressort a permis de projeter l'aiguille qui transperçait la peau⁶. Une autre tentative d' "amélioration" des autopiqueurs fut l'utilisation d'un laser développé à l'origine en Russie et commercialisé ici par Cell Robotics, mais cet autopiqueur s'est avéré trop volumineux et bruyant ce qui n'a fait qu'accentuer son rejet⁷.

5 *Je n'ai jamais été un fan d'aiguilles, et lors de mon premier jour d'activité professionnelle en 1962, je me suis évanoui pour la prise de sang de la visite médicale d'embauche. L'entreprise, où je venais d'être embauché, "Pitman-Moore Division of Dow Chemical" fabriquait des produits pharmaceutiques pour l'homme et les animaux. Pitman Moore, s'est associé à l'essor grandissant des diagnostics basés sur des réactifs chimiques : Le premier produit nécessitait une solution de sulfate de cuivre pour la Croix-Rouge qui s'occupait des dons de sang. Quand une goutte de sang est délicatement placée dans une solution de sulfate de cuivre à la bonne concentration, si l'hémoglobine du patient est suffisamment élevée, celle-ci sera plus lourde que la solution et coulera au fond : La solution de cuivre réagit avec des protéines de la goutte de sang qui peut alors flotter ou couler. J'ai conçu la solution, mais résisté aux sollicitations de mon supérieur hiérarchique qui me demandait de me piquer les doigts pour les tests. Les précieux paquets, préparés avec soin, restèrent jusqu'à mon départ en 1965, bien rangés dans mon laboratoire.*

6 *Le premier autopiqueur que j'ai utilisé était le Penlet® de LifeScan, qui fonctionnait avec un seul ressort, pour à la fois, projeter la pointe vers la peau et revenir après pénétration. Mais, alors que cela semblait une bonne idée en terme de coût et de facilité de fabrication, il s'est avéré que la lancette (c'est à dire l'aiguille) oscillait dans des va et vient multiples. J'ai vu au microscope dans mon propre doigt de multiples micro-coupures. J'ai dû prouver aux ingénieurs sceptiques en effectuant un test dans un bloc de papier. En détachant la première feuille du bloc mise à la lumière, on percevait alors clairement plusieurs trous minuscules.*

7 *En outre, un de mes collègues de LifeScan disait qu'il n'oubliera jamais l'odeur de chair brûlée et l'inconfort qui accompagnait son usage.*

Les autopiéqueurs modernes permettent des ajustements de la profondeur de pénétration de l'aiguille : (Les tailleurs de pierres auront besoin d'une perforation plus profonde que les gens qui ne travaillent pas avec leurs mains). Les aiguilles sont plus petites et mieux affûtées, et les récents dispositifs ont été approuvés pour "d'autres sites", comme l'avant-bras, le bras, le dos de la main, le haut de la cuisse ... Mais les malades diront encore que parfois cela est douloureux et sujet à des hématomes. Ajouter l'aversion naturelle des aiguilles, la douleur produite, les problèmes sociaux liés à cette procédure (sans omettre les problèmes des maladies transmissibles par le sang), et il sera aisé de comprendre pourquoi les gens ont longtemps cherché un procédé qui n'implique pas directement sang.

Dans la surveillance de la glycémie, il est bien admis qu'il existe trois "C" conditions qui conduisent des gens à accepter la mesure glycémique : le coût, le confort et la commodité.

Le confort (douleur) : Profiter d'une technologie non intrusive est facile à comprendre, et bon nombre d'approches non intrusives proposées, n'utilisent pas de consommables (bandelettes) à chaque mesure ; il devrait y avoir un avantage clair à la fois pour les malades clients et leur assurance.

Le coût, cependant, serait plus susceptible d'augmenter avec un succès de l'approche non intrusive. Ils sont estimés de plusieurs centaines à plusieurs milliers de dollars⁸.

La commodité touche des questions telles que combien de temps prend un test, l'appareil est-il discret, faut-il une goutte de sang pour mesurer sa glycémie et est-elle visible. Ces questions sont plus subjectives et liées au comportement des malades en public.

L'attitude de LifeScan à l'égard de la mesure non intrusive fut initialement motivée par l'appropriation de cette technologie, ce qui n'est pas entièrement pour de nobles raisons⁹. La croissance de l'entreprise avait été boostée par la percée technologique du One Touch et de ses bandelettes ; LifeScan s'est donc imaginé que la mesure non intrusive serait leur prochain objectif. En conséquence, ils poursuivirent agressivement le principe que toute recherche abandonnée dans une technologie relative à ce domaine, méritait au moins d'être approfondie dix fois plus longtemps pour la mener à terme. Les candidats sont tombés les un après les autres, et les mêmes technologies ont été recyclées par de nouvelles entreprises qui ne connaissaient pas les raisons des précédents échecs. LifeScan est tombé dans les mêmes raisonnements erronés que les autres entreprises : *"Tout d'abord, ce serait peut-être une réelle possibilité, et cela accélérerait certainement la croissance du marché si nous l'acquérions, mais pour sûr, si l'une des autres sociétés concurrente l'achetait, ce sera une catastrophe pour LifeScan. Deuxièmement, nous avons une très bonne, et très rentable affaire, et nous ne sommes pas sûrs de quelle façon notre "business model" va perdurer sans une tripoté de consommables (bandelettes)"*.

Cette perspective n'a pas évolué au fil des années, et il est probable que toutes les grandes entreprises, étaient sur une posture défensive : *"Nous ne pensons pas qu'un tel système sera un jour fonctionnel, mais nous devons être au fait de tout ce qui se "mijote",*

8 *La plupart des assureurs médicaux, y compris Medicare, indemnisent maintenant les patients pour les coûts des analyseurs et bandelettes (avec cependant différenciation entre diabète de type 1 et type 2) ; Mais de nombreux patients doivent avancer l'argent pour ensuite demander le remboursement. Les grandes pharmacies de gros, comme Kaiser Permanente, achètent les bandes en très grandes quantités, donc avec des réductions substantielles, afin de fournir les patients pour un minimum de co-paiement.*

9 *Depuis que j'ai été nommé au conseil d'administration, du lancement de One Touch jusqu'en 1998, j'ai participé aux débats et aux prises de décisions concernant les tentatives de LifeScan pour accéder à cette technologie.*

au cas où ...".

Naturellement, il y avait suspicion de la part des petits groupes qui luttèrent péniblement à développer ces technologies pointues face à une gigantesque constellation de sociétés comme J & J qui pouvait racheter ces petits viviers bouillonnants pour une bouchée de pain afin de préserver sa très lucrative entreprise. Cette préoccupation fut aggravée parce qu'aucune grande entreprise ne signerait jamais un accord qui les obligerait à commercialiser une technologie révolutionnaire émanant d'une collaboration ou d'une acquisition. Le commerce de fond de ces multinationales pourrait être perturbé et il se pourrait même que les deux technologies réussissent et que la nécessité du marché les contraignît à n'en garder qu'une. Tout cela pour rien, car aucun dispositif non intrusif n'est entré victorieusement sur le marché à ce jour.

1.3) Analyseurs non-intrusifs : Contexte et définitions

Comme la surveillance de la glycémie est devenue plus courante depuis le début des années 1980 en traversant le début de ce 21^{ème} siècle, il y avait encore des résistances à son acceptation par un grand nombre de personnes, en grande partie pour des raisons autres que la vitesse de la procédure ou la taille de la petite goutte de sang, mais plutôt parce qu'il n'était toujours pas possible d'obtenir un échantillon autrement qu'avec un autopiqueur propulsant une aiguille. La douleur, la peur, l'appréhension, le dégoût ou autres émotions négatives, sont des sentiments qui poussent de nombreuses personnes à ne tout simplement pas faire ces tests glycémiques ! Il y a au moins un scientifique qui a passé des décennies de travail sur la mesure glycémique pour une société ainsi qu'aux tests cliniques, y compris l'évaluation d'une variété de dispositifs de prélèvements. Alors que sa retraite était proche, il fut diagnostiqué diabétique de type 2. Depuis, il suit un régime alimentaire strict, prend ses médicaments avec soin pour réguler le taux de sucre, mais n'adhère pas à la prise de sang au bout du doigt.

Les braves gens ont la vision romantique de Star Trek's, avec ses baguettes de diagnostiques qui scannent pour détecter et signaler instantanément tout incident à bord. Ils ont aussi en tête les récentes avancées spectaculaires dans la numérisation et thérapies médicales non intrusives ; Il est facile de comprendre alors pourquoi ces mêmes braves gens s'imaginent à tort que la métrologie de la glycémie s'effectue sans la nécessité de retirer du sang. La raison de cet échec, est que la lecture de glycémie non intrusive s'est avérée être l'un des plus grands défis sournois que la science et l'ingénierie n'aient jamais eu à affronter.

Avec l'augmentation récente de la publicité télévisée, de nombreuses personnes concernées croient à tort que le problème a été résolu. Pour rendre les analyseurs plus attrayants dans les pubs, on ne voit que le compte à rebours et l'affichage du résultat. Mais M. Durant doit toujours se piquer les doigts (ou les avant-bras) à chaque fois qu'il utilise un LifeScan One Touch Ultra !

Avant de se lancer dans l'histoire de l'analyse non intrusive du glucose, il est nécessaire de classer les diverses technologies. Certaines se classent facilement, d'autres un peu moins facilement, et enfin d'autres sont inclassables. Quelques descriptions techniques seront incompréhensibles et même hors sujet pour certains, mais elles sont néanmoins incluses pour fournir la véritable toile de fond et la façon dont diverses attaques ont été montées, et pourquoi il y a eu échecs. Les lecteurs non initiés à la Physique pourront

sauter les prochaines sections techniques pour se rendre directement à l'histoire¹⁰.

Il y a eu un nombre inimaginable de tentatives visant à étendre la surveillance traditionnelle intrusive en technologies peu intrusives. Les authentiques techniques non intrusives, seront décrites ici. Par contre les capteurs implantables et les capteurs à enzymes associés à des piercings, seront exclus de ce débat. Cette exclusion n'est pas une condamnation, mais le but est bien de mettre l'accent sur une véritable approche¹¹ non intrusive.

Pour être clair sur la définition, l'insertion d'un fil sous la peau est mini-intrusif, quand elle donne des lectures de glucose en continu mais ce moyen ne peut pas être classé comme non intrusif. De la même façon, le thème récurrent associé au nom de code "Mosquito", [où des aiguilles extrêmement petites (Comme par exemple, Molecular Devices, Kumetrix, Rosedale) sont insérées dans la peau afin de retirer des petits échantillons de sang ou de liquides interstitiels], sera considéré comme intrusif, et ne sera pas abordé ici. Il est également important de distinguer entre les moniteurs qui peuvent fournir des lectures en continu, et ceux où le patient doit effectuer un test. Alors que certaines approches non intrusives cherchent à effectuer des mesures en continu (c'est-à-dire, la plupart de toutes les "montres bracelet" qui seront décrites plus loin), bon nombre de ces approches restent trop volumineuses, tandis que d'autres nécessitent un protocole de mise en route : ces dernières sont généralement appelées systèmes de surveillances "épisodiques" ou "Intermittents". La presse spécialisée s'est faite l'écho, au cours de ces dernières années, des entreprises telles que Abbott (THERASENSE), Medtronic (à l'origine MiniMed) et DEXCOM où le capteur est implanté dans la peau. L'avantage de ces approches est que, comme les montres bracelets, ces systèmes peuvent faire partie de la boucle de rétroaction d'une pompe à insuline : Il s'agit alors d'un automate qu'on appelle "pancréas artificiel".

À ce jour, aucun des capteurs implantables n'est assez fiable pour asservir une pompe dont l'association jouerait le rôle d'un pancréas¹² artificiel. Conformément à ce qui sera évoqué plus tard, "tout corps étranger, inséré dans un organisme vivant, provoque une réaction immunitaire de rejet immédiat. L'utilisation de matériaux bio-compatibles freinera cette réaction, mais elle n'empêchera pas ces capteurs implantables d'être rapidement enrobés d'une couche de protéines. Comme cette couche s'accumule progressivement, au bout de trois à cinq jours la réponse du détecteur sera altérée et inutilisable. Ainsi,

10 Au cours de mes mandats à (1)**Technicon Instruments** (qui fait maintenant partie de Bayer), à (2)**Baker Instruments** (maintenant disparu dans un série d'acquisitions par Serono, Amersham, et probablement d'autres), à (3) **LifeScan**, sans oublier (4) six ans de consultations pour de nombreuses entreprises de la région, et enfin à (5) **Fovioptics** (soit vingt-quatre ans en tout), j'ai évalué plus d'une centaine de technologies destinées à donner des résultats non intrusifs de glucose. Mêmes si certaines approches déjà brevetées se ressemblaient, il y eut un nombre considérable de chercheurs, d'universitaires, de scientifiques, d'ingénieurs, de médecins, de startups, et aussi de cinglés et de charlatans qui ont pris ce train en marche, dans la même période. Dans la mesure du possible, j'ai essayé d'être généreux envers ceux qui faisaient de leur mieux, mais certains avaient des motifs pas aussi purs. Une parfaite impartialité dans tout ce que j'ai vu dans ce domaine, est impossible. De plus, ma mémoire imparfaite, est colorée par les fortes émotions qui accompagnent inévitablement toute lutte titanessque. Je ferai néanmoins de mon mieux.

11 Par exemple, j'ai rencontré pour la première fois George Wilson (récemment à l'Université du Kansas) dans une école de cycle supérieur à l'Université de l'Illinois à la fin des années 1960. J'ai vu récemment son système de détection continue de glucose qui allait être commercialisé par iSense (Corporation de Portland) : Je le félicite pour les décennies de dévouement, de persévérance, de ténacité pour arriver à ce résultat : Mais ce système reste intrusif avec son fil inséré sous la peau.

12 La pompe à insuline Paradigm MiniMed qui surveille en continu la glycémie a récemment reçu l'approbation de la FDA, mais il s'agit d'une "boucle ouverte", où les valeurs de glucose ne déterminent pas le dosage d'insuline.

pendant ce laps de temps, un étalonnage régulier doit être effectué avec un analyseur classique à goutte de sang afin de corriger la dégénération progressive de la réponse. De plus l'insertion d'une nouvelle bandelette sous la peau nécessite un temps de latence important avant que les résultats ne deviennent fiables. Et pour couronner le tout, ces inconvénients majeurs varient selon les types d'analyseurs implantables et selon les individus.

Une fois la réponse stabilisée et fiable, la plupart de ces dispositifs ont également montré des périodes de temps à résultats non fiables, habituellement appelés "décrocheurs"¹³. Le capteur baigne dans le "fluide interstitiel", et quand il entre en contact avec les tissus plus durs, lors des mouvements ou des changements de posture, l'accès au fluide interstitiel peut être restreint ou coupé. Lorsque cela se produit, le capteur rapporte quelquefois des glycémies très basses, et génère une fausse alarme d'hypoglycémie. Cela est particulièrement gênant, la nuit, où les vrais épisodes dangereux de trop basses glycémies doivent absolument être détectés. L'ensemble de ces défauts imputés à ces capteurs implantables éloignent l'acceptation à continuer à les utiliser. En outre, les patients ont signalé au cours de procès en justice, qu'il y avait trop d'informations inutiles, et on évoqué cette image : "C'est comme avoir votre conjoint vous dire que vous avez un surpoids de 400 grammes toutes les cinq minutes !".

Les techniques telles que les incisions de type blister, ou d'abrasion de la peau pour récupérer les fluides, ne seront pas non plus couverts dans ces pages car considérées dans notre classement comme hors sujet. Cependant la "microporation" liée à la spectroscopie de rayons X (SpectRx) qui a suscité beaucoup d'intérêt, sera traitée, par exception. La ionophorèse inverse, sera évoquée, parce que cela aurait pu être non intrusif. Le possible "Grand Fiasco du biocontrôle" sera également développé dans ce document.

Un autre problème est que, ce qui est NON-INTRUSIF pour une personne peut être envahissant pour une autre. Par exemple, considérons l'insertion d'un très petit sous-système sous la peau. Une fois installée la glycémie s'évalue simplement de façon indolore par la couleur, l'intensité, ou la fluorescence du sous-système visible à travers la peau. La détection est non intrusive, mais l'insertion l'est, qu'il s'agisse de tatouage ou d'implantation chirurgicale. Nous allons examiner¹⁴ cette limite.

La surveillance de la glycémie doit être limitée à une technique :

- 1. Qui ne produit pas de douleur ou d'inconfort pour effectuer l'essai,***
- 2. Qui ne comporte pas de sang ou d'autres corps comme le liquide obtenu en perçant la peau (ce point sera développé),***
- 3. Qui ne cause ni lésions des tissus, ni blessures, ni détériorations.***

La mise au point d'une véritable mesure non intrusive de glucose, serait une avancée immense. C'est pour cette raison que toutes les techniques analytiques de mesures physiques connues liées à la concentration d'une substance ont été essayées pour le glucose. En outre, il semble qu'il y ait eu un attrait anormal pour des techniques obscures,

13 Un certain nombre de demandes de brevets sont apparues récemment, principalement par les trois sociétés nommées, où pour palier ces trous, des algorithmes mathématiques interpolateurs ont été mis au point pour remplacer les données manquantes.

14 Note: il est diablement difficile de présenter ce qui a été essayé et pourquoi cela n'a pas fonctionné. Si seules les investigations initiales ont été signalées, ou si une technique n'apparaît qu'une seule fois, j'inclurai l'entreprise ou le nom du groupe dans la discussion préliminaire. Si une technologie a été étudiée plusieurs fois, ou a fait l'objet de controverses, je donnerai alors plus de détails dans la section concernée.

ésotériques ou des approches inhabituelles. Entre le spécifique, comme décrit ci-dessous, et le général, les techniques les moins connues n'ont servi qu'à embobiner les idées générant une recherche perpétuelle pour la mesure du glucose. Cela a conduit à des descriptions techniques tarabiscotées et confuses dans lesquelles personne ne comprenait plus rien. Le marché à terme a éliminé ceux qui n'avaient rien à offrir de concret.

Lorsque les possibilités technologiques ont été épuisées, le dynamisme des entreprises à la quête du "Saint Graal" finit par s'éteindre. Les fonds de capital-risque des entreprises sont une étrange nourriture¹⁵ : Ils sont motivés par les grands retours sur investissements, tant pour eux-mêmes que pour le peu de partenaires qui investissent. Mais leur réputation auprès de leurs pairs pour sélectionner les plus prometteurs des nouveaux domaines d'investissement est également très importante. Ils sont donc prudents, hésitants et réticents à entrer en territoire inconnu, sauf si un autre est déjà sur ce terrain. Si une entreprise fait un investissement dans un domaine, d'autres nouvelles entreprises intéressées par ce même domaine vont recevoir une aide financière inattendue de la part de nombreux autres investisseurs qui tentent de sauter sur cette tendance. Une malheureuse comparaison avec le fameux problème de lemmings est courante.

L'autre aspect du comportement étrange de cette sous-espèce est que, une fois qu'ils ont investi, ils sont très réticents à admettre une erreur, et continuent d'encourager les chercheurs à poursuivre, même si la probabilité de succès a chuté. "Y-a-t-il eu des modifications contextuelles ?" s'étonneront-ils, et lorsque le chef de direction de l'entreprise répondra qu'il n'y en a pas, ils diront dans ce cas souvent : "Alors, continuez les recherches." Dans de telles situations, ils poursuivront les investissements dans l'espoir soit que finalement un produit ne finisse par aboutir, soit qu'ils réussissent à vendre l'entreprise à l'un des géants de l'industrie, ou soit qu'une offre publique initiale (IPO) de stock, leur permette de transférer leurs pertes à de nouveaux actionnaires.

1.4) Les sources d'informations

Il y a beaucoup d'informations, en particulier sur Internet, en ce qui concerne les dispositifs non intrusifs. Malheureusement, la plupart des sites concernés ne sont pas mis à jour et leur liste de descriptions de prototypes ou de communiqués de presse est complètement obsolète. Par contre ce site Mendosa Meters (<http://www.mendosa.com/meters.htm>), est maintenu exhaustivement à jour par David Mendosa, rédacteur et consultant indépendant. David a un diabète de type 2, mais ne prétend pas être un expert technique, il liste ce que les entreprises déclarent ou espèrent faire.

Il y a deux autres bonnes sources d'information qui nécessitent chacune un abonnement :

- La première (<http://www.closeconcerns.com/>), est un bulletin d'informations "Le diabète Close Up" pour un coût de 595 dollars par an, écrit par M. Kelly Close, diabétique de type 1, analyste financier et consultant pour l'industrie de la santé. Il a commenté récemment des brevets dans le domaine des lecteurs continus non intrusifs imaginés par M. Russell Potts chercheur dans ce domaine depuis de nombreuses années.
- L'autre est "The Diabetic Investor" pour une souscription annuelle de 550 dollars,

¹⁵ Ma blague favorite sur ces fonds est la suivante : Saint Pierre hoche la tête derrière la porte de nacre. "Vous n'étiez probablement pas au courant de cela, mais nous avons un système de quotas dans le ciel, et nous sommes actuellement à la limite du capital-risque ce mois-ci, donc je dois vous envoyer ci-dessous ... Suite de la blague non traduite

écrit par David Kliff (<http://www.diabeticinvestor.com/>), gestionnaire financier et conseiller en investissement, diabétique de type 2 depuis 1994. David suit l'histoire de la surveillance non intrusive et commente avec scepticisme les nombreuses déclarations des sociétés participant à ce marché.

Il existe plusieurs publications qui visent à informer les gens sur les progrès réalisés dans la mesure glycémique, mais la plupart sont très en retard sur la collecte des dernières informations. D'autre part, les informations doivent être considérées avec prudence car la plupart proviennent de communiqués de presse trop enthousiastes, ou d'une entrevue avec un chercheur excité par les premiers résultats prometteurs d'une nouvelle technique.

1.5) Bien connaître son ennemi

Toute personne qui mesure sa saturation d'oxygène à l'aide d'un capteur au bout d'un doigt, peut apprécier la facilité de cette opération, et par là même imaginer un dispositif similaire, pour lire et transmettre un signal glycémique vers un ordinateur ou un moniteur à affichage numérique. Ah, mais en fait, que de différences entre ces deux mesures, et les composés impliqués !

La saturation en oxygène est mesurée par le rapport du montant de l'hémoglobine qui a l'oxygène attaché à la quantité d'hémoglobine qui ne dispose pas d'oxygène (appelés respectivement oxyhémoglobine et déoxyhémoglobine), et de plus, ces deux hémoglobines possèdent des couleurs différentes : Le bleu-rouge sombre du désoxy devient rouge vif (l'oxy) dès que quelques molécules d'oxygène s'y accrochent. Et en plus, c'est le seul composé dans le corps humain avec de telles couleurs. Mais pas seulement cela, l'hémoglobine vit presque exclusivement à l'intérieur des globules rouges, qui voyagent dans les vaisseaux sanguins. Ces globules avec leur hémoglobine font partie du sang pulsé à chaque battement cardiaque : Le sang de l'homme en bonne santé contient quelque chose comme 14% d'hémoglobine, c'est-à-dire que chaque 100 ml de sang contient quatorze grammes d'hémoglobine. La saturation d'oxygène est donc très facile à mesurer.

Qu'en est-il du glucose ? Ses caractéristiques n'ont quasiment aucune spécificité particulière. Tout d'abord, cette molécule est incolore et non pas seulement dans le visible où l'on voit les couleurs, mais également dans le proche infrarouge, où l'on a encore du mal à le distinguer.

Il se véhicule dans le sang, et les changements de concentration sont livrés par la circulation sanguine. Il est aussi présent dans tous les tissus en quantités variables, aussi bien à l'intérieur et l'extérieur des cellules que dans les vaisseaux sanguins. Ses variations de concentrations varient considérablement, selon les niveaux d'insuline et le temps écoulé depuis le dernier changement important. La quantité ? 100 ml de sang qui contenaient 14 grammes d'hémoglobine, normalement ne détiennent que 0,1 gramme de glucose (soit 100 mg, c'est à dire une concentration de 100 milligrammes par décilitre, qu'on écrit 100 mg/dl¹⁶ en abrégé). Ce glucose est presque invisible, et, lorsque la mesure est plus critique (dans les hypoglycémies), là où le cerveau commence à ne plus fonctionner et que les mouvements du corps ne sont plus contrôlables, la quantité de glucose est moitié moindre.

Voici la structure de la molécule de glucose.

¹⁶ Les concentrations de glucose s'expriment aussi en milli mole (mM). Une milli mole équivaut à 18 mg / dl, et une valeur normale de 100 mg / dl est d'environ 5,5 mM.

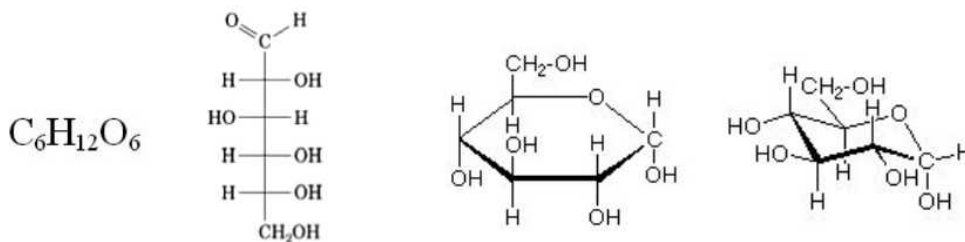


Fig 10: Structure chimique du glucose

La structure chimique du glucose (et donc son apparence vue dans de nombreuses régions des ondes électromagnétiques (la lumière en fait partie)) est très similaire à de nombreux autres composés qui sont présents dans tout le corps humain. Tous les composés qui résultent du métabolisme normal du glucose sont similaires, comme bon nombre des intermédiaires résultant des réactions biochimiques.

Pire encore, le glucose s'intègre à presque toutes les protéines du corps (ce qui explique les nombreuses complications du diabète lors des hyperglycémies). L'albumine représente environ 4% du sérum sanguin, et l'hémoglobine constitue 14% du sang. Ces deux éléments possèdent, pour une personne normale, environ 5% de glucose (les "glycosylée¹⁷"). Ce pourcentage est identique pour la plupart des protéines. Le résultat est qu'il y a beaucoup de "glucose identique" dans chaque partie du corps, et pour la plupart des techniques de spectroscopie, les chevauchements des spectres des fréquences, empêchent les mesures de glucose. Ce sera une considération importante évoquée plus tard, dans la spectroscopie infrarouge.

Les techniques non intrusives du dosage du glucose ont épuisé presque toutes les méthodes utilisées dans la métrologie en général. Un chapitre de ce document essaiera de les classer. Mais ce sera un exercice difficile, car différents groupes travaillant sur le sujet, utilisent une terminologie différente alors qu'il s'agit des mêmes phénomènes physiques. La terminologie utilisée devient "standard" pour l'entreprise qui a su s'imposer.

1.6) Quelques notes sur la réglementation

Lors de l'apparition des premiers lecteurs, les réglementations étaient quasi-inexistantes ; Ils étaient vendus directement par les fabricants, via les prescriptions des médecins, ou endocrinologues. En 1976, les Medical Device Amendments (Règlementations des appareils médicaux) furent adoptés par le Congrès, et les dispositifs mis au point après cette date se divisèrent en deux catégories réglementées par le (Federal Food and Drug Administration, (FDA)) ministère fédéral des aliments et des médicaments¹⁸.

On trouve deux classifications : Tout d'abord, ceux qui peuvent démontrer une "équivalence" à un appareillage déjà sur le marché avant 1976. Dans ce cas une "Reconnaissance avant lancement" est un processus de validation accéléré dénommé "510 (k)," : L'autorisation peut être acquise simplement 90 jours après le dépôt du

17 L'hémoglobine glycosylée, souvent dénommé HbA1c, (ou simplement "A1C") est mesurée pour déterminer le taux de glucose à long terme. C'est la moyenne des valeurs de glycémie sur deux à trois mois, et est un précis prédictif de complications futures. Une valeur de plus de 7 pour cent est généralement considérée comme évocateur de diabète, ou d'un contrôle de glucose incorrect.

18 Ces deux groupes correspondent généralement à ce que l'on appelle la classe II et classe III. Il existe également une catégorie de classe I, tels que pansements, gants d'examen médicaux, et instruments chirurgicaux à manipulations manuelles. Cette classe I est généralement exemptée de la procédure d'approbation et des bonnes pratiques d'exigences de fabrications.

formulaire de demande ...

...

Par contre, les autres appareils qui ne répondent pas aux exigences précédentes, entrent dans un processus d'approbation beaucoup plus strict et long. Les lecteurs de glycémie actuels relèvent de la 510 (k) par défaut, mais il y a quelques années, après plusieurs abus (voir biologique et Futrex ci-dessous), la FDA a décidé que tous les lecteurs de glycémie non intrusifs entreraient dans les procédures¹⁹ de "premarket approval" (PMA).

Dans une publication de 2002, le Dr Steve Gutman, directeur du bureau de la "In Vitro Diagnostic Device Evaluation" de la FDA, a écrit : "La FDA estime que les dispositifs non ou peu intrusifs, destinés à mesurer, afficher en continu, ou prévoir les niveaux de glucose sanguin chez les diabétiques, constituent des appareils médicaux à haut risque dans le sens où ils doivent être extrêmement fiables. Ce directeur a poursuivi en disant : "Il faut ainsi les qualifier, non seulement en vertu de la PMA, mais aussi comme des dispositifs à haut risque qui doivent suivre la réglementation suivante :"

Pour les nouveaux dispositifs, beaucoup de diagnostiques in vitro (IVD), sont exonérés des règlements IDE. À la section 812,2 (c) de la réglementation IDE, on peut lire qu'il y a dispense si le test :

1. Est non intrusif,
2. Ne nécessite pas de procédures intrusives qui présenteraient des risques importants,
3. N'introduit pas d'énergie dans le sujet,
4. N'est pas utilisé comme une procédure de diagnostic sans confirmation par un autre diagnostic médicalement entériné.

Le processus PMA exige, en phase pré-clinique et essais cliniques, des tests approfondis. Les exigences supplémentaires de l'IDE pèsent sur les inventeurs qui doivent prouver que leur appareil est sécurisé. Le point crucial numéro 3, comme on le verra, n'est pas vraiment respecté par la grande majorité des technologies non intrusives, et une évaluation sérieuse pour la sécurité doit donc être effectuée. Afin de tester sur des sujets volontaires, le protocole d'essai doit être examiné par un organisme médical connu comme l' "Institutional Review Board" (IRB). Ce groupe évalue également le formulaire que les patients doivent lire et signer avant le volontariat, afin qu'ils connaissent les risques potentiels qu'ils encourent. Mais les diabétiques sont si désireux d'utiliser un dispositif non intrusif, que trouver des volontaires pour tester est très facile. Les bénévoles doivent respecter la confidentialité des tests qui leur sont demandés, mais peu le font en réalité. En fait ce sont ces violations de confidentialités qui constituent le plus commun des moyens pour que les informations circulent entre les entreprises. Il en ressort, depuis plus de trente ans que ce petit jeu perdure et que personne d'autre n'est sur une route directe vers le succès.

...

Le 510 (k) et en particulier les PMA imposent des processus qualité lourds, avec des tonnes de paperasserie pour, les politiques, les procédures et la tenue des dossiers : Il s'agit d'un lourd fardeau pour les petites entreprises, qui doivent donc engager d'énormes

¹⁹ Comme le Dr Jean Cooper, un directeur de division FDA a dit au cours d'une réunion d'information "pre-IDE" tenue avec Fovioptics en 2005 pour une nouvelle technologie non intrusive : "Vous êtes les bienvenus pour faire une demande de 510 (k) pour votre périphérique, et nous nous ferons un plaisir d'encaisser vos seconds contrôles après la prise en compte du PMA."

frais généraux pour satisfaire ces exigences. En conséquence, lorsqu'un groupe créatif veut rapidement inventer et développer un produit électronique en un temps relativement court, ce groupe doit tenir compte de ces processus qualité dans l'évaluation de ses besoins de financement au départ. Ainsi il y a toujours un jugement en cause qui décide où la "Recherche" se termine et quand commence le développement des produits, de création. La terminologie est parfois en cause, parce que la FDA demande que tout "prototype" soit accompagné d'un dossier complet décrivant la façon dont il a été conçu, développé et testé. Pour cette raison, les premières versions des prototypes ont une dénomination spécifique afin de bien vérifier ses performances.

....

1.7) Les brevets

Les brevets ont joué un rôle important dans la poursuite de la surveillance non intrusive de glucose. Ces documents publics contiennent une richesse d'informations (une odeur de fiction). C'est pour ces raisons que les références à ces brevets seront effectuées si besoin et le lecteur intéressé peut s'y référer pour plus de détails. Les dépôts papiers sont centralisés à Washington. Les brevets et demandes publiés sont disponibles sur le site <http://www.uspto.gov>. Ceux qui connaissent mal les arcanes de la langue et le style peuvent trouver difficile leur lecture. Mais dans de nombreux cas les résumés fixeront les idées sur leurs contenus²⁰.

En fouillant dans les annales des brevets, tout a commencé le 25 Novembre 1974, lorsque le Dr Wayne Front²¹ Mars a déposé une demande qui a fini par devenir le brevet 3,958,560. Étonnamment, le même jour, Robert S. Quandt a déposé une demande de brevet pour la détermination du glucose avec presque exactement la même méthode : Rotation du plan de polarisation de la lumière par le glucose, dans l'humeur aqueuse de l'oeil ! Le brevet du Dr Mars fut publié le 25 Mai 1976, et celui de Quandt le 15 Juin 1976 sous la référence américaine 3,963,019²².

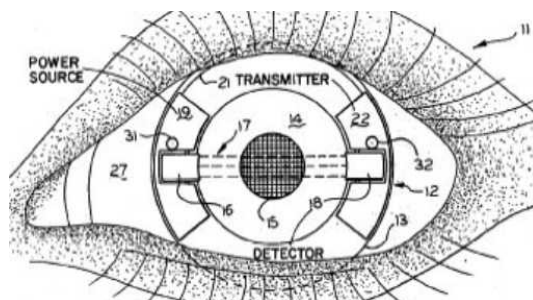


Fig 11: U.S. Patent 3,958,560

20 En Europe avec le Traité de coopération en matière de brevets ("PCT"), un suffixe "A" se réfère à la publication d'une demande, alors que le même nombre avec un "B" signifie qu'il s'agit d'un brevet délivré. Aux États-Unis, les demandes (qui ont été publiées pour la première fois avec un changement dans le droit des brevets en 2001) ont un autre système de numérotation, composé de l'année de publication suivie par sept chiffres, puis A1. Quand un nouveau brevet américain est publié, il est référencé par une nouvelle séquence de sept chiffres, suivie par B1.

21 Le docteur Mars détient aussi le record incontesté de longévité dans ce domaine. Sa dernière demande de brevet, 20060178572A1 "Appareil de mesure de la concentration du glucose dans le sang", a été publiée le 10 août 2006. Il décrit également une mesure de glucose dans l'humeur aqueuse.

22 L'approche de la mesure est tout à fait différente, mais un jour j'espère, comprendre la coïncidence de la date de dépôt.

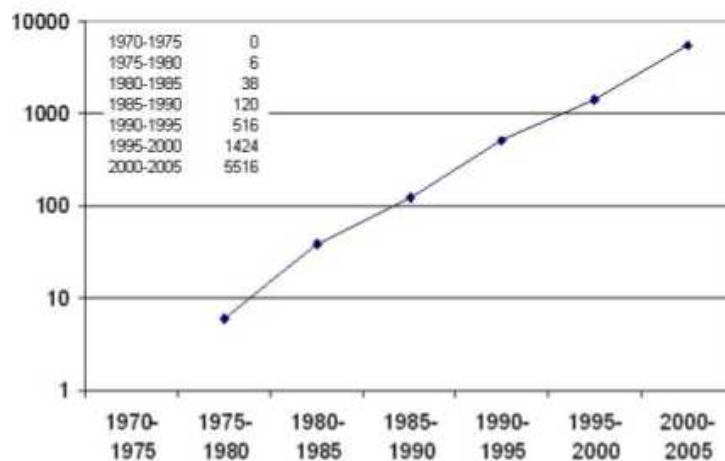


Fig 12: Progression des brevets de 1970 à 2005

Il s'agissait des deux brevets, parmi les 6 brevets relatifs à la mesure de glycémie, publiés dans le monde entre 1975 et 1980. Comme le montre le graphique, l'augmentation des brevets est une remarquable ligne droite sur une échelle logarithmique ! L'augmentation en volume est d'un facteur 10 pour chaque décennie qui s'est écoulée depuis 1975²³.

Ceux qui ne sont pas familiers dans ce domaine des brevets, pensent à tort que s'il y a un brevet, c'est que l'idée fonctionne réellement. Les seules exigences légales sont que l'invention soit utile, non évidente et nouvelle. Curieusement, si elle fonctionne, il y a l'exigence que la description, permette à une personne de réaliser l'invention sans tâtonnement excessif. L'invention (c'est à dire le brevet) touche plutôt la conception d'une idée. Si le dépôt d'une demande de brevet est retardé jusqu'à ce que d'autres idées similaires aient commencé à être réalisées, alors il est possible que quelqu'un d'autre puisse obtenir des droits à l'invention par le dépôt d'une demande immédiate après le "aha !" de l'idée. On ne peut affirmer catégoriquement, qu'un brevet de mesure non intrusive, ne puisse jamais aboutir un jour à un succès commercial même si, aujourd'hui encore ce succès se fait toujours attendre. Il est donc préférable d'enregistrer tous les brevets et demandes. Pour l'instant ils servent plus à définir avec précision ce qui ne peut pas être la propriété d'un nouvel inventeur (parce que quelqu'un d'autre détient déjà les droits), plutôt qu'à décrire quelque chose qui fonctionne vraiment !

²³ Ceci est le résultat d'une série de recherches pour tous les brevets et demandes de brevets délivrés dans le monde dans le cadre de ces deux critères de recherche : "glucose (and) noninvasive" et "glucose (and) non-invasive". Il y aura beaucoup de doublons, et de nombreux brevets qui ne sont pas liés à la mesure non intrusive du glucose, mais il montre la croissance de façon spectaculaire. Les brevets américains représentent environ 80% de la liste mondiale.

2) Techniques de mesures

2.1) Techniques de spectroscopie

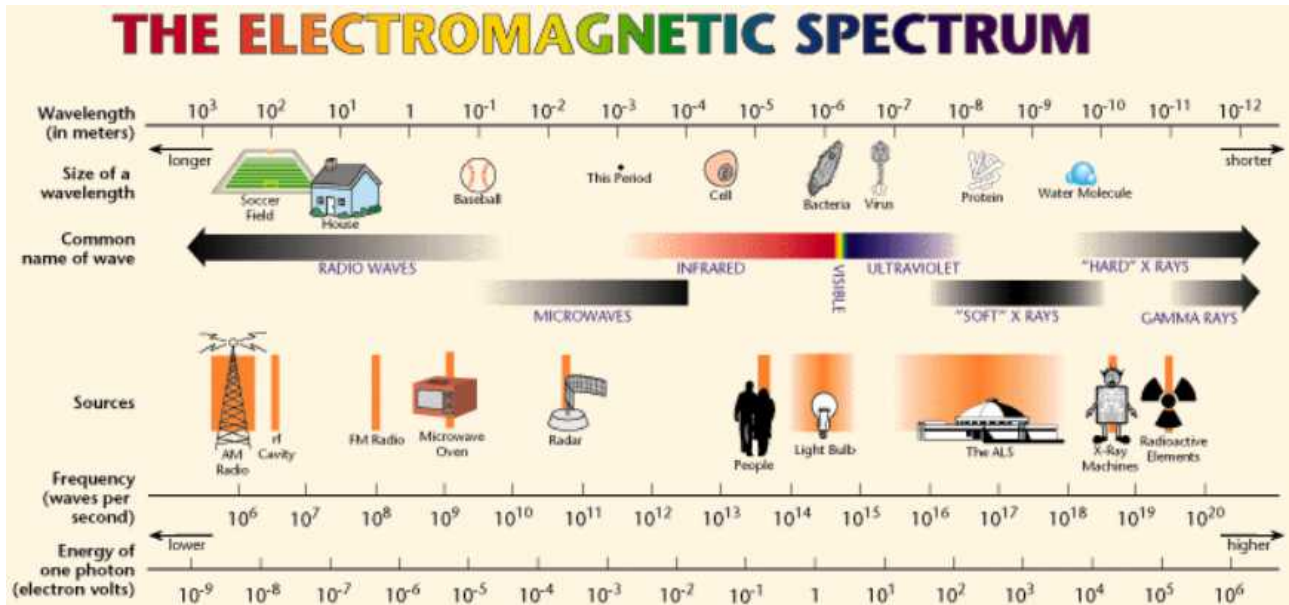


Fig 13: Ensemble du spectre électromagnétique

2.1.1) Généralités

Les techniques spectroscopiques sont utilisées pour déterminer la présence ou la concentration d'une substance par la mesure de la façon dont elle interagit avec une onde électromagnétique (on dit souvent lumière lorsque les fréquences sont dans le visible). Quand la lumière est absorbée en traversant la substance à mesurer, l'intensité mesurée de l'affaiblissement de la lumière est appelée "Absorption". (Ce qui est l'inverse de la quantité de lumière qui traverse, et que l'on nomme "transmission")²⁴. Dans certaines circonstances, les substances peuvent également émettre de la lumière, on parle alors d'"émission". Lorsque le montant d'absorption, ou de transmission, ou d'émission est représenté selon les longueurs d'ondes, la courbe résultante est appelée "spectre". Chaque échantillon mesuré est spécifique et unique, car il dépend de sa composition chimique, de son état physique, et de sa température, mais les informations contenues dans le spectre peuvent varier énormément selon la longueur d'onde utilisée. Par exemple, pour détecter d'infimes quantités d'eau, il ne faut pas travailler dans le spectre visible : Il faut en effet une grosse quantité d'eau pour en voir sa très faible couleur bleue. Par contre dans les proches ou moyens infrarouges, l'eau absorbe énormément et sa détection est donc beaucoup plus aisée.

La plupart des tissus de l'organisme sont trop épais pour effectuer une mesure par transmission dans les longueurs d'ondes optimum du glucose. On préfère utiliser la réflexion (ou réflectance) des ondes. La lumière est dirigée vers la surface des tissus, puis se propage à l'intérieur du tissu vivant, et un faible pourcentage émerge à proximité du site du rayon incident. Pour compliquer les choses, il y a plusieurs types de réflexion : La

²⁴ Une autre technique, appelée "fluorescence", absorbe la lumière d'une longueur d'onde et re-émet de la lumière dans une autre longueur d'onde, moins énergétique : On voit cet effet avec une ampoule de type "lumière noire". Si les re-émissions de la lumière sont retardées légèrement le phénomène est appelé "phosphorescence".

réflexion "spéculaire", où la lumière rebondit sur une surface brillante, comme dans un miroir, et "la diffusion", où la lumière est dispersée avant qu'elle ne revienne. L'effet Gloss²⁵ agit un peu comme un miroir, et la lumière rebondit selon un même angle par réflexion spéculaire. Un mur lisse de peinture blanche dans un appartement offre une réflectance diffuse selon un profil appelé "Lambertien", où la lumière réfléchie est répartie sur les 180 degrés au dessus de la surface. Les tissus vivants sont encore plus complexes, car les rayons pénètrent dans un volume constitué de plusieurs types de surfaces (fibres de collagène, cellules) qui dispersent la lumière, et le résultat global est une sorte de boule incandescente "glowball" constituée de la somme des rayons réfléchis et diffusés. La technique est compliquée parce que la surface supérieure de la peau provoque aussi des réflexions spéculaires, qui ne contiennent presque aucune informations sur le glucose puisqu'il n'y a pas eu pénétration.

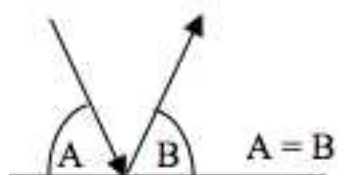


Fig 14: Réflectance spéculaire
(peinture blanche de type
Gloss)



Fig 15: Réflectance
diffuse (peinture blanche
lisse)

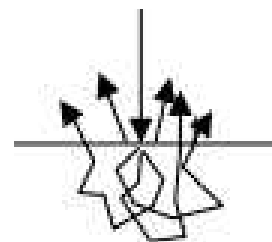


Fig 16: Tissue
Reflectance
("Glowball")

2.1.2) Proche infra-rouge

C'est le domaine de la spectroscopie la plus populaire mais qui pose aussi le plus de difficultés. Comme on le sait, toute personne qui a tenu une lampe de poche sous ses doigts dans l'obscurité, voit passer au travers une épaisseur considérable de la peau et des tissus, la partie rouge de la lumière. Par contre la vision de la structure osseuse par cette méthode, ne donne pas de bons résultats. Les longueurs d'ondes, situées dans l' "**infrarouge moyen**", sont fortement absorbées par l'eau, qui constitue un très fort pourcentage des tissus vivants et stoppe donc la pénétration des rayons dans cette gamme spectrale. Dans un incroyablement et cruel marchandage avec "Mère Nature", cette région de l'**infrarouge moyen** est très sensible et contient beaucoup d'informations sur la structure des composés chimiques : Ces informations sont tellement précises qu'elles s'apparentent à une "empreinte digitale". Mais comme nous venons de le dire, la lumière ne peut y pénétrer en profondeur à cause de l'absorption de l'eau constituant l'essentiel des tissus vivants. On a donc essayé une autre région pas très éloignée au niveau fréquentiel, le **proche infrarouge**. Malheureusement, cette région, où la lumière peut pénétrer les tissus un peu plus profondément, ne révèle la structure des éléments à analyser que comme des ombres et leurs fantomatiques. En fait cette vision est réalisée par des "combinaisons d'harmoniques" des fréquences du **proche infrarouge**, et leurs intensités sont fortement réduites, bien inférieures à celles visibles dans l'**infrarouge moyen**. Rechercher du glucose dans le **proche infrarouge** revient à rechercher des clés

25 Le gloss est un produit cosmétique principalement utilisé par les adolescentes et les femmes pour donner un effet de brillance et une couleur subtile aux lèvres. Le gloss est souvent vendu sous forme de liquide visqueux. Il peut tout aussi bien être transparent que opaque (les produits clairs peuvent ainsi être appliqués par-dessus un rouge à lèvres pour rajouter un effet de brillance).

perdues par une nuit sombre. Elles sont probablement égarées dans une zone où il fait trop sombre pour les voir, et se rapprocher d'un lampadaire ne résoudra rien si elles ne sont pas à cet endroit. Cette explication imagée illustre la difficulté liée à la recherche d'une molécule de glucose.

Le proche infrarouge est défini par ses longueurs d'onde comprises entre 600 nm et 2500 nanomètres, soit 0,6 à 2,5 micromètres. Le spectre des ondes électromagnétiques visibles (ce que l'on appelle "lumière"), s'étant de 400 à 700 nm environ. La région en dessous de 700 nm ne contient presque pas d'informations sur le glucose, et peut être éliminée de la recherche de glucose, à moins qu'un composé de couleur n'ait été produit par une réaction chimique.

Le domaine de l'ultraviolet au-dessous de 400 nm est encore plus impénétrable. Non seulement l'absorption de la lumière par le tissu est encore plus intense, mais l'éparpillement de la lumière est également très important. La science nous enseigne que le ciel est bleu parce que la lumière de longueur d'onde plus courte (bleu) est plus dispersée que la lumière de longueur d'onde plus longue (rouge). En fait, la dispersion diminue selon la puissance quatrième de la longueur d'onde ; ainsi les régions correspondant aux bleus, violets puis ultraviolets voient progressivement augmenter leur dispersion puisque leurs longueurs d'ondes diminuent.

En plus des difficultés qui viennent d'être décrites, il faut en ajouter deux autres toujours relatives au proche infrarouge. Tout d'abord, parce que le signal lié au glucose est très faible, les chercheurs ont dû faire appel à des techniques mathématiques sophistiquées pour établir des corrélations entre les mesures et les valeurs de référence : Les chimistes parlent de "Chimiométrie" et les mathématiciens de "techniques multivariées²⁶". Ces termes relatifs à des estimations mathématiques sont généralement regroupés dans le mot "algorithmes²⁷". Ces approches de recherches de corrélations essaient généralement de diminuer la variabilité observée dans les mesures en essayant de soustraire les effets parasites perturbateurs. Ces techniques imparfaites indiquent une faible ou obscure relation entre les données mesurées et les résultats recherchés et par conséquent, qu'il doit exister de nombreuses autres variables à prendre en considération pour que ces calculs de corrélation soit vraiment exacts.

Par exemple, des variations jusqu'à 2g/l ont été observées d'un jour à l'autre sur les interpolations des données d'un groupe de patients. Clairement ces résultats ne sont pas significatifs, et ne font que prouver que certains paramètres essentiels ne sont pas pris en compte.

Deuxièmement, il y a des centaines de "poly-hydroxy carbonés composés" dans le corps (à l'intérieur et à l'extérieur des cellules). Ils sont structurellement similaires au glucose et, par conséquent, ont de fortes similitudes spectrales. Ces substances ont leurs variations de concentrations en phase ou en opposition de phase avec la variation de concentration du glucose, sans oublier les substances qui ont une variation de concentration aléatoire par rapport à celle du glucose. En conséquence, le proche infrarouge est un véritable "jungle" c'est à dire un ensemble de chevauchements des divers signaux provenant de tous ces composés. Ce bruit complique encore les interpolations ou calculs de corrélations et augmente les risques d'erreurs qu'on appelle "spurious" "fausses corrélations²⁸" et qui

26 Un expert dans le domaine décrit ses recherches comme "harmonieuses et parcimonieuses calibrations multivariées : Le Tao de la chimie analytique". Une autre présentation mémorable a été faite selon l'intitulé : "Techniques de mesures multidimensionnelles : À la recherche de la meilleure clé et marteau pour la vis".

27 Lors de recherche de financement pour Fovioptics en 2005, j'ai été félicité par un investisseur potentiel, qui a dit que notre présentation était la seule à ne pas avoir utilisé le mot "algorithme".

28 Parce que les signaux sont inévitablement très petits, les effets de l'environnement s'avèrent être les sources

ont coûté aux chercheurs et à leurs investisseurs des millions de dollars. D'autres exemples de problèmes seront décrits plus loin.

S'il n'y avait qu'une chose à retenir, on dirait que le proche infrarouge dans un tissu vivant est aveuglé par la présence de l'eau qui constitue soixante-dix à quatre-vingt pour cent de ce tissu. Le signal du glucose est donc difficile à apercevoir. La photo ci-dessous est une version idéalisée du spectre de l'eau dans le quasi-infrarouge (L'effet a été un peu amplifié de façon artistique).

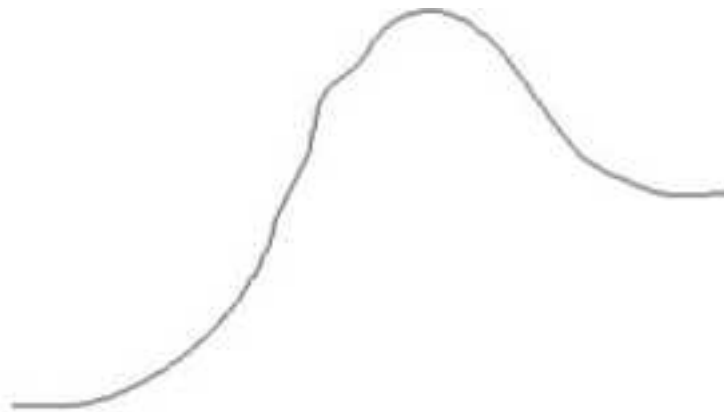


Fig 17: Spectre de l'eau : Y = absorbance : X = Longeurs d'onde

Si une solution est préparée contenant 10% de glucose dans l'eau (c'est à dire 100 g / l, soit 100 fois la quantité dans le sang), le spectre résultant serait celui ci-après.

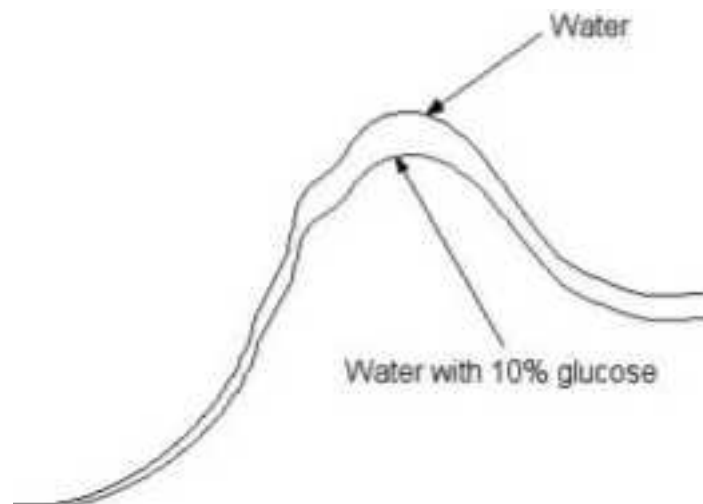


Fig 18: Spectre de l'eau avec 10% de glucose

Il est évident que, s'il y a une différence entre les deux spectres, de loin la plus grande différence provient d'une diminution de la quantité d'eau, et certainement pas de la présence de glucose. Cela peut être démontré en soustrayant le spectre de glucose de

communes de fausses corrélations. Parce que le spectre de l'eau domine les résultats obtenus dans le proche infrarouge, les variations de température et d'humidité sont plus souvent la source de corrélations que la variation des niveaux de glucose du patient.

celui de 100% d'eau :

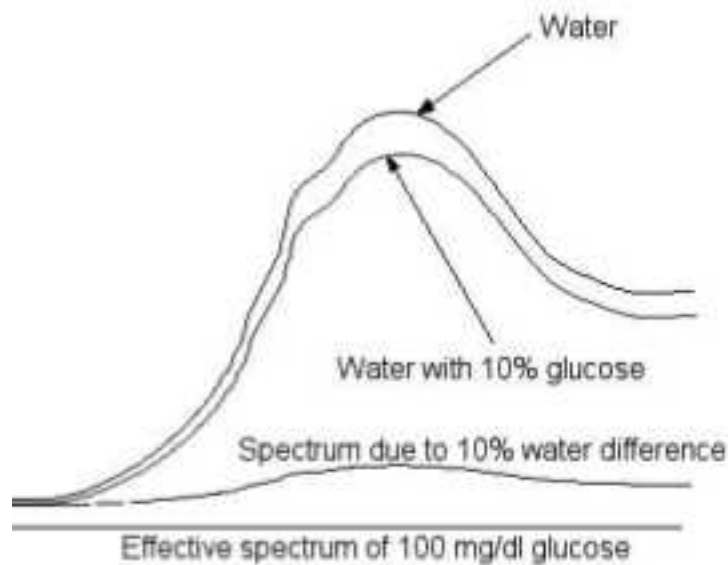


Fig 19: Effets négligeables du glucose

La différence obtenue possède la même forme générale que le spectre de l'eau, ce qui montre que toute variation de glucose ne provoquera qu'un effet négligeable à fortiori si l'on parle de glycémie normale soit 1g/l environ, c'est à dire 100 fois moins que nos 100g/l (soit 10% de glucose).

En pratique, la situation est encore plus difficile parce que pour une même personne, des petites perturbations sur la peau peuvent causer des variations importantes de spectre :

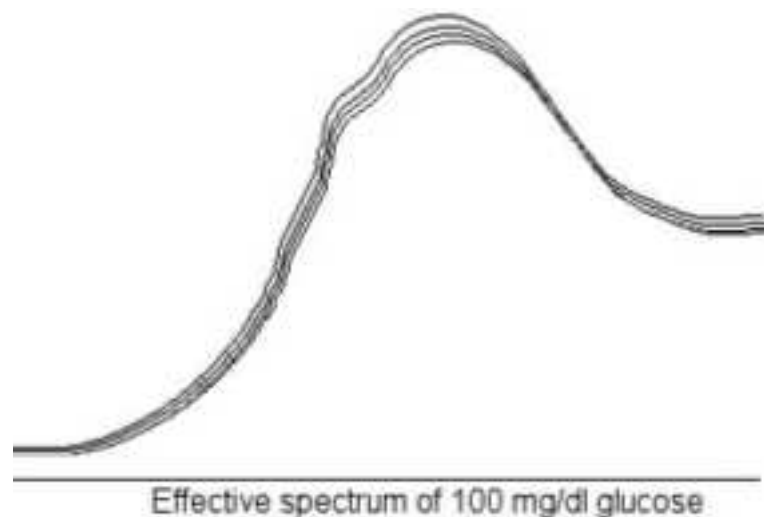


Fig 20: Variabilités impliquées par des perturbations de la peau

La variation indiquée sur le graphique n'est que d'environ 5% : Sur plusieurs jours ou sur plusieurs sujets, cette variation serait beaucoup plus élevée. Les changements dûs au glucose sont en fait plus mince que l'encre utilisée pour tracer ce schéma : Nous ne sommes pas dans les mêmes ordres de grandeur ! Même les perturbations liées à toute mesure (variations de pression, humidité, appareillage de mesure, ... gaz d'échappement), peuvent masquer complètement l'effet infinitésimal du glucose. Les techniques

sophistiquées de traitement des données déjà évoquées sont dépassées ici, surtout que ces mesures doivent être effectuées en plus sur des êtres vivants.

Probablement en raison de la grande dépendance du proche infrarouge vis à vis de la température, plusieurs groupes de travail ont découvert que de meilleurs résultats pourraient être obtenus en réchauffant le tissu avant la mesure ; Cela augmenterait localement la circulation du sang en rendant plus homogène la concentration de glucose dans la région mesurée. Mais il y a un inconvénient, révélé dans l'un des nombreux brevets :

De façon inattendue, il a été constaté que si la température du sang dans la zone de mesure a été élevée à 40 ° C, l'amplitude des faisceaux lumineux transmis au photodétecteur augmente considérablement, à la fois pour le test et le faisceau de référence. Cela est extrêmement bénéfique en terme de sensibilité de la mesure de la concentration de glucose dans le sang, et une surchauffe de 10 ° C a donc été incorporée dans l'appareil. Toutefois, la température à laquelle la mesure est faite doit être constante et identique dans chaque cas.

2.1.3) Moyen infrarouge

L'infrarouge moyen se situe généralement entre 2,5 et 16 micromètres, soit 4000 cm⁻¹ à 625 cm⁻¹.

2.1.4) Émission dans le moyen infrarouge

Tout élément à une température au-dessus du zéro absolu, émet à la façon d'un "corps noir" des radiations, fonction de la température de cet élément. Comme on peut le constater sur le graphique du spectre Fig 13, toute personne est une source rayonnante dans l'infrarouge, avec un spectre central se situant aux alentours de 1000 cm⁻¹. Un des pionniers, Jacob Wong de Santa Barbara, en Californie proposa ce raisonnement : Puisque la molécule de glucose, à la fois absorbe et émet dans cette région, (même si nous savons que la lumière ne pénètre que très superficiellement la peau et que donc les mesures d'absorption sont très imprécises), les variations de la quantité de lumière émise, doivent vraisemblablement contenir des informations de glucose. Depuis fort longtemps la société OptiScan travaille dans cette gamme de longueur d'onde en essayant d'exploiter la variation de température du tissu mesuré afin d'accentuer les différences dans les spectres. De son côté Janusz Buchert, avec la société Infratec, a fait également la promotion de l'infrarouge moyen en utilisant les émissions de la membrane tympanique du canal de l'oreille²⁹.

2.1.5) Émission stimulée (de Raman ou de fluorescence)

Ce sont des techniques de spectroscopie très exotiques qui visent à utiliser l'interaction de deux longueurs d'onde dans l'infrarouge proche ou le moyen infrarouge. Ces techniques ont été étudiées par Jacob Wong déjà cité ci-dessus.

2.1.6) Téràhertz spectroscopie

1 THz = 10¹² Hz. Cette spectroscopie s'étend de 100 GHz à 30 THz environ. On la nomme "infrarouge lointain". Elle se situe entre l'infrarouge (domaine de l'optique) et les micro-ondes (domaine de la radioélectricité). Les chercheurs de l'Université de Cambridge sont

²⁹ Puis rebaptisée Integ, : Il y eut d'abord l'échec d'une surveillance mini-invasive du glucose dans le liquide interstitiel. La société Inomet a également tenté de mesurer le glucose dans la membrane tympanique en utilisant la spectroscopie infrarouge.

les seuls qui ont évoqué ce domaine fréquentiel pour le glucose, ainsi que la Corporation Spire dans le Massachusetts.

2.1.7) Spectroscopie photoacoustique

Ce domaine scientifiquement fascinant, n'a pas jusqu'à présent, été encore utilisé sur le plan pratique. Développée par Alexander Graham Bell au 19ème siècle, cette technique n'a été utilisée depuis qu'en recherche fondamentale³⁰. En résumé, quand un échantillon absorbe dans le visible, il y a conversion de l'absorption en chaleur : Il s'agit d'un effet de "couplage vibratoire" avec les molécules de l'échantillon, où la lumière incidente excitatrice (photons plus énergétiques) absorbée est convertie en infrarouge ou en énergie thermique (photons moins énergétiques). Dans les premières versions des prototypes, un **faisceau de lumière modulée** éclairait un échantillon étroitement lié à un microphone. Les successions de surchauffes et de refroidissements (dues à la modulation du faisceau incident) faisaient vibrer l'air à la même fréquence que la modulation de la lumière, et les "hum" sonores de l'échantillon avaient leur intensité sonore qui augmentait lorsque l'absorption était plus importante. Le spectre d'absorbance correspond au niveau sonore en fonction de la longueur d'onde sonore. Les prototypes plus modernes utilisent comme lumière incidente, des lasers pulsés, qui ont une intensité beaucoup plus intense. Le traitement du signal est aussi plus sophistiqué ce qui facilite la mesure de la présence et de la concentration d'une substance.

Cette technologie a été étudiée par les groupes suivant : Herriot-Watt University à Edimbourg, en Ecosse ; Richard Caro à Serraya à San Francisco, l'Université d'Oulu en Finlande, TRW (maintenant Northrop-Grumman) ; Fluent Biomedical; GLUCON et Nexsense, tous deux basés en Israël, et plus récemment, Samsung Electronics en Corée.

Plus ça change, plus c'est la même chose : Le 10 Mars 2005, une demande de brevet US 20050054907A1, basée sur la spectroscopie photoacoustique a été publiée (Sans doute par Fluent Biomédical) : Une illustration de montre-bracelet glucomètre a été jointe à ce brevet :

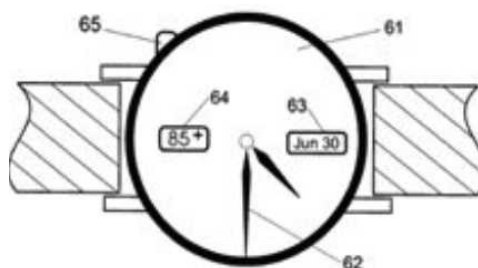


Fig 21: Spectroscopie photo-acoustique

2.1.8) Rotation optique (polarimétrie)

Alors que le glucose n'a pas de couleur dans le visible, il a une caractéristique partagée avec d'autres molécules organiques (et quelques minéraux) qui lui permet de dévier le plan de polarisation d'une onde polarisée. Ceci est encore un domaine scientifique très

³⁰ Au cours de l'époque où j'étais au centre de recherches appliquées de Princeton, un spectrophotomètre photoacoustique a rapidement été commercialisé. Plusieurs sociétés ont proposé des dispositifs similaires au cours d'une brève recrudescence de la technique dans les années 1970, mais la plupart n'ont servi que dans les programmes de recherches universitaires.

passionnant, et fortement enseigné en chimie organique. L'angle de rotation de la lumière par un composé est appelé rotation spécifique, et pour le glucose, ce chiffre est de 56,2 degrés $(g / dl)^{-1} dm^{-1}$; Cela signifie que la concentration d'un gramme de glucose dans un décilitre (100 ml), avec une longueur de chemin d'un décimètre (10 cm ou 100 mm), va faire tourner la lumière polarisée vers la droite de 56,2 degrés. Un gramme pour 100 ml (1 g/100ml) est dix fois plus élevé que l'échelle des niveaux de glucose standard 1g/l : Cette concentration normale ne fera donc tourner le plan que de seulement 5,6 degrés, avec un chemin de longueur de 100 mm. Or un chemin de longueur normale dans les tissus vivants (ou dans l'œil) n'est d'environ qu'un ou deux millimètres. Il est donc nécessaire de diviser par 100 la rotation précédente, ce qui donne 0,056 degré. Sur un exemple pratique, on distingue bien une glycémie de 70 mg / dl d'une glycémie de 71 mg /dl même si la thérapie sera identique dans les deux cas. Donc le lecteur devra être capable de détecter une variation de concentration de 1 mg / dl. Il faudra donc une précision de mesure de 0,00056 degré. Cette rotation est extrêmement faible, ce qui n'a pas freiné, les réalisations comme décrit ci-après.

La zone la plus sollicitée pour la mesure du glucose avec cette technique (et probablement la plus populaire de toute technique non intrusive), se situe dans la chambre antérieure de l'œil (l'espace entre la cornée et l'iris). Il y existe un fluide connu sous le nom archaïque de "humeur aqueuse". La cornée est transparente, il est donc théoriquement possible de la faire traverser par une lumière polarisée et de mesurer la rotation du plan de cette onde, provoquée par le glucose contenu dans cette "humeur aqueuse". Cette mesure est cependant compliquée par la cornée, qui a des propriétés de biréfringence, ce qui signifie qu'il y a de multiples réfractions et dispersions de la lumière en deux voies.

Peut-être le plus important : L'humeur aqueuse se renouvelle à une certaine vitesse assujettie à un débit, ce qui complique la mesure du glucose car idéalement, ce renouvellement se devrait de refléter exactement et en temps réel, les changements de glycémie dans le sang. Dans une revue complète de 84 pages de R.F. Brubaker, intitulée "Flow of Aqueous Humor in the Human Eye" (Trans Am Ophthalmol Soc. 1982, 80: 391-474), l'auteur déclare ce qui suit³¹ :

Au sujet de la chambre antérieure, dans une série de 113 sujets normaux âgés de 20 à 83 ans, la moyenne (+ - SD) du coefficient de perte de fluorescéine a été de $(1,5 \pm 0,43) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$. Le volume de la chambre antérieure de ces yeux était de (186 ± 37) µlitres. Le calcul de taux de clairance de la fluorescéine de la chambre antérieure était de $2,7 \pm 0,6$ µlitre/min⁻¹. Le taux de l'humeur aqueuse par le biais de flux de la chambre antérieure a été évaluée à $(2,4 \pm 0,6)$ µlitre/min⁻¹.

Cela signifie que la quantité de liquide renouvelée par minute ne représente qu'environ le centième du volume total de l'humeur aqueuse³². L'estimation du temps nécessaire pour avoir une valeur viable de la glycémie dans l'humeur aqueuse sont complexes, mais on parle d'environ 45 minutes à une l'heure entre une mesure du glucose dans le sang et une lecture valable du glucose dans la chambre antérieure. Ce délai est beaucoup trop long

31 En fait, à la page 433, avec le tableau XIV, on trouve dix-neuf synthèses d'études réalisées au cours d'un laps de temps de trente ans : Le débit a été estimé entre 1,9 et 3,4 microlitres / minute pour toutes les études.

32 Soit la chambre antérieure (tout le volume entre la cornée et l'iris, zone "A" sur la figure) soit le volume total de l'humeur aqueuse contenue dans la partie antérieure et postérieure de la chambre (l'espace entre l'iris et le cristallin, zone "P"). Le volume total (antérieur et postérieur) est de 300 µlitres, tandis que la chambre antérieure occupe un volume d'un peu moins de 200 µlitres.

pour une personne située près d'une zone d'hypoglycémie³³.

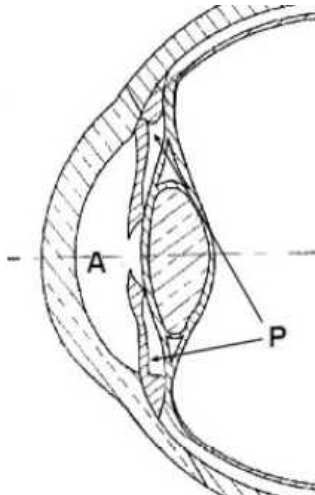


Fig 22: Humeur aqueuse

Par conséquent, même si le glucose à l'intérieur de la chambre antérieure pouvait être mesuré avec précision (notons cependant que sur trente années de recherche, à ce jour, personne n'a réussi à obtenir de bons résultats), les tests cliniques resteraient vraisemblablement inacceptables à cause de ce délai évoqué. Cette approche a été explorée par au moins les groupes suivants (aux côtés de Mars et Quandt, ci-dessus) : Gérard Coté³⁴ et Martin Fox (Université du Connecticut et Université du Texas), Tecmed, Ed Stark, Vitrophage, Roche Diagnostics et Abbott.

Les technologies connexes, sur la base des variations de l'indice de réfraction plutôt que sur la rotation optique de l'humeur aqueuse, sont poursuivies par Visual Pathways à Prescott en Arizona, AZ, Ansari (brevets US 6704588) et par Lein Applied Diagnostics au Royaume-Uni.

Il a souvent été suggéré que les lentilles de contact qui changent de couleur (ou modifient leur fluorescence) seraient de bons moniteurs non intrusifs. Les seules sources de glucose à lentille de contact sont l'humeur aqueuse (de l'intérieur, par l'intermédiaire de la cornée) et les larmes (de l'extérieur, voir ci-dessous).

Bien qu'il existe suffisamment de matériaux non-irritants candidats, il est peu probable qu'ils aient la sensibilité ou le temps de réponse pour suivre les changements de la glycémie. Plusieurs brevets ont été publiés, mais aucun prototype à ce jour.

33 Des personnes atteintes de diabète pourraient avoir un temps d'équilibrage plus court à cause de fuites de glucose qui se produiraient dans le processus ciliaire (la "barrière hémato-aqueuse"), où l'humeur aqueuse provient du plasma. D'autres rapports indiquent que les flux de l'humeur aqueuse est réduite chez les patients atteints de diabète.

34 Coté a publié un document en 2001, où il a étudié la production de l'humeur aqueuse chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Il en a conclu que le délai d'équilibre pourrait être réduit à seulement cinq minutes. Les mesures ont été faites en enlevant du liquide, ce qui pourrait modifier le taux de production et conduire à réduire le délai d'attente pour une mesure viable.

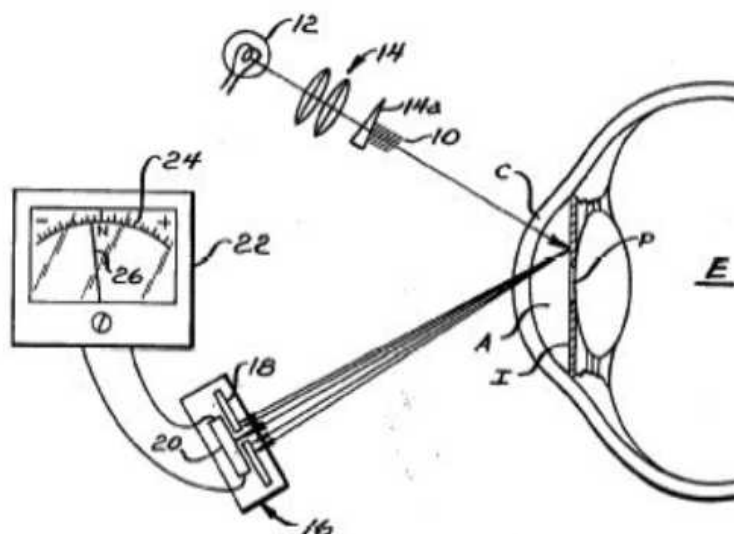


Fig 23: Variations de l'indice de réfraction ou de la rotation optique

2.1.9) Rotation optique dans les tissus

La perception de la simplicité de cette approche a attiré au moins deux groupes (Electro-optical Laboratories dans le Tennessee et Sunshine Medical dans le Nord de la Californie) dans l'exploration de ce phénomène. Cependant, à chaque réflexion de la lumière (diffraction) à partir d'une surface, correspond un changement angulaire dans la polarisation de la lumière. Ainsi après un très court passage dans les tissus, la polarisation de la lumière est aléatoire et chaotique. Aucune société n'est parvenu à des résultats acceptables.

2.1.10) Diffraction d'une onde par changement d'indice de réfraction

Note du traducteur : Le terme scattering a été traduit par diffraction : En réalité ce n'est pas exactement la même chose.

Nous avons vu, que lorsque la lumière passe à travers les tissus vivants (ou est dirigée afin d'avoir des réflexions), elle était fortement dispersée : Même si les rayons incidents sont parfaitement calibrés, ils émergeront mélangés et confus, difficiles à interpréter. Plusieurs versions d'études de ce même phénomène physique ont été conduites : Une grande partie de la diffraction se produit sur les interfaces "cellules - liquide interstitiel". Les cellules baignent dans ce liquide. Le phénomène de diffraction, est provoqué essentiellement, par la différence d'indice de réfraction entre le fluide et la paroi de la cellule. L'indice de réfraction du fluide dépend, notamment, de la quantité de glucose présente. L'indice de réfraction augmente avec la concentration de glucose, pour devenir plus proche de celui de la paroi cellulaire, et dans ce cas la diffraction diminue. L'inconvénient majeur est que, beaucoup d'autres substances changent largement autant que la concentration du glucose et cela, aux mêmes moments ; Ces variations modifient d'autant l'indice de réfraction du liquide.

La mesure semble aussi être particulièrement sensible aux tissus hydratés, et puisque l'œdème (gonflement) est un symptôme commun au diabète de type 2, la reproductibilité des mesures est sérieusement entravée.

L'entreprise Orsense a étudié une légère variation de ce thème. Elle stoppe pendant un

court instant la circulation du sang dans un doigt, puis analyse l'évolution de la diffraction provoquée par les changements d'agglomération des globules rouges à l'intérieur des vaisseaux sanguins.

Une autre version, également fondée sur la diffraction, est parfois baptisée "temps de vol de diffraction". Le but est de distinguer les photons qui ont traversé directement les tissus (photons balistiques), des autres qui ont été diffractés. Ces photons balistiques ont eu un trajet plus court dans les tissus et contiennent donc moins d'informations de glucose. La réalisation de ce type d'idée a été renforcée ces dernières années par la disponibilité de la tomographie par cohérence optique. En effet l'OCT permet de séparer de manière efficace des photons sur la base de critères de parcours en distance ou en temps. Plusieurs brevets ont été publiés, mais aucun résultat clinique n'a été présenté.

2.1.11) Techniques sous-cutanées

Demandons à quelques personnes concernées de suggérer des moyens de mesures non intrusives de glucose : Inévitablement les suggestions sur la salive, la sueur et les larmes apparaîtront car elles sont produites en abondance et facilement accessibles. La cire d'oreille et les exsudats du nez seraient de la même manière deux autres candidats. Malheureusement ce ne sont pas des marqueurs de glucose valables, principalement en raison de la période de temps trop longue de production et du fait qu'ils ne sont pas toujours disponibles pour l'examen.

Après tout, si l'urine peut donner une indication, (au moins), élevée de glucose, on pourrait approfondir cette idée. Ce raisonnement conduit à la deuxième loi sur la NONINTRUSIVITÉ du glucose (Cette deuxième loi moins importante est mise volontairement avant la première loi) :

Deuxième loi

Il est impossible d'obtenir une mesure fiable de glucose en traversant une membrane cellulaire à l'état naturel.

En voici les raisons. Sur une base simple, si le corps humain avait des fuites de carburant (le glucose) dans l'ensemble de ses cellules externes, ce serait un organisme inefficace, que la nature aurait éliminé depuis longtemps. Avec un raisonnement plus sophistiqué, la quantité de toute substance qui voyage à travers une membrane ("cloisonnement") dépend de nombreux facteurs complexes :

- La concentration de la substance de chaque côté,
- La présence ou absence de médiateurs (qui ouvrent la paroi à une substance, l'insuline est un bon exemple),
- Les transporteurs de molécules : Par exemple, des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins de la surface, n'emploient pas l'insuline pour la médiation de leur transport du glucose. En fait ces cellules permettent une diffusion libre du glucose ou emploient des protéines servant de transporteurs de glucose à travers la membrane.

En plus, les niveaux de sodium et de potassium ("électrolytes") peuvent grandement modifier la perméabilité de la membrane d'une cellule à une variété de substances. Dans la peau, où la plupart des tentatives de mesure du glucose ont été étudiées, il y a une

couche de cellules mortes compactées pour former le "[stratum corneum](#)", et cette couche agit comme un obstacle à la circulation du glucose.

Le corps fournit de grands efforts pour produire des fluides, au sein desquels les composés sont sélectionnés avec une extrême rigueur (sel dans les larmes pour la compatibilité des tissus, enzymes digestives dans la salive), et empêcher ces mêmes fluides, de transporter d'autres composés. Dans les glandes sudoripares, une grande surface de membrane est utilisée pour recueillir l'eau et la transporter à la surface pour participer au refroidissement du corps humain. Mais ici, le glucose ainsi que d'autres molécules plus grandes sont exclus contrairement à des simples ions de sodium et de chlorure.

La récupération simple de larmes ou de salive ne fournira naturellement pas de glucose : Violent ce principe en essayant de forcer les cellules à faire quelque chose de non prévue par la nature (fuite forcée de glucose), aboutit à des résultats non fiables. Cela conduit à un autre principe qui a un parallèle en physique quantique, connu sous le nom de [principe d'incertitude d'Heisenberg](#) (*Pour une particule massive donnée, on ne peut pas connaître simultanément sa position et sa vitesse*). Concrètement l'observation au niveau atomique perturbe le phénomène et augmente l'imprécision de la mesure. Il semble y avoir une certaine similitude de ce principe, lorsque des tentatives sont faites pour forcer le glucose à transiter vers des endroits "interdits". On tombe alors sur un principe qu'on peut énoncer de cette manière :

Principe d'incertitude de cette deuxième loi

Toute tentative visant à forcer le glucose à traverser une membrane intacte, modifiera la concentration locale de glucose.

Comme nous allons le décrire dans la section sur l'entreprise Cygnus, il est possible d'obtenir du glucose à la surface de la peau (ou à la [conjonctive de l'oeil](#), ou dans la salive de la membrane buccale à l'intérieur de la joue). Mais beaucoup de force est nécessaire et, inévitablement, cette force perturbe l'équilibre normal du corps. Des mécanismes de défense sont alors presque toujours déclenchés (rougeurs, enflures, inflammations, formation de cloques), ce qui modifie la concentration locale de glucose. Il y a eu aussi des tentatives infructueuses, visant à modifier la perméabilité membranaire pour augmenter le flux du glucose et permettre l'écoulement par utilisation de substances "naturelles" telles que les acides biliaires.

En outre, le principe de direction de la deuxième loi, révélé par les recherches des entreprises comme Cygnus ([iontophorèse](#) inverse) et SONTRA (échographie), s'énonce de la façon suivante :

Principe directionnel de cette deuxième loi

Il est plus facile d'obtenir des molécules (électriquement neutres) de la peau qu'en de çà de celle-ci.

L'administration transdermique de médicaments ("patches") est utilisée pour diffuser un certain nombre de médicaments à travers la peau. Ils utilisent des agents qui aideront à faire transiter à travers la peau, les molécules du médicament en très grande

concentration dans le patch. Quand le patch est jeté, une fraction du médicament demeure non livrée. La iontophorèse, basée sur ces principes, est une méthode de séparation de particules chargées électriquement par migration différentielle sous l'action d'un champ électrique, et est utilisée pour la délivrance de médicaments. L'entreprise Cygnus (avec sa montre GlucoWatch) a prouvé combien il était difficile de tirer des molécules dans l'autre sens (vers l'extérieur de la peau), surtout si elles sont sans charge électrique : [La molécule de glucose est polaire](#), ce qui signifie que la [charge électrique est déséquilibrée](#) d'un bout à l'autre de la migration, mais ne ionise pas vers une charge négative ou positive ce qui lui permettrait de bénéficier d'une accélération par un courant électrique. De plus, la concentration de glucose au-dessous de la peau est très faible.

La [phonophorèse](#), utilise les ultrasons (échographie) pour augmenter la perméabilité de la peau afin que des substances médicamenteuses comme typiquement les anesthésiques puissent pénétrer plus facilement la peau. Cette technique est utilisée depuis de nombreuses années pour l'infusion des anti-inflammatoires et analgésiques, généralement pour la gestion de la douleur. La société Abbott a appris, lors d'une brève association avec l'entreprise Sontra, aux alentours de 1996, qu'extraire du glucose à travers la peau avec des ultrasons est au moins aussi difficile qu'avec un courant électrique, si pas plus. La société Bayer a appris la même chose lors de son parrainage des recherches de l'entreprise Sontra aux environs de 2003. D'autres sociétés, comme "Technical Chemicals & Products Inc", ainsi que "Americare", ont pensé simultanément qu'ils détenaient la solution absolue simplement en changeant la perméabilité de la peau à l'aide de solvants tels que l'éthanol et l'éther. Ils se sont affrontés via la presse et devant les tribunaux durant quelques années. Au final aucune de ces idées n'a permis d'industrialiser un analyseur de glycémie non intrusif.

La collecte passive de sueur, tout comme l'examen de la surface de la peau (par spectroscopie ou autre technique), ne montrent que des traces et des quantités variables de glucose. Une idée qui a été lancée il y a quelques années fut d'ajouter un "sudorifique" (stimulateur de transpiration) ; Les composés tels que le nitrate de pilocarpine, augmentent le flux de sueur de la surface de la peau. On réalise la même chose, avec une légère stimulation électrique, dans le "test de la sueur" dans le diagnostic de fibrose kystique. Il est à remarquer qu'on obtient des valeurs uniquement parce qu'il y a 50% de sueur en plus. Encore une fois, il est fort à parier que, si la sueur normale ne contient pas de glucose mesurable, tout ce qui est mesuré après stimulation de la peau ne reflétera pas la vraie quantité présente dans ces mêmes tissus à l'état de repos normal (non-stimulés). Selon l'interprétation éternelle du verre à moitié plein ou à moitié vide, on pourra considérer ces trans-techniques membranaires comme un espoir perpétuel ou comme l'illustration de personnes incapables de capitaliser l'expérience en ne se rappelant jamais les erreurs du passé.

Un fluide (intéressant au-delà du fait que c'est juste pour le plaisir d'en parler) est appelé "fluide gingival crévulaire" ([gingival crevicular fluid](#)). Ce fluide possède un niveau de glucose très proche du plasma. Ce GCF s'écoule très lentement entre les gencives et les dents, où il se mélange avec la salive. Avec son très faible taux de production, il est difficile de le collecter, car une très grande quantité de salive l'entoure. Il est très sensible à la dilution et peut être contaminé par les aliments récemment consommés. Les chercheurs s'y sont intéressés au moins deux fois en vingt ans de distance³⁵, il n'a pas survécu comme moyen pratique de mesure de glucose.

35 La première fois, en 1988, à l'Université de Stony Brook à New York, la deuxième fois, en 2005 avec le professeur Yamagichi de l'université de Toyama au Japon.

2.1.12) La rétine

Si l'œil est la fenêtre de l'âme, ne pourrait-il pas aussi être le meilleur endroit pour trouver le glucose ? Suite aux tentatives, précédemment évoquées, concernant l'humeur aqueuse (et ci-dessous le taux de régénération des pigments visuels), on peut affirmer que certaines zones de l'œil ont également suscité beaucoup d'intérêts dans la recherche du glucose, notamment la rétine. Malheureusement, les essais de métrologies du glucose, dans le quasi-infrarouge sur la rétine ont produit partout des résultats décevants. Il en est de même des études aux niveaux des vaisseaux sanguins visibles sur la rétine. Il existe plusieurs difficultés majeures. D'abord, seul un très faible pourcentage de lumière est réfléchi par la rétine ou ses vaisseaux (on pourrait de nouveau se concentrer sur l'hémoglobine de ces vaisseaux, si elle n'occultait pas considérablement le glucose). Il existe aussi de nombreuses interfaces dans l'œil (les 2 surfaces de la cornée, les 2 faces de la lentille, et les membranes associées) qui dispersent la lumière, de sorte que les multiples réflexions, réfractions de la lumière à l'intérieur de l'œil compliquent considérablement toute mesure.

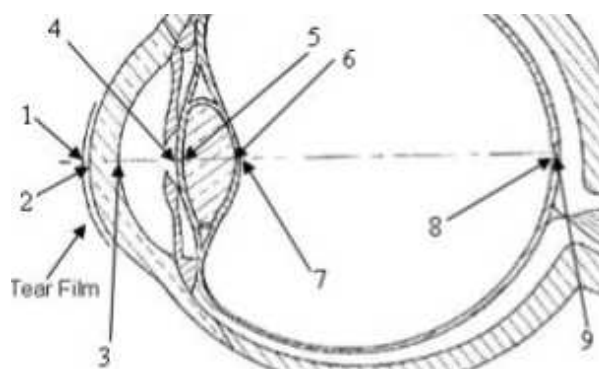


Fig 24: Oeil = Rétine + multiples interfaces + vaisseaux

Afin de faire une mesure du glucose dans les vaisseaux de la rétine (correspondant vraisemblablement à une méthode spectroscopique, dans le proche infrarouge), il sera nécessaire de regarder de près le chemin emprunté par la lumière. Celle-ci parcourt, plusieurs millimètres dans l'humeur aqueuse, où le glucose varie un peu plus lentement que dans le sang, et près de 20 millimètres d'humeur vitreuse, où le glucose varie encore beaucoup plus lentement. Par contre, les diamètres des vaisseaux de la rétine ne représentent qu'une fraction de millimètre ! Le trajet utile dans les vaisseaux ne représente donc qu'un centième du parcours total. La correction pour ce "bruit" d'informations de glucose inutiles pourrait être faite par la consultation d'une zone de la rétine sans vaisseaux. Il suffirait alors de soustraire comme ceci : (résultats humeurs et vaisseaux) – résultats humeurs). Mais à chaque fois on se retrouve avec des ordres de grandeurs de ce type : 100 – 99. L'information utile est noyée dans l'incertitude des mesures. En fait, la région du proche infrarouge plus spécifique du glucose correspond à des longueurs d'onde où l'intensité autorisée pour l'œil est sévèrement limitée par des considérations de sécurité.

Une approche intéressante, également parrainée par LifeScan, a été étudiée par RetiTech : La vision humaine actuelle serait une combinaison de deux systèmes de traitements séparés par les processus d'évolution de l'espèce :

- Le premier, plus ancien et plus primitif, spécialisé dans la détection de mouvements,

- Le second plus récent, spécialisé dans la détection des couleurs et des détails plus fins.

Il y aurait une différence de perception selon les niveaux de glucose. Il semblerait effectivement qu'il y ait une certaine différenciation pour des niveaux de glucose hauts, mais pas assez de résolution pour des mesures précises.

Toujours liées à l'œil, il existe des techniques brevetées sur des thèmes similaires et qui font usage des changements de vision corrélés à l'estimation du glucose. Après de nombreuses heures d'hyperglycémie, le cristallin grossit et change le point de convergence de l'œil. Une des premières approches utilisées consiste à regarder une série de lignes parallèles de plus en plus proches. Le patient selon son acuité visuelle du moment sera capable de séparer ces paires de lignes parallèles jusqu'à une certaine limite. Cette limite, la plus petite paire séparée, correspond à la teneur en glucose du moment. D'autres brevets américains (4750830-Lee et 6442410-Steffes) ont établi des corrélations entre la réfraction de l'oeil et les niveaux de glucose. Malheureusement, toutes ces approches ne semblent fonctionner de manière efficace qu'à des niveaux élevés de glucose et avec un déphasage qui n'est donc pas du temps réel. D'une façon générale, ces types de mesures n'ont pas encore été révélées assez précises pour une utilisation générale.

2.1.13) Les autres

D'autres approches, moins étudiées (et dont certaines sont véritablement uniques), vont être décrites dans les sections ci-dessous.

3) Évaluations techniques

3.1) Mais alors pourquoi continuer ?

Comme une bonne centaine de ces études de prototypes a échoué, pourquoi diable les entreprises continuent-elles de mettre de l'argent pour poursuivre ? Les investisseurs institutionnels recherchent trois choses dans leur décisions d'investir ou non : Le "pedigree" de l'équipe de management, la technologie et l'opportunité du marché. Pour cette dernière, la part de marché mondiale que représente les lecteurs en 2007 est de 6 milliards de dollars ; Cette part ne pourrait que s'accroître si toutes les personnes concernées disposaient d'un lecteur non-intrusif. Ce type de surveillance est considérée comme le "Saint Graal" d'un dispositif médical préventif, depuis de nombreuses années.

L'équipe de direction, contrairement à d'autres domaines, est beaucoup plus difficile à évaluer. Beaucoup de personnes impliquées dans cette branche du monitoring non intrusif, ont un bon bagage scientifique (avec cependant quelques exceptions spectaculaires que nous verrons plus tard). En général, elles ont rencontré quelque chose qui s'apparente à une révélation religieuse lorsque leur grande idée s'est révélée à eux, et elles se sont retrouvées possédées par un quasi zèle messianique pour voir leur rêve se réaliser. Si l'entreprise est de plus peuplée par des entrepreneurs ayant réussi, au niveau technique ou dans des sociétés liées au diabète, l'équipe est beaucoup mieux perçue.

Il n'est pas difficile de comprendre les multiples facteurs qui transfigurent des inventeurs quelques fois en de véritables croyants :

- La chance d'aider des millions de personnes affligées par le perpétuel défi d'une maladie incurable,
- Une reconnaissance scientifique mondiale,
- La chance inouïe de réussir là où tant d'autres ont échoué,
- Et, oh oui, la chance de devenir très riche, la juste récompense de tout leurs efforts.

Leurs facultés de jugement peuvent être alors détournées des sages avis de beaucoup d'autres chercheurs respectés (et au final, un seul de ces facteurs perturbateurs, suffit à accentuer des tendances beaucoup moins altruistes). Les investissements par associations de capitaux sont considérés comme des décisions rapides et bien pensées, mais ces mises de fonds à risques sont aussi décidées par des humains : Elles peuvent influencer le peuple qui finit par croire vraiment dans les objectifs colportés par ces investissements.

Le véritable challenge est l'évaluation de la technologie. Les faciles approches basiques, aisées à expliquer ont depuis longtemps été essayées. Les idées deviennent maintenant plus exotiques ou scientifiquement plus compliquées à comprendre. Pire encore, les échecs ne sont jamais publiés, et la même technologie peut être décrite par d'autres personnes avec une terminologie différente et sonner comme une approche totalement nouvelle. Très peu d'investisseurs sont des scientifiques, et donc aucun n'a suffisamment de connaissances pour discerner objectivement si une approche est vraiment viable et originale par rapport aux précédentes. En conséquence, ils s'appuient sur des consultants ayant une expertise dans la technologie principale mais cette expertise est très

insuffisante dans les cas précis qu'ils ont à analyser.

3.2) Pourquoi nombre de chercheurs se fourvoient-ils ?

Richard Feynman, l'irascible physicien et lauréat du prix Nobel de Cal Tech, a dit : "Le premier principe est que vous ne devez pas vous tromper vous même, et que vous êtes en fait, la personne la plus facile à tromper". Il y a deux raisons à ces égarements : La première est scientifique, et la seconde est plus associée à la personnalité et la foi.

Tout d'abord, voici les raisons où la science peut dérouter un chercheur :

3.2.1) Test oral de tolérance au Glucose

Quand une personne développe un diabète de type 1 ou 2, les symptômes au début sont difficiles à ignorer : la soif et la miction excessive, même l'acétone dans l'haleine. Dans les premiers stades, du type 2, il y a une progression graduelle qui est très difficile de ressentir ou de mesurer. Il existe deux tests pour le diagnostic du diabète : La mesure de la glycémie à jeun (FPG) et le test oral de tolérance au glucose (OGTT). Quand la glycémie à jeun du matin, mesurée en laboratoire est supérieure à 126 mg / dl, à deux reprises, le patient est présumé diabétique. L'autre test, OGTT est celui où le patient consomme 50 à 100 grammes de glucose dans une boisson, et où les valeurs de glycémie sont mesurées pendant les prochaines heures.

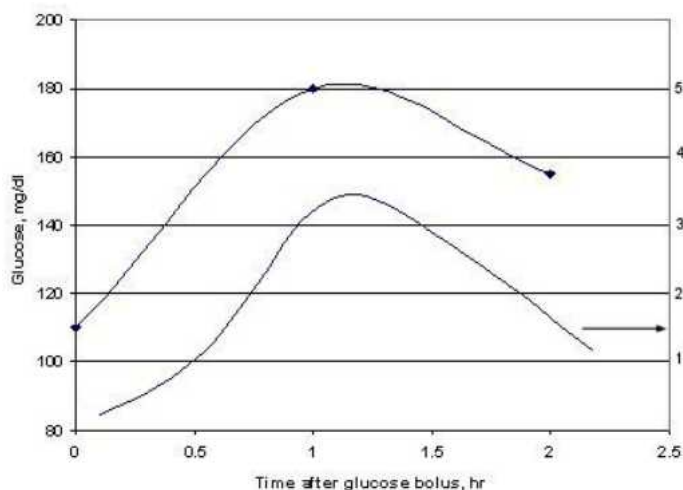


Fig 25: Test de tolérance du glucose (OGTT)

Pour une personne normale (Dans le diabète gestationnel, le diagnostic et les valeurs sont différentes), on mesure :

À jeun, 110 mg / dl ou moins,

- Une heure après avoir bu une boisson contenant 75 grammes de glucose : 180 mg / dl ou moins,
- Deux heures après : 155 mg / dl ou moins (en haut dans le graphique ci-dessus).

Un simple lecteur de glycémie et un liquide sucré suffisent. Provoquer un changement important de glucose dans le sang est donc facile et ce test est un moyen simple et rapide pour voir si une nouvelle technologie de surveillance non intrusive est prometteuse ou non.

3.2.2) Corrélation

Les techniques statistiques mentionnées ci-dessous supposent que toutes les erreurs proviennent du nouvel analyseur en test, et jamais de l'analyseur de référence. En fait, bon nombre d'erreurs sont justement imputables aux mesures de référence, ce qui complique encore l'étude. Beaucoup de ces tests sont effectués avec des analyseurs de glycémie traditionnels et leurs bandelettes associées : ils servent comme référence de mesure. Mais ces soit disantes mesures de référence peuvent être entachées par divers médicaments et autres composants mélangés au sang. Dans ce domaine la "Référence" correspond à du matériel fabriqué par Yellow Springs Instruments (YSI dans l'Ohio), collectivement connu sous l'expression "les YSI." Sur la base d'une technique électrochimique mise au point par le Dr. Leland Clark au début des années 1970, et les prix raisonnables proposés, cette instrumentation de laboratoire est reconnue pour sa précision, son insensibilité vis à vis des produits chimiques et médicamenteux dans le sang, et sa fiabilité si elle est correctement maintenue. Sauf cas particulier, les laborantins sont toujours encouragés à utiliser les mesures de référence avec des YSI³⁶.

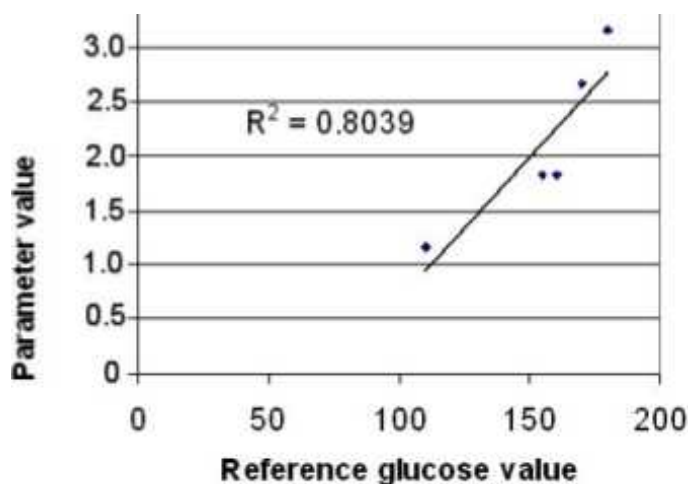


Fig 26: Meilleure ligne droite entre les points

Pour voir s'il y a une relation entre l'effet étudié et une variation de glucose, on présente les deux résultats sur un graphique qui va donner un "nuage de points". Une estimation de la meilleure ligne droite entre les points ("régression linéaire", parfois appelée "courbe linéaire de tendance") montre la tendance à l'alignement des points. Le coefficient de corrélation de Pearson, R, qui exprime le degré de concordance entre les points, est également calculé. En élevant ce coefficient au carré, R^2 représente alors la mesure de concordance entre les points. (Si $R^2 = 1.0$, il y a parfait accord, et si $R^2 = 0$, il n'y a aucune concordance). Le seul grand défaut de ce type d'analyse est qu'il met davantage l'accent sur les résultats ayant la plus grande valeur numérique. Ainsi plus d'un expérimentateur a privilégié avantageusement des points conformes à l'extrême droite du graphique, au détriment des points moins conformes sur le côté gauche, là où malheureusement la précision est beaucoup plus critique.

36 Cette question est également cruciale dans le cadre de l'étalonnage d'un glucomètre non intrusif. Si cet appareil doit être étalonné souvent, les patients ne disposent que de leur analyseur conventionnel. Outre les risques d'erreurs qui viennent d'être décrits, il y a aussi l'hémoglobine et la saturation en oxygène qui ont une incidence perturbatrice sur plusieurs lecteurs ; il y a aussi les cas où le niveau de glucose mesuré dans le sang au bout des doigts n'est pas en phase avec la teneur en glucose dans les tissus mesurés (habituellement liquide interstitiel) par le lecteur non intrusif. Tout cela peut conduire à de graves erreurs d'étalonnage. Mais malheureusement, actuellement les analyseurs non intrusifs n'ont pas encore progressé au point où cela pourrait devenir un problème majeur.

Physiologiquement, si une personne ingère 50 à 100 grammes de glucose dans un seul verre, elle crée une perturbation massive de son métabolisme (ainsi que de l'ensemble de son système endocrinien). Cet effet n'a pour but que de déterminer la réaction à l'ingestion d'une grande quantité de glucose en un temps très court, dans le cadre d'un diagnostic de diabète. Toutefois, dans ce cadre lorsqu'on essaie de déterminer si un autre paramètre est aussi une bonne métrique pour la concentration du glucose, les résultats ont souvent tourné à la catastrophe ! Cela conduit à la première loi liée à la mesure du glucose par techniques non intrusives.

Première loi

La plupart des paramètres physiologiques mesurés montrent une forte corrélation avec la courbe d'un test oral de tolérance au glucose.

Cette simple loi, très sous estimée, montre l'inadéquation des dépenses de centaines de millions de dollars dans le domaine de la recherche non intrusive de glucose ! Voici des exemples de paramètres qui présentent une bonne corrélation avec la courbe dans un OGTT :

- Températures de base et de surface,
- [Perfusions](#) périphériques,
- Hydratation de la peau,
- Équilibre électrolytique,
- Motilité gastrique,
- œdème périphérique,
- Niveaux d'enzymes (foie, cœur, cerveau et système digestif),
- Réponse galvanique de la peau (réponse électro-dermale), (Le principe physiologique est assez simple : lorsque l'on est soumis à un stress ou une émotion, notre épiderme sécrète une micro sudation qui va améliorer la conductibilité de la peau (et donc diminuer la résistivité))
- Respiration,
- Production d'urine,
- Production de salive,
- Et bien d'autres.

En bref, toutes les fonctions liées au métabolisme ou à l'ensemble du système endocrinien sont plus susceptibles de montrer des corrélations que de ne pas en montrer. (Certaines de ces fonctions montrent des corrélations négatives, c'est à dire diminuent quand le niveau de glucose augmente, mais R^2 est toujours positif, de sorte que la corrélation est toujours considérée comme forte).

Un exemple amusant de ce type de concordance est apparu brièvement sur un site

évoquant les prometteuses espérances d'un fournisseur de technologie. Manifestement, l'une des lignes est destinée à être "in vivo" (mesure à l'intérieur d'un être vivant) et l'autre en "in vitro" (mesure faite avec un fluide extrait du corps, c'est-à-dire, une référence de mesure de la glycémie). Ce site a depuis été rectifié : Des espoirs trop exacerbés ont peut être forcé les résultats.

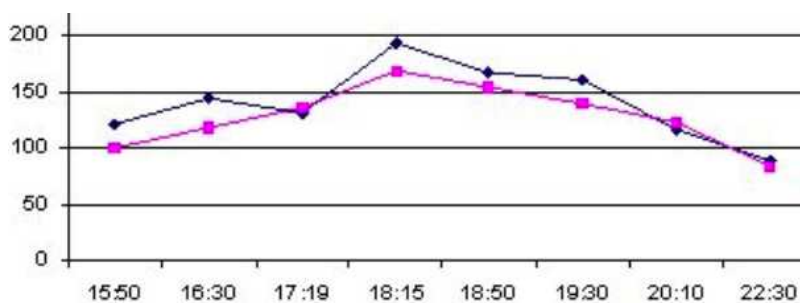


Fig 27: OGTT trop optimiste

D'une manière générale, une valeur de R2 égale à 0,9 pour un test non intrusif (par rapport à une bonne référence de type YSI) serait considérée comme acceptable pour une mise sur le marché d'un appareil, avec environ 0,85 comme valeur la plus basse. Plusieurs de ces études sont effectuées avec en parallèle une formation du personnel de laboratoire, et non pas avec les patients atteints de diabète. Il s'en suit que les valeurs mesurées à domicile par les diabétiques sont rarement bonnes. Pire encore : On peut arriver à de bons résultats de corrélation avec les prototypes de laboratoires ; Puis la production industrielle de ces prototypes, avec les exigences de réduction de taille et de coût, tourne à la catastrophe car les analyseurs réalisés ne tiennent plus les promesses des prototypes.

3.2.3) La grille de Clarke

La glycémie varie perpétuellement chez un diabétique. Les niveaux de risques, dûs aux variations rapides, sont différents selon que cette glycémie est haute ou basse. Les erreurs de mesures ont donc un impact très différent selon les valeurs réelles de la glycémie. La grille d'erreurs de Clarke, publiée par W.L. Clarke, et al. en 1987, est universellement reconnue dans l'industrie. Cette grille est largement adoptée pour l'évaluation des systèmes de surveillance de la glycémie (une version révisée et plus détaillée, appelée "Grille de consensus d'erreurs", n'a pas encore été largement acceptée).

La grille répartit les erreurs possibles dans des groupes. Par exemple, si le taux de glucose sanguin est bas, et que l'appareil utilisé affirme qu'il est élevé, le patient pourrait s'injecter plus d'insuline, et mourir immédiatement d'un coma hypoglycémique. Dans une situation inverse, le patient pourrait donc de façon inappropriée manger certains aliments sucrés et féculents ou boire des boissons sucrées, sans avoir de préjudices immédiats. La grille se présente comme suit :

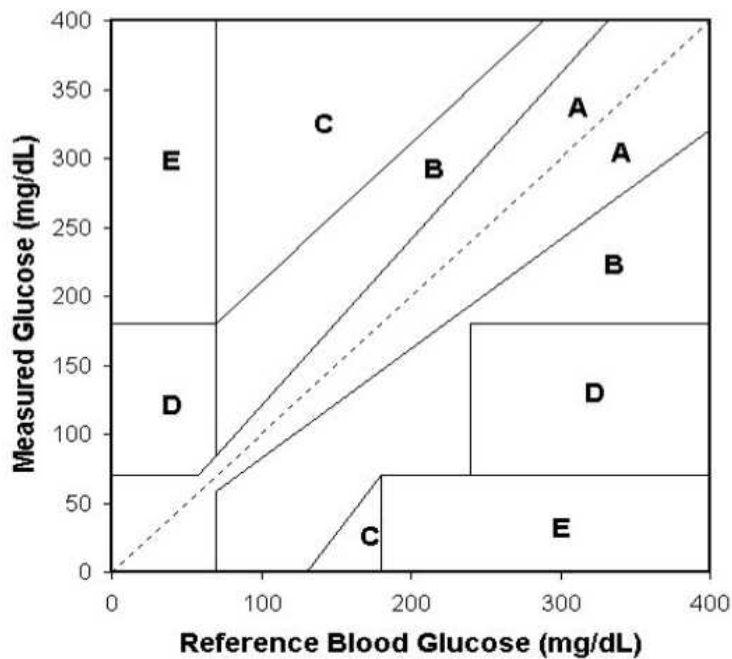


Fig 28: La grille de Clarke

Zone A : Clinically **A**ccurate :
Précision clinique

Zone B : **B**enign Errors, Clinically
Acceptable : Erreurs bénignes,
cliniquement acceptables

Zone C : **O**ver**c**orrection : Valeurs
surévaluées

Zone D ; **D**angerous Failure to
Detect and Treat : Inexactitudes
dangereuses à détecter et à
corriger rapidement.

Zone E : **E**rroneous Treatment,
Serious Errors : Mesures fausses
impliquant une thérapie
dangereuse

La carte est subdivisée en zones nommées avec des initiales mnémoriques. Le but, pour un analyseur traditionnel est d'être à 98% de ses valeurs dans les régions A et B, avec moins de 0,1% dans la zone E. Pour les dispositifs non intrusifs, ce standard n'est pas vraiment utilisé, et chacun tente de définir ce qu'il pense "acceptable" pour la FDA !!

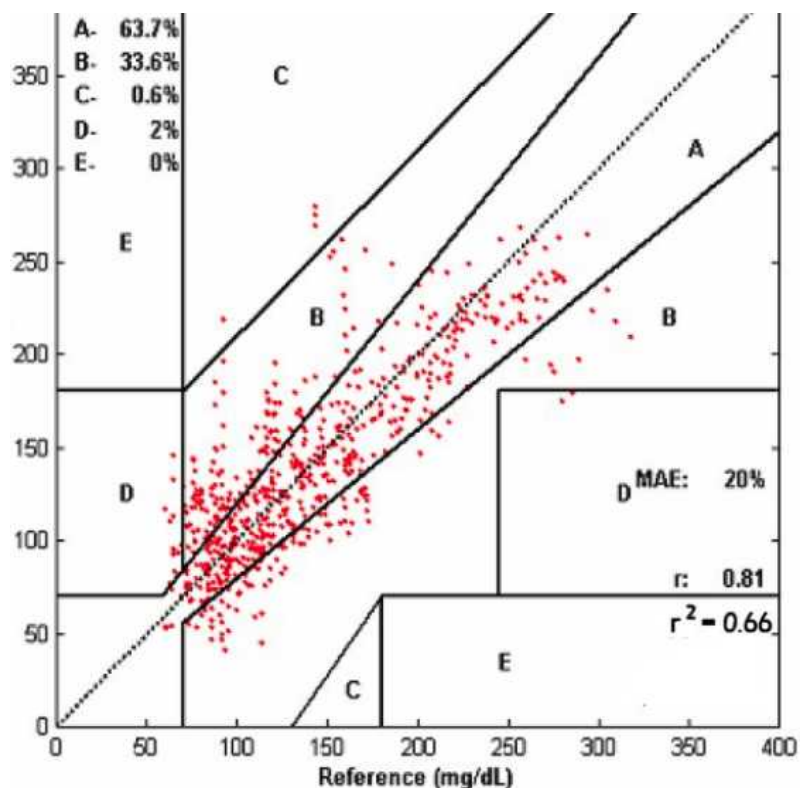


Fig 29: La grille de Clarke est trop optimiste !

La courbe ci-dessus est un exemple de l'inclinaison optimiste de cette grille sur un

ensemble de données. Alors que plus de 97% des résultats sont dans la région A et B, la corrélation mesurée par le R^2 n'est seulement que de 0,66 ! Ce n'est pas suffisamment bon pour une utilisation par les patients.

3.2.4) Considérations émotionnelles

C'est sûr, nous ne sommes pas ici dans des considérations très scientifiques. Comme mentionné, le diabète touche chaque famille, et quoi de plus intime lorsqu'un des enfants est diagnostiqué diabétique. Avoir un des parents, scientifique ou ingénieur, ou qu'un de leurs amis proches très motivé, soit capable d'élaborer un système permettant de mesurer le glucose de cet enfant sans lui enfoncer une aiguille dans le doigt, serait formidable. Quand l'émotion supplante la raison, il est très facile pour un chercheur de voir des corrélations partout. Même ceux qui ne sont pas personnellement affectés par la maladie peuvent comprendre la révolution qu'apporterait une véritable surveillance non intrusive. Cela a donné des chercheurs qualifiés, "de vrais croyants", qui ont abandonné tout pouvoirs de discernement au profit d'une certitude unique : La méthode qu'ils poursuivent est la seule bonne et juste. En cas de contestation sur la corrélation des données, ils font valoir que seuls eux comprennent et voient le chemin du succès qui leur³⁷ a été révélé. Ces personnes aveuglées sont malheureuses et ne peuvent tout simplement pas reconnaître qu'elles n'ont pas réussi.

Considérons l'extrait suivant d'un article de "*Diabetes Interview Magazine*" du mois d'avril 2004. Les noms ont été supprimés : "*Le président __ de la compagnie __, un ancien physicien de l'industrie des semi-conducteurs, aimerait tirer quelques profits du gâteau que représente le monitoring non intrusif, mais sa motivation est en fait beaucoup plus personnelle : son fils, __, est diabétique depuis plus de dix ans. Cela l'a conduit __ à former un partenariat avec __, un physicien expérimenté dans les dispositifs infrarouges, et le médecin, __, en retraite. Ces trois spécialistes ont fondé l'entreprise __ en 1999*". Ce n'est pas un scénario atypique.

Le côté sombre de ces considérations émotionnelles peut aussi se résumer dans ces différents cas :

- Empêtements excessifs dans leur travail, ils ne se rendent plus compte qu'ils ont commencé à croire à un conte de fées.
- Malhonnêteté intentionnelle,
- Descente par faiblesse dans le vol et les mensonges. Dans certains cas, la malhonnêteté s'est subrepticement glissée, comme chez Enron ou chez WorldCom, où une société a été construite, et où la vérité ne pouvait pas être révélée aux investisseurs ou actionnaires.

Ces deux derniers cas sont les pires.

Pour toutes ces raisons émotionnelles (sans oublier les lauriers du succès), les ingénieurs qui ont mis au point une technologie nouvelle ont l'appréhension que les résultats des mesures ne soient pas à la hauteur, et ne cherchent donc pas à multiplier les tests pour mettre à l'épreuve ces résultats. Dans certaines affaires, ils préfèrent se cantonner à croire aux premiers tests et ont même essayé de négocier des droits mondiaux avant même de finir de valider leurs mesures.

37 J'ai vu ce phénomène au moins une douzaine de fois au cours de ma carrière dans ce domaine.

3.2.5) Tests de technologies

De nombreux tests prennent beaucoup de temps pour évaluer si une technique a des chances de marcher (Ces évaluations touchent en général la spectroscopie). Pour gagner du temps, il faut avoir à l'esprit ces trois principes :

Test1

Si une technique spectroscopique est incapable de mesurer avec précision 1 mg / dl de glucose dans de l'eau pure, il est fortement probable qu'il en soit de même pour les mesures de niveaux de glucose dans les tissus humains.

Test2

Si une technique spectroscopique est incapable de mesurer avec précision 5 mg / dl de glucose dans un liquide trouble et complexe, il est fortement probable qu'il en soit de même pour les mesures de niveaux de glucose dans les tissus humains.

Ces deux constatations sont fondées sur de nombreuses années d'expérience. Les tissus humains sont complexes, chaotiques, hétérogènes. Il est extrêmement difficile de les faire traverser par une onde et d'en obtenir un quelconque rayonnement sans distorsion. La précision minimale acceptable pour un analyseur commercial est d'environ plus ou moins 20 mg / dl à des taux de glucose normaux (70-130 mg / dl). Cela signifie qu'il ne peut y avoir au plus 20 mg / dl d'incertitude de mesure. Sans aucun doute, le tissu vivant est 20 fois plus complexe et plus difficile qu'une solution de glucose dans l'eau pure, et au moins 4 fois plus complexe que la plus trouble suspension liquide artificielle réalisée (avec par exemple de l'Intralipid®, une synthèse de triglycérides en suspension qui ressemble à du lait, ou avec de petites billes qui diffractent la lumière, comme le polystyrène). Et pour imiter vraiment la réalité d'un test, il faudrait en plus que l'eau pure ou la turbidité de cette suspension artificielle contienne le genre de choses qui sont présentes dans le sérum ou le sang : albumine, urée, triglycérides, cholestérol, avec des concentrations conformes.

Les financiers se doivent d'exiger le bon respect de ces principes avant les essais sur les humains. Nous avons vu que les tests de tolérance au glucose peuvent générer des fausses corrélations, aussi les règles énoncées ici doivent être scrupuleusement respectées. Dans de nombreux cas, les techniques spectroscopiques ont montré une bonne corrélation initiale qui s'est avérée être due à des variations locales de l'environnement, d'où cette règle 3 suivante :

Test3

Chaque série de mesures doit être réalisée à température et humidité constantes.

Cela est particulièrement important dans le proche infrarouge, où le spectre de l'eau est un composant majeur largement prédominant. Chaque laboratoire devrait enregistrer en continu et faire extrêmement attention à ces deux paramètres perturbateurs, température et humidité. Mais ils sont souvent négligés dans l'excitation d'une petite startup.

3.2.6) Évaluations rigoureuse des résultats

Cette dernière loi s'applique à toutes les techniques non intrusives, indépendamment de la démarche scientifique. Il est presque toujours possible de faire correspondre les données des mesures aux valeurs de référence. En conséquence, les seuls tests significatifs sont ceux connus comme "prédicatifs".

Troisième loi

Seuls les résultats prédictifs comptent. Les corrélations ne sont pas causales.

Dans les tests prédictifs, après les procédures d'étalonnage³⁸, le système de mesure renvoie à un système la date (heure, jour, semaine) à partir de laquelle une valeur de glucose est calculée ; on emploie le terme "prédiction". Cette valeur est enregistrée, sans aucune possibilité de la modifier : c'est une mesure de référence pour la comparaison. Pour être vraiment valable, les résultats devraient être soumis à une "personne désintéressée", c'est à dire quelqu'un qui n'a aucune connaissances ou intérêts sur la façon dont elles devraient sortir (c'est étonnant le nombre de valeurs "jetées" ou "adaptées" lorsque les résultats sont liés aux moyens de subsistance et d'embauche du technicien qui sait qu'une bonne corrélation des points est attendue). Une évaluation impartiale des résultats est donc fondamentale.

3.2.7) Régression individuelle

Un autre piège dans lequel tombent de nombreux expérimentateurs (lorsque les résultats ne correspondent pas aux valeurs attendues) est d'utiliser une "interpolation", où un certain nombre de points sont pris pour "prédire" un autre point. Les données résultantes induisent de fausses croyances et des financements inappropriés dans ce domaine. Etudions deux présentations d'un même ensemble de données.

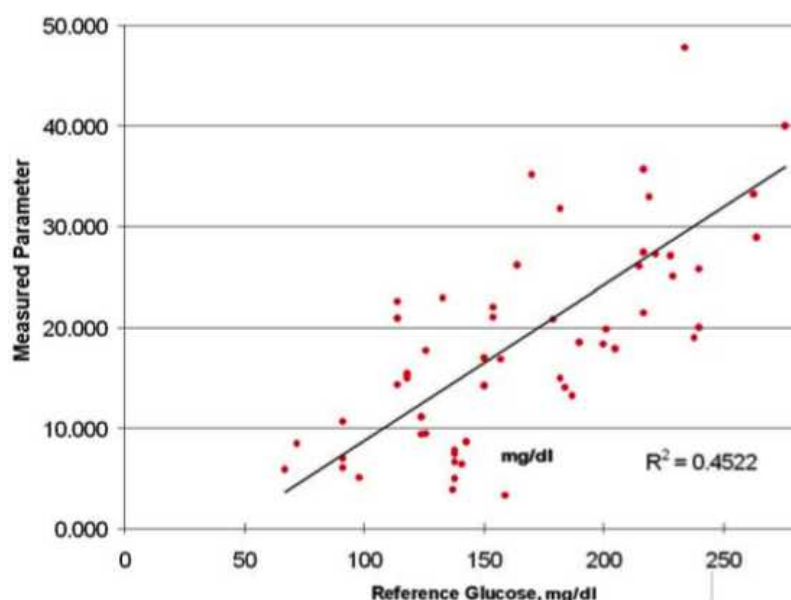


Fig 30: Résultats présentés par groupes de correspondance

38 L'étalonnage se réfère à la mise en place de la réponse de l'instrument pour une personne unique. En général la référence ("Vraie !") s'effectue avec un analyseur classique (ou mieux un YSI) afin d'établir des facteurs correctifs.

Le premier graphique correspond à des données générées à partir d'une relation générale (évaluée, par rapport aux mesures de référence, parfois appelé "groupe de correspondance"). Il est clair, que les résultats ne sont pas encourageants. Si, toutefois, les valeurs sont calculées à l'aide de régressions linéaires (qui peuvent être très différentes d'une personne à l'autre, et pourraient même ne pas être similaires pour la même personne sur un autre jour), ces mêmes données peuvent ressembler à la grille d'erreurs ci-dessous³⁹. Ici les résultats sont bien plus prometteurs.

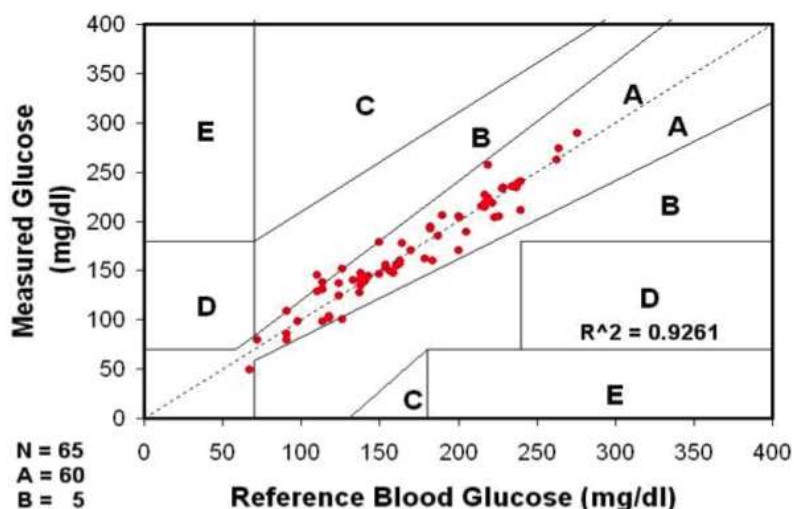


Fig 31: Résultats présentés par régression linéaire

Cependant, aucun de ces résultats (y compris les premiers) ne sont prédictifs, puisque les "Mesures" des points ont été produites en même temps que le "calibrage". Il est très peu probable que les résultats de prédiction soient aussi bons que ci-dessus.

3.3) Pourquoi les résultats ne sont-ils pas publiés ?

La principale raison est simple : Les gens n'aiment pas parler de leurs échecs ! Il est déjà complexe de publier une communication technique et scientifique, et c'est encore plus difficile si l'on a misé sa réputation (et peut-être sa fortune personnelle ou des millions de dollars empruntés) sur quelque chose qui n'a pas fonctionné. Quand une entreprise a brûlé tous les fonds qu'elle a soulevés, mettre par écrit ce qui n'a pas marché est particulièrement difficile. De plus, que dire des éventuels préjudices pour ces personnes malchanceuses, lorsqu'elles vont créer une nouvelle startup. En réalité, quand une entreprise meurt, personne n'a le temps ni la motivation de publier un papier, en particulier pour signaler les erreurs ou fautes à ne pas refaire.

Seul un nombre restreint de personnes ont suffisamment d'expérience pour estimer le potentiel des technologies non intrusives. Par exemple un responsable d'une R&D, qui a passé quelques années⁴⁰ chez LifeScan, Bayer, Abbott ou Roche sait pourquoi certaines technologies n'ont pas fonctionné (ce sont d'ailleurs les mêmes qui ont essayé de poursuivre discrètement dans ce domaine, ou qui ont parrainé des groupes externes). En conséquence, chaque direction de R&D (de chaque société) détient un morceau de

39 Ce sont des données réelles émanant de mon groupe de mesures. Elles ont été utilisées lors d'une présentation que j'ai faite à des investisseurs potentiels pour Fovioptics. J'ai évoqué une mise en garde sur les traitements des mesures et leurs interprétations.

40 Le mandat d'une R&D dans une société de haute technologie est malheureusement de courte durée : Les revirements de capitaux liés au marché, l'échec des projets de recherche, l'impatience des actionnaires et les retards inévitables des nouveaux développements de produits, contribuent à ces courtes durées.

souvenir de l'Histoire, et comme toutes les tentatives ont échoué à ce jour, tous sont repartis avec un goût amer. Ces R&D échaudées ne trouvent plus d'intérêts pour les plus récentes et les plus brillantes idées qui se présentent. Même Bob Coleman, qui avait été président de MediSense, la compagnie inventive du premier test du glucose par procédé électrochimique a jeté l'éponge : MediSense a été vendu à Abbott en 1996, et on peut dire que Bob Coleman a connu un très grand nombre de procédés non intrusifs au cours de sa longue carrière. Par la suite Bob Coleman a fondé la société Argose, qui poursuivait deux technologies non intrusives radicalement différentes (la fluorescence et l'exploitation des informations moléculaires sous-cutanées), avant de tout abandonner.

Dans de nombreux cas, les entreprises ont échoué dans leurs activités liées aux analyseurs continus non-intrusifs et se sont tournées vers d'autres domaines connexes. C'est ici le témoignage de certains entrepreneurs à maintenir l'entreprise et l'esprit d'équipe tout en faisant en même temps un changement radical de direction, après avoir été incapables de réaliser le rêve de la lecture de glycémie. Parmi ce type d'entreprise on citera : NIRDiagnostics, INLIGHT Solutions, SENSYS, et OPTISCAN (Nous reparlerons de cette dernière un peu plus tard) : Mais rien n'indique que certaines ne continuent pas en secret des recherches sur la glycémie ...

3.4) Les dérives du financement

Roger Phillips fut initialement le Vice président de la R&D de LifeScan. Avant son départ de cette entreprise, l'épisode suivant eut lieu (ce type de malhonnêteté sera répétée plus tard) :

Une idée non intrusive de mesure de glucose fut portée à l'attention de ce Vice président, et même si les scientifiques de LifeScan firent de leur mieux pour l'évaluer, ils ont estimé que c'était hors de leurs compétences. Un consultant d'une institution académique a donc été contacté pour publier un rapport d'évaluation de cette technologie : Pour lui cette idée était douteuse, ne fonctionnerait jamais, et même si c'était le cas, serait beaucoup trop volumineuse et coûteuse pour une utilisation domestique. Cependant, peu de temps après, LifeScan a reçu une seconde communication de ce même consultant, qui leur présentait un nouveau concept ... Entre temps il avait trouvé des financements pour étudier une technologie dérivée de la première.

4) Technologies et groupes

4.1) Proche infrarouge

Comme évoqué précédemment, il y a eu plus d'argent, de larmes et de controverses autour de la spectroscopie proche infrarouge (NIR) que dans toutes les autres techniques combinées⁴¹.

La rotation optique provoquée par l'humeur aqueuse de l'œil (voir ci-dessus) fut l'objet d'un des premiers brevets. En fait, la première description d'une mesure de glucose dans le proche infrarouge qui ait suscité un réel intérêt, semble être une demande de brevet européen référencé 0160768A1 : "*Spectrophotometric method and apparatus for the non-invasive determination of glucose in body tissues*" par Dähne et Cross, deux chercheurs

⁴¹ Cette technologie englobe une partie émotionnelle et évidemment le spectre électromagnétique : je vais consacrer une grande partie de la discussion à ce dernier. Comme toujours, ce sont mes propres souvenirs, si possible, corroborés par d'autres collègues et par les travaux de recherche, même s'il peut y avoir des interprétations personnelles.

de l'Institut Battelle en Suisse en 1985. On y trouve 57 références à d'autres brevets. Le brevet actuel est référencé par EP0160768B1. Battelle en a transféré les droits aux industries Kurabo au Japon, mais il ne semble pas que ce dernier ait donné suite ; Il a simplement indiqué avoir travaillé avec Kyoto Dai-Ichi avant d'abandonner cette idée.

LifeScan s'est impliqué dans l'analyse non-intrusive à partir de 1987. Roger Phillips avait quitté le poste de vice-président de la R&D au profit de la direction de la recherche⁴² concernant le monitoring non intrusif. Il instaura une approche positive de l'apprentissage des nouvelles technologies qu'il qualifia de récompense "poke-around" : Tout chercheur de LifeScan lorsqu'il rédigeait un document concernant une idée originale sensée, se voyait doté d'une subvention de 10 000 dollars pour étudier si cette idée était réalisable. Ainsi LifeScan disposerait de ce bref rapport écrit comme élément de première chance pour négocier des droits commerciaux d'un dispositif prometteur. De ce fait LifeScan serait à même d'avoir par la même occasion un très bonne approche vis à vis des investisseurs financiers.

On ne sait pas combien de subventions de ce type ont été octroyées ; Roger a pris sa retraite en 1988 et avait peu de contacts avec LifeScan. Une subvention a servi à M. Dawood Parker en pays de Galles. Ce monsieur fut promu directeur de Abbey Biosystems, et plus tard, cette entreprise fut rachetée par une division de Johnson & Johnson. L'approche de Dawood Parker a clairement montré l'augmentation de l'absorbance dans une région du proche infrarouge pour les concentrations de glucose de 5, 10 et 15 millimolar (environ 90, 180 et 270 mg / ml). Mais il n'a pas été capable de reproduire scientifiquement ces observations ni de fournir un rapport final lorsqu'il a eu sa subvention.

4.1.1) L'entreprise KES

Toujours en 1987, un arrangement fut fait pour financer les travaux de recherche de Ed Stark de la société KES à New York⁴³. L'approche de Ed. était abstraite et théorique : Elle consistait à soustraire les spectres des autres substances incluses dans les tissus vivants analysés. Le but étant de ne garder que le signal du glucose. Cette approche a tardé à donner des résultats, et le financement fut interrompu vers 1988/1989 bien que Ed Stark ait abouti à quelques résultats intéressants. Néanmoins LifeScan abandonna les droits de ces recherches.

Finalement Ed a breveté une approche similaire au US Patent 5433197 en 1995, et a attribué les droits à une société nommée "Bionir". Ed a profité du fait que tous les dessins étaient déjà dans le domaine public et a illustré son dispositif en copiant l'image que LifeScan a utilisée dans son brevet (US Design Patent 318331) pour son analyseur One Touch.

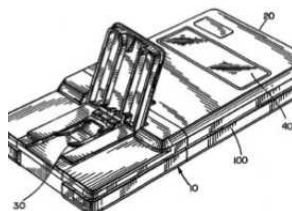


Fig 32: Brevet One Touch

42 J'ai rejoint LifeScan en Novembre 1987 en tant que vice-président R&D.

43 J'avais connu Ed à Technicon Corporation, où il travaillait sur des systèmes pour des analyses dans l'industrie alors que j'étudiais à cette époque, les analyseurs cliniques : voir U.S.4278887

Fait intéressant, en 1995, l'année même de son dépôt de brevet dans le proche infrarouge, Ed Stark a également breveté une approche de mesure du glucose associée à la rotation optique de l'humeur aqueuse de l'oeil (U. S. Patent 5433197).

4.1.2) NIRDiagnositics : Proche infrarouge

Dans les années 1988, LifeScan fut contacté par des chercheurs de Waterloo, en Ontario, avec l'idée d'amélioration des spectrophotomètres par les traitements mathématiques des données. Ces concepts furent portés par les entreprises FMC Telemetry (ou NIMtek, puis enfin sous le nom NIRDiagnositics) ; les directeurs ont été Ted Cadell, professeur de psychologie à l'Université de Waterloo, et Aidan Furlong. Leurs propositions semblent avoir eu un écho, et leurs travaux ont commencé avec la subvention "poke-around" de 10 000 \$. La poursuite des recherches a continué jusqu'en 1992. Avec l'augmentation des financements, ils ont pu développer un instrument dont la lumière incidente était alimentée par la batterie d'un tracteur afin d'éliminer les variations d'alimentation. Ils ont ainsi produit des spectres de patients qu'ils comparaient à des spectres de référence du glucose. Le traitement des données préféré de Ted se basait sur des calculs de régressions linéaires multiples ; Il effectuait des comparaisons avec les valeurs de référence du glucose selon la technique de "Corrélation de correspondance". Avec ces méthodes, les zones de longueur d'onde ont été identifiées ; De fortes corrélations sont apparues avec les valeurs mesurées de glucose, et un certain nombre de ces longueurs d'onde de corrélation a été soumis à l'analyse mathématique, produisant une forte corrélation entre le spectre et les valeurs de référence.

Il y avait deux problèmes principaux avec cette approche. Tout d'abord, le spectre doit être différencié (de la première ou de la dérivée seconde du spectre au regard de la longueur d'onde) : Tout traitement mathématique qui compense ou enlève certaines "irrégularités" dans les spectres, va provoquer une augmentation sensible du bruit dans les données (courbes beaucoup plus "chaotiques").([Attention traduction incertaine, bas de la page 74 du document original](#)). Si le bruit introduit par ces calculs, a été filtré, la technique ne fonctionne pas aussi bien. Deuxièmement, si les valeurs de référence ont été codées⁴⁴ de telle sorte que le spectre d'un patient ait été adapté aux valeurs de glucose d'un autre patient, on observera de bonnes corrélations. Il s'agit d'un cadeau empoisonné car les données ont été "plus adaptées" compte tenu qu'il y avait suffisamment de variabilité dans les spectres pour faire apparaître des corrélations. Ces illusions de corrélations ont été rapidement démasquées lorsqu'il a été démontré qu'avec les spectres accumulés lors des diverses études des années antérieures on pouvait retrouver autant de corrélations que l'on souhaitait. L'association professionnelle de Ted Cadell et Aidan Furlong a pris fin au début des années 1990.

Voici un exemple de l'obstination des entreprises dans ce domaine de recherche, où en août 2004, le message du président sur le site Web de NIRDiagnostic déclarait : "*... le principal objectif de notre société reste l'achèvement du GlucoNIR™, un dispositif d'auto surveillance non intrusif, visant les 4,5 milliards de dollars du marché dans ce domaine du monitoring de la glycémie. GlucoNIR™ offrira les résultats instantanément et sans douleur, ce que souhaitent tous les diabétiques qui doivent surveiller leur glycémie plusieurs fois par jour*".

⁴⁴ J'ai appelé ce procédé "pseudo-glucose", et il s'est avéré, dans de nombreux cas, être une technique utile pour détecter les fausses corrélations avec les valeurs de glucose obtenues en laboratoire.

NIRDiagnostic n'est pas la première entreprise à entretenir ce vieux rêve de plus de quinze années⁴⁵. Aussi, l'annonce en 2006 par cette entreprise, quant à des améliorations dans la précision de leurs mesures, a été accueillie avec beaucoup de scepticisme :

"CAMPBELLVILLE, le 18 Juillet 2006 / CNW / - NIR Diagnostics (TSX Venture: NID), est un des principaux développeurs de pointe, d'ordinateurs de poche, dédiés à la spectroscopie pour l'instrumentation médicale. NIR Diagnostics a annoncé aujourd'hui qu'il a atteint un niveau de précision suffisant dans ses tests in vitro de la glycémie et que son dispositif est l'avant garde d'un prototype permettant des essais cliniques.

[...]

Les résultats de stress in-vitro avec notre dispositif sur 224 patients ont montré un R² de 0,95. "Obtenir plus de 90 pour cent des résultats dans la zone A et 99,5 pour cent dans la zone A et B d'une grille d'erreurs de Clark sur un banc de mesures haut de gamme démontre une percée significative dans la précision de la surveillance glycémique, surtout lorsqu'il s'agit d'un rayon lumineux. Aucun autre dispositif miniature fondé sur la lumière ne peut se targuer de connaître ce niveau de précision avec en plus un faible coût", a déclaré Ash Kaushal, Vice président de NIRDiagnostics".

4.1.3) VivaScan

C'est à ce moment, que VivaScan (habile dénomination) en Worcester dans le Massachusetts, a attiré l'attention de LifeScan avec plusieurs autres idées précurseuses regroupées comme techniques de "squeeze" (compression). Le principe de cette approche consiste à mesurer le spectre de transmission du tissu entre le pouce et les doigts dans deux situations :

1. Le cas normal,
2. Le cas où l'on compresse afin de diminuer la circulation du sang.

En utilisant des techniques de "pont" en optique et électronique, on espère avoir assez de signal pour détecter la diminution de la glycémie provoquée par la compression. L'extrême variabilité des propriétés optiques des tissus et le fait que le glucose dans le fluide interstitiel entre les cellules soit moins sensible aux compressions que les vaisseaux sanguins, font que les mesures restent inexactes.

Malgré beaucoup de travail, cette méthode est restée décevante, et les financements furent abandonnés. Mais un an ou deux plus tard, VivaScan s'est fait remarquer par le groupe Johnson & Johnson Development Corporation (JJDC). Dean Kamen, un "inventeur de l'année" du New Hampshire, a essayé de son mieux de convaincre J&J et LifeScan que cette méthode de compression était vraiment géniale, et que LifeScan a été vraiment insensé de s'arrêter. Dean ne faisait jamais suivre les appels téléphoniques ce qui m'a rendu la vie très inconfortable jusqu'à ce qu'il passe à de grandes choses quelques mois plus tard. Je donnerai plus d'informations sur Dean un peu plus loin.

Une approche similaire a été reprise récemment par LightTouch Medical, mais en utilisant la spectroscopie Raman, une variante de l'infrarouge pour déterminer la différence avant et après compression.

⁴⁵ Pour Ted Cadell, je n'ai que de bons souvenirs. Un autre amateur de vin, il n'a pas seulement visité mon vignoble et participé à la vendange, mais a contribué à l'approvisionnement de ma cave avec la plus belle bouteille de Bourgogne (du Vosne Romanée de 1959) que je me réjouis de goûter. Il s'agissait de la dernière bouteille offerte à ma retraite LifeScan en 1998, souvenir indélébile.

4.1.4) Rio Grande Medical Technologies

Lors d'une visite à Sandia National Laboratory dans les années 1990, j'ai entendu des bruits au sujet d'un projet de recherche sur l'analyse glycémique non intrusive dans le proche infrarouge. Cette étude était tellement protégée qu'il m'a été impossible d'en avoir la moindre information. Cependant en 1992 lors de la conférence à l'Oak Ridge Clinical Chemistry, Ries Robinson a révélé au publique quelques brides de son idée (Il s'agissait de son projet Sandia, qui avait été si jalousement gardé).



Fig 33: Accord de commercialisation

Au début de 1993, Ries créa le groupe Rio Grande Medical Technologies ("RGMT", nommé plus tard InLight Solutions). Ries a d'abord négocié avec plusieurs entreprises spécialisées dans la surveillance de la glycémie afin d'étudier les habilitations accordées à la commercialisation de sa technologie. Après de longues discussions (Il y eu même un sténographe chargé de noter tous les échanges confidentiels afin de tenir une documentation précise) et plusieurs versions de contrats, un accord a enfin été conclu en Octobre 1993 (la photo ci-dessus montre Rick Thompson, directeur de LifeScan, Ries Robinson et John Smith⁴⁶). Rick Thompson devint directeur et président de Aradigm, la compagnie qui a essayé pendant de nombreuses années de développer l'insuline à inhaler. Rick Thompson fit également partie de l'équipe d'administration de InLight Solutions.

Ries est une personne exceptionnelle. Avec un baccalauréat et une maîtrise (acquise à Stanford) en ingénierie de mécanique et un MD de l'Université de New Mexico Medical School (il a étudié le génie électrique en même temps que son école de médecine pour éviter de s'ennuyer). Il détenait une vaste culture technique ; C'était un tri-athlète intellectuel, un meneur hors pair, une personnalité déterminée mais sans aucune expérience industrielle. Il était convaincu que le problème serait résolu "dans l'année", et qu'ainsi le groupe commencerait à percevoir les revenus des redevances peu de temps après, ce qui lui permettrait de passer à d'autres challenges. L'association entre LifeScan et RGMT / ILS a perduré plus de dix ans : LifeScan finançait les activités liées au monitoring du glucose. Chaque nouvelle idée se heurtait à de nouveaux défis à relever.

⁴⁶ J'étais l'interface entre LifeScan et RGMT / ILS, de 1993 à 1998, entre le moment où j'ai quitté ma position de directeur scientifique de LifeScan, et le moment où j'étais consultant jusqu'en 2003. Cette année-là, j'ai été appelé à me réunir avec, le vice-président actuel de la R & D pour mettre fin à ma fonction de consultant. Après trois heures d'entretien et de signatures, j'ai eu besoin d'utiliser les toilettes. Mon badge LifeScan a malencontreusement chuté dans l'urinoir. Je n'ai aucune idée de ce que cela pouvait symboliser.

Après six changements dans la direction technique de LifeScan, la relation prit fin en 2004.

La spectroscopie dans le proche infrarouge se réalise essentiellement par l'exploitation de deux phénomènes physiques différents mis en valeur par deux sortes d'instrumentation :

1. L'interférométrie ou transformée de Fourier. (Utilisée par le groupe RGMT)
2. La dispersion (qui sera décrite plus loin). (Utilisée par le groupe SENSYS)

Les prototypes réalisés sont basés sur l'utilisation de l'interféromètre de Michelson, où les deux faisceaux lumineux interfèrent, ce qui donne une compilation de fréquence du signal appelée transformée de Fourier. Les détails ne sont pas importants ici, parce que le signal est rapidement converti en un spectre d'intensité (ou d'absorption) par rapport à la longueur d'onde. La chapelle qui travaille selon cette technique est convaincue de sa supériorité sur l'alternative dispersive, et réciproquement. Comme nous le verrons, les résultats finaux ne montrent guère de différences.

Les différentes techniques mathématiques "multivariées" pour déterminer les corrélations des données complexes générées dans le proche infrarouge ont également leurs adeptes et leurs détracteurs. Un échange intéressant a eu lieu entre Bob Rosenthal, de Futrex (voir ci-dessous), et Ries Robinson de RGMT, lors de leurs communications, en 1992, à la conférence de l'Oak Ridge Clinical Chemistry. Bob a fortement préconisé la "régression linéaire multiple" (MLR), tandis que Ries a insisté lourdement sur la "Partial Least Squares" (PLS). L'autre technique similaire utilisée par un certain nombre de praticiens est appelée "Principal élément de régression" (PCR).

Pour en dire le minimum, ces dix ans d'association ont été intéressants. Ries est resté obstinément indépendant, et fermement opposé à toute suggestion sur la façon dont la recherche pouvait être réalisée, même de ceux qui ont fourni le financement⁴⁷. Le but initial de ce programme était de produire un instrument universel, c'est à dire adaptable (au sens calibration) à tous les tissus (les doigts, près des ongles, l'avant-bras) pour donner à chaque fois des résultats précis de la concentration en glucose. Lorsqu'on arrivait à une infaisabilité, l'objectif était assoupli : on déterminait des "sous-groupes" constitués de gens dotés de tissus ayant des propriétés optiques similaires. On finissait par une technique de calibration rebaptisée "couture" (l'analogie est celle qu'une nouvelle combinaison n'est pas nécessaire pour chaque personne, il suffit d'ajuster la longueur de manches, poignets et taille).

De nombreuses longues réunions contentieuses et difficiles ont été menées chez LifeScan : un mois le personnel irait à Albuquerque au nouveau Mexique et le mois suivant, les gens de RGMT travailleraient au siège social de LifeScan à Milpitas en Californie. Des centaines d'expériences ont été proposées, rejetées, révisées, exécutées, validées et ainsi des progrès remarquables dans l'état de l'art de l'instrumentation ont été faits ; Certains problèmes techniques presque insolubles furent surmontés par un groupe dévoué et brillant dans l'ingénierie et l'esprit scientifique. Ce fut peut-être le seul groupe, réuni dans un seul but, au Nouveau-Mexique, depuis le [Manhattan Project](#). Malheureusement, l'objectif de précision et la fiabilité des résultats de la concentration de glucose sont toujours restés dans un horizon lointain. Tout en continuant son chemin, Johnson & Johnson Development Corporation (la branche de la Société mise en place

⁴⁷ Quand il a été confronté à ma demande de produire un certain niveau de précision avant de procéder à toute mesure supplémentaire sur des sujets humains, il a baptisé ma requête, le "Smither Challenge" par dérision. Entre temps l'objectif a été atteint, et les améliorations ont été mis en place ; il a finalement accepté avec réticence reconnaissant que mon exigence était appropriée, et que des résultats acceptables avec des sujets humains n'auraient jamais pu être atteints avec l'instrumentation précédente ...

pour garder un œil sur les nouvelles technologies) a pris une participation équitable dans la société⁴⁸.

Comme évoqué précédemment, la nature ésotérique de la plupart des techniques utilisées pour explorer la métrologie non intrusive de la glycémie constitue un dilemme pour la plupart des dirigeants d'entreprises dans l'industrie traditionnelle de la glycémie, où la rentabilité de la marque est basée sur les achats réguliers des bandelettes à usage unique, par les patients. D'une part, ces entreprises voient leurs moyens de subsistance perpétuellement menacés par les annonces quasi-hebdomadaires du style : "Quelqu'un, quelque part a finalement mis au point un glucomètre non intrusif et pratique" : Alors tous les membres du conseil d'administration ont besoin d'une explication les convainquant que ce n'est néanmoins pas encore la fin de leur modèle commercial actuel. D'autre part, ces sociétés mènent leurs propres investigations de recherche (en gardant un œil sur leurs études en cours et un autre sur ce qui se passe ailleurs), d'où les perpétuels diaporamas semi-annuels démontrant que la réponse est juste "au coin de la rue". Ces rapports sont remplis d'incompréhensibles graphiques, d'équations mathématiques, et d'explications, difficiles à interpréter. Un chef de direction retraité m'a confié qu'il n'avait jamais compris ce que son groupe de recherche faisait dans le monitoring de la glycémie, mais a toujours refusé de mettre fin au programme, car ils "pourraient bien réussir" (ou quelqu'un d'autre peut-être, et il faut toujours disposer d'une "fenêtre" sur ce qui se passe ailleurs). En tout état de cause, il y a toujours eu "de grands progrès" pour pondre des rapports pour calculer le budget de l'année à venir, mais par contre aucun de sérieux pour décrire des vrais résultats sur les avancées du monitoring.

Une des façons qu'ont les entreprises pour faire face à des problèmes complexes, consiste à embaucher un consultant. Un consultant révérend par Johnson & Johnson, et parachuté à la gestion technique des réunions avec le message subliminal : "Pourquoi ne pouvez-vous pas, braves gens, être inventifs comme lui ?". Le modèle étant Dean Kamen déjà évoqué précédemment. Dean a inventé une des premières pompes à insuline ainsi que le iBot. Le iBot est un fauteuil roulant révolutionnaire avec des capacités d'équilibre permettant de pouvoir monter ou descendre des escaliers, et d'élever ses occupants à hauteur des yeux. (Il s'agissait du précurseur du célèbre, ou tristement célèbre, [Segway](#)). Le développement et la commercialisation (parrainée par J & J) pour les iBot n'étaient pas évidents, mais il y avait beaucoup à redire, en particulier sur sa lenteur à arriver sur le marché, et sur son coût exorbitant.

Probablement suite à une demande de l'entreprise, Dean fut retenu par LifeScan pour évaluer la technologie RGMT à la fin des années 1990 afin d'effectuer une étude comparative pour savoir si LifeScan investissait dans une bonne direction. Il s'est donc rendu avec son jet privé à Albuquerque, a écouté des heures de présentation et a réussi à se faire mesurer sa glycémie (qui était évidemment très proche de la réalité, comme cela arrive le plus souvent avec des personnes non diabétiques). Dean a finalement présenté négativement son évaluation sur la RGMT. Cependant, son message à J & J suggérait qu'il avait beaucoup plus d'idées que InLight quant à la façon de poursuivre les études sur les mesures non-intrusives du glucose, et que si J & J l'embauchait, il promettait des résultats. J & J a refusé son offre, ce qui est probablement une bonne chose pour les deux parties.

En 2003 LifeScan réalisa que InLight était allé très loin dans ses recherches sur la métrologie du glucose dans le proche infrarouge. Cependant, il s'avérait que les résultats

⁴⁸ Un fait qui a probablement permis à InLight d'étendre son financement au dépend de LifeScan : Abandonner LifeScan aurait impliqué un plus grand impact sur la rentabilité de LifeScan que le coût de reconduire sur une année, un programme de recherche.

manquaient de précision, en particulier dans la zone critique des hypoglycémies, et que les investissements nécessaires pour améliorer ce défaut, commençaient à apparaître irréalistes. Étant donné que des résultats similaires commençaient à être évoqués pour la spectroscopie basée sur la dispersion décrite ci-dessous, LifeScan décida d'attendre la percée d'une autre technologie, avant d'investir davantage, et a terminé sa relation avec InLight.

InLight créa une compagnie en 2004, appelée Veralight, avec la charte d'affiner leurs monitoring de glucose via un l'écran. InLight avait déjà engendré en 2001 la société en biométrie Lumidigm, et une autre appelée MolecuLight en 2003 spécialisée dans le dépistage du cancer du col de l'utérus. Plus récemment, InLight fonda la société Luminous Medical pour le monitoring en continu du glucose en soins intensifs. Le reste de InLight se concentre sur l'utilisation de la spectroscopie proche infrarouge pour la mesure⁴⁹ alcoolémique, et garde toujours l'espoir de la mesure non-intrusive du glucose. Le même dispositif est utilisé pour une partie au moins des mesures de dépistage, de l'alcool, et du glucose. L'analyseur reste sans doute un peu trop grand pour un usage quotidien de mesures glycémiques !



Fig 34: 2004 : Prototype alcoolémie et peut-être glucose

4.1.5) Instrumentation Metrics/Sensys

En 1995, LifeScan reçut une visite surprenante : Le doyen John Kaiser, qui a dirigé l'entreprise Boehringer Mannheim spécialisée dans les mesures de glycémie lors de l'ascension de LifeScan au début des années quatre-vingt-dix. Les relations entre les deux sociétés avaient, au mieux, été glaciales. Cependant, il y eut un changement de propriétaire, et John devint un entrepreneur à Biocircuits (plus récemment Aperon) dans la Silicon Vallée, de sorte que lui et le président, Dick Wiesner, de LifeScan pouvaient avoir de meilleures relations⁵⁰. John a amené Steve Malin à utiliser la spectroscopie proche infrarouge⁵¹. Steve Malin est le fondateur de Instrumentation Metrics ; Steve a réalisé un tableau de corrélations, pour la quasi-totalité des analytes de molécules d'intérêt

49 L'alcool (éthanol) est présent chez les personnes en état d'ébriété dans la même gamme de concentration que le glucose. Parce c'est une plus petite molécule, il traverse librement les parois des cellules ce qui permet de le retrouver dans presque tous les tissus de l'organisme. Il dispose d'un pic spectral caractéristique dans le proche infrarouge, et peut donc être mesuré plus précisément que le glucose. Cet appareil a servi de démonstration pour un grand nombre de groupes de recherche dans la mesure du glucose dans l'espoir d'obtenir des résultats plus précis.

50 En 2006, John Kaiser était toujours dans le conseil d'administration de SENSYS.

51 J'avais rencontré Steve plus tôt à Kallestad Diagnostics, le prédécesseur de Sanofi Diagnostics Pasteur / Beckman Instruments de Chaska, juste avant, mon entrée chez LifeScan.

biologique et d'espèces ioniques.

Cette liste de corrélations pouvait être enrichie avec le glucose et la bilirubine. Mais il me semblait presque impossible que quelqu'un puisse obtenir des résultats viables pour le sodium, le potassium et le calcium, qui n'émettent pratiquement aucun signaux dans cette région du proche infrarouge (cela ne signifie pas qu'il y a impossibilité, car une espèce ionique peut avoir un effet sur le spectre de l'eau, dans le quasi-infrarouge⁵²). "ILS" utilisent un interféromètre comme base de leur instrumentation, et IM s'est concentrée sur des systèmes dispersifs qui étalent le spectre dans l'espace (comme un prisme sépare la lumière blanche du soleil sous forme d'arc-en-ciel), puis crée un l'enregistrement du spectre afin de déterminer les concentrations.

IM (devenu SENSYS) a suivi une route similaire à RGMT/ILS pendant de nombreux années : Publication de brevets remarquablement similaires, découvertes, problèmes et solutions identiques, l'ensemble avec un synchronisme remarquable. Si bien, que chaque entreprise soupçonnait l'autre d'être victime d'une "taupe" de la part de l'autre, sans preuve. Chaque entreprise, avec ses propres instruments et modèle d'approche, et plusieurs douzaine de brevets. Mais ces deux entreprises aboutissaient à la même conclusion navrante : Si le capteur (en fait la sonde intégrant la source de lumière et le détecteur connecté à la fibre optique ou système similaire) respecte les conditions suivantes :

1. Il doit être situé exactement au même endroit sur la peau avec exactement la même pression,
2. La peau doit avoir le même degré d'hydratation (et éventuellement la même température),
3. L'étalonnage doit être effectué à intervalles réguliers avec un lecteur conventionnel de référence.

Alors les résultats seront presque cliniquement acceptables, au moins pour des niveaux élevés de glucose.

Avec toutes ces réserves, il est peu probable que l'un ou l'autre lecteur de ces deux entreprises voit le jour comme dispositif de surveillance glycémique à domicile. Et même si ces appareils étaient homologués, il n'en reste pas moins qu'ils resteraient des outils optiques à manipulation très délicate au niveau des pièces et de leur alignement précis impliquant un coût de plusieurs milliers de dollars.

Après une décennie de travail et de prétentions sur la maîtrise de la mesure du glucose, SENSYS est finalement arrivé à la conclusion qu'ils ne maîtrisaient pas grand chose. Dans une déclaration inhabituellement franche, lors d'une récente demande de brevet (20060116562), ils semblent admettre beaucoup de choses :

"[0048] L'élément majeur de l'organisme est l'eau. Une redistribution de l'eau entre les compartiments vasculaires et extravasculaire et les compartiments des intra et extra cellules est observée en réponse à des variations de concentrations de glucose dans les compartiments. L'eau, entre autres analytes, passe entre les compartiments des tissus afin de contrecarrer le déséquilibre osmotique provoqué par la variation en glucose. Ce phénomène de rééquilibrage est conforme à la loi de Fick sur la diffusion. À remarquer que l'eau se diffuse beaucoup plus vite dans le corps que ne le fait le glucose. Par conséquent, une stratégie pour la mesure

52 J'ai envoyé à Steve les meilleurs spectres de tissu que nous puissions produire, en lui demandant de me dire la concentration de chaque analyte dans sa liste. Je n'ai jamais plus entendu parler de lui malgré de multiples appels téléphoniques. Quelques années plus tard, j'ai appris que Steve avait été évincé de son entreprise, et un ancien employé m'a révélé que Steve savait qu'il ne pouvait pas relever le défi, et que tout simplement il avait décidé de ne pas répondre.

indirecte de glucose qui exploite le signal proche infrarouge liée à la redistribution des fluides doit être plutôt une stratégie de conception de protocoles de mesure concernant la corrélation entre le glucose du sang et la distribution des fluides. C'est l'opposé d'une mesure directe du glucose sanguin dans laquelle les signaux du proche infrarouge sont directement liés au glucose et aux fluides ; On obtient alors un résultat global d'où il faut en déduire la concentration du glucose sanguin. (Traduction : Interprétation incertaine). Pour avoir une mesure indirecte fiable du glucose basée sur, d'une part la redistribution des fluides et analytes (autres que le glucose), et d'autre part sur les changements des propriétés optiques des tissus, il faut que les signaux indirects soient largement dus aux informations relatives au changement de la concentration de glucose dans le sang. D'autres variables et sources qui modifient ou changent les signaux indirects qui nous intéressent, doivent être évités ou diminués afin d'assurer une mesure de glucose fiable".

Les sociétés SENSYS et ILS ont brûlé plus de 100 millions de dollars dans leur association financière. L'étonnant est que, réunis, ils ne se sont ni rendus compte de leur record quant aux dépenses astronomiques liées à la métrologie non intrusive de la glycémie dans le proche infrarouge, ni pris en compte les problèmes répétitifs rencontrés dans les deux entreprises. (*Traduction incertaine*).

4.1.6) Biocontrol

Les années 1988 ont vu apparaître une nouvelle société au nom de "Biocontrol", dans la ville de l'Indiana, en Pennsylvanie⁵³. Leur première demande de brevet fut déposée en 1990, pour devenir le brevet 5070874 en 1991⁵⁴. La description est relativement simpliste car il s'agit d'utiliser seulement quelques longueurs d'onde du proche infrarouge et les dérivés du spectre pour éliminer les décalages et les pentes qui perturbent la mesure (voir la description de cette technique au chapitre NIRDiagnositics).

Au fil du temps, Biocontrol a fait beaucoup de tapage sur sa promesse de sortir un analyseur travaillant dans le proche infrarouge le "DiaSensor". Ils ont créé une entité, sous groupe de leur entreprise dénommée Diasense, dont la mission consistait à lever des fonds ... Ils n'existaient que par leurs communiqués de presse, où l'on voyait de multiples points d'exclamation et comment BICO (leur stock symbole) était sur le point de frapper vraiment BIG !!!!!

En Janvier de 1994, ils ont déposé une demande d'homologation 510 (k) à la FDA. Leur produit a été évalué et rejeté : les résultats donnés par leur appareil n'étaient pas assez bons⁵⁵.

Fred Cooper réagit de façon prévisible, en argumentant devant un sous comité que la FDA avait un jugement biaisé, ne comprenait pas sa technologie, qu'il y avait des conflits

53 Aux alentours des années 1988, j'ai parlé avec David Purdy président de l'entreprise, d'une collaboration potentielle, et il semblait être véritablement intéressé par la résolution du problème technique. Par contre il m'a fait comprendre qu'il n'était pas envisagé de travailler avec LifeScan, et qu'ils avaient l'intention de bâtir une société complètement tournée vers la fabrication et la vente du premier analyseur de glucose non intrusif.

54 Ils ont continué à alimenter la presse, et pendant ce temps, j'ai visité leurs installations (en 1992 ou 1993), et j'ai rencontré les responsables du marketing et des ventes Anthony Feola et Glenn Keeling (le directeur Fred Cooper était en déplacement). Ils m'ont montré des graphiques de corrélations. Quand je leur ai demandé combien ils avaient d'employés, la réponse a été : "Cinq pour la recherche et environ 35 dans les relations avec les investisseurs."

55 LifeScan, comme toute autre société dans le monde des affaires, fut avertie que Biocontrôle avait déposé une demande 510 (k) à la FDA. Cette dernière ne disposait pas de spécialistes dans la métrologie du proche infrarouge. Aussi, LifeScan a offert ses compétences à la FDA pour les familiariser avec cette technologie. Nous nous sommes donc réunis avec leur personnel scientifique pour les initier à la complexité de l'extraction des informations de glucose à partir des spectres des signaux émanant des tissus vivants. Un facteur de motivation pour cette réunion est que nous savions bien que Biocontrol ne disposait pas d'un analyseur viable et qu'il fallait que les futurs processus de validations 510 (k) soient irréprochables. (*Traduction approximative*)

d'intérêts entre certains de ses membres et des consultants, et finalement a appelé à un boycott de l'organisme directeur. Ni David Kessler, ni le Congrès, ni la FDA n'ont été impressionnés par sa diatribe.

Lors de la réunion de la FDA pour la deuxième demande d'homologation 510 (k) de Biocontrol, celle-ci produisit avec succès des données cliniques de seulement 8 de ses patients sur 85. Vingt-deux ont été éliminés pour cause de mauvais fonctionnement de la machine, deux ont été éliminés parce que les niveaux de glucose ne variaient pas suffisamment pour calibrer la machine. Parmi les 61 patients restants, 47 ont étalonné avec succès la machine. La société a choisi de suivre 23 d'entre eux pendant 30 jours, et la FDA n'a pas émis d'objections. Les huit succès ont été trouvés dans les panels de ces 23 sujets.

Des supporters (ou peut-être des employés) de la société ont même envoyé des courriels comme celui-ci avec une lettre type à envoyer à la FDA :

BICO noninvasive glucose sensor !!!!!!!!!

*Email Susan ***** PR for BICO : "Susan *****" <*****.**** at compuserve.com>*

Un capteur de glucose non intrusif, permettant une meilleure maîtrise de nos glycémies, est dans le processus d'approbation de la FDA depuis deux ans. Ce processus 510 (k) pour Biocontrol Technology, Inc concerne l'analyseur non intrusif Diasensor 1000. Ce dispositif subira un ensemble de contrôles de la part des membres de la FDA, à 9h00, le 26 Février 1996 à l'hôtel Holiday Inn Gaithersburg bal, 2, avenue Montgomery Village, Gaithersburg, MD. Suite à cette réunion, qui est ouverte au public, la FDA se prononcera sur la demande d'approbation pour commercialiser le BICO. Si vous vous sentez particulièrement concerné, ou une personne de votre entourage, venez exprimer votre opinion quant à cette validation. Si cela vous est absolument impossible, écrivez un courrier à l'adresse suivante, afin de faire vos suggestions :

*Cornelia Rooks
Center for Devices & Radiological Health
Food & Drug Administration
2098 Gaither Road
Rockville, MD 20850*

Je suis diabétique ou aux soins d'un diabétique, et j'ai appris que le capteur de glucose non intrusif (Diasensor 1000) était dans un processus de validation par la FDA le 26 Février 1996. Si cela était possible, j'aimerais assister et exprimer mon soutien à ce type de dispositif. En cas de réponse négative de votre part, je vous demande d'approuver ce capteur de glucose non intrusif afin qu'il soit mis en vente rapidement. Disposer d'un tel appareil serait une grande aide car le diabète nécessite une surveillance glycémique très fréquente. La douleur, les complications du diabète et ces piqûres aux bouts des doigts, ne se comprennent vraiment que si l'on en est atteint soit même ou que l'on soigne un diabétique.

*Cordialement,
NOM :
ADRESSE :*

Dans une lettre ouverte aux actionnaires et les personnes atteintes de diabète, le directeur Fred E. Cooper défendit la position de l'entreprise en mettant en avant ces huit patients qui avaient prouvé l'efficacité et la sécurité de leur capteur :

"... pour les huit patients, ... 263 points de données ont été présentées à la FDA. C'est une moyenne de 32 points par patient. Les entreprises qui sortent des analyseurs basés sur l'extraction d'une goutte de sang par piqure au bout d'un doigt, ne soumettent qu'une moyenne d'un point de données par patient pour leur dispositif à valiser. Cela signifie que 100 points de données présentées sont égaux à 100 patients étudiés. Par conséquent, 263 points de données présentées pour le Diasensor 1000 correspondent à 263 patients -

un nombre respectable". Dans les 10 mois suivant ces tests de validation, Biocontrol s'est retiré, a révisé son système, a refait une demande, puis de nouveau a été victime d'un échec⁵⁶ pour le 510 (k).

Jack Cooper ensuite engagea Nard, un célèbre critique de la corruption dans le gouvernement, (et un des principaux promoteurs de théories sur la conspiration) pour enquêter sur la FDA. Mais à ce moment, ces histoires étaient sorties dans la presse, en particulier la Pittsburgh Post Gazette, qui décrivait le directeur Cooper avec un salaire annuel de 700.000 \$, alors même que la société avait perdu 66 millions de dollars en quelques années. En fait, même les cadres Feola, Keeling et Cooper ont réussi à extirper entre 10 et 20 millions de dollars pendant que l'entreprise allait vers la faillite, avec une perte de plus de 220 millions de dollars correspondant à l'argent des investisseurs. De plus, il s'est avéré que la société avait violé un certain nombre de lois relatives aux valeurs mobilières, et les actionnaires inquiets avaient commencé à déposer des classe-actions, dans l'espoir de récupérer certains de leurs mauvais investissements.

En 1997, il était planifié de fournir des analyseurs Diasensor aux Philippines (qui ont une réglementation bien moins sévère pour les dispositifs médicaux qu'aux États-Unis). Dans la même année, un article de Patricia Sabatini parut dans le Pittsburgh Post Gazette, détaillait des démonstrations truquées, où le dispositif avait été programmé pour afficher des résultats acceptables ; De plus les grilles des résultats pour la FDA avaient été modifiées à l'aide de "blanco" pour supprimer les points trop erronés. En 1998, ils ont annoncé que quatre commandes avaient déjà été reçues, et que deux appareils avaient été livrés !



Fig 35: Le Diasensor

En 1999, la FDA passa une commande d'un Diasensor ("Pour approfondir leurs connaissances sur ce type de dispositifs", ont-ils précisé). La filiale de marketing a pris le nom de Diasensor.com, qui sonne mieux avec le boom des technologies Internet en cours. Fin de l'année 2000, David Purdy, a annoncé sa démission en tant que président, en disant qu'il ne pouvait plus "*être associé à la commercialisation et au développement du Diasensor (R) 2000 NONINVASIVE Glucose Monitor system, dans sa situation actuelle*". Il a reçu 912 000 dollars en indemnité de départ. Toujours en 2000, la société a dû régler un contentieux de 3,45 millions de dollars.

56 À cette époque, j'ai reçu un appel de Glenn Keeling (par ironie du sort, j'ai eu cet appel dans un parking près de l'Université du Nouveau Mexique lors d'une visite chez RGMT), qui m'indiquait que leur système ne fonctionnait que pour les valeurs hautes de la glycémie, et qu'ils étaient intéressés à vendre cette technologie ou l'ensemble de l'entreprise, si le prix était juste. Sur la base de leur manque de réussite, j'ai indiqué que LifeScan n'avait aucun intérêt dans ces acquisitions. Quelques jours plus tard, Biocontrol publia un communiqué de presse indiquant qu'ils étaient "en négociations" avec Johnson & Johnson pour l'achat de leur entreprise et de toutes ses technologies.

Il y eut peu de progrès, à la fois avec la montée des problèmes de la "Securities and Exchange Commission" (SEC) et les classe-actions des actionnaires : En Septembre 2002, Fred Cooper a plaidé coupable et a été reconnu coupable non seulement de ne pas avoir payé certaines contributions, mais aussi de ne pas avoir réglé des centaines de milliers de dollars d'impôts fédéraux. Par contre son salaire des trois dernières années correspondait en moyenne à environ un million de dollars. Les condamnations portaient sur une peine maximale de 13 ans de prison et 1,2 million de dollars en amendes. Toutefois, le 23 décembre 2004, il n'a été condamné qu'à seulement 36 mois de probation, y compris six mois de maison d'arrêt ... Enfin, en Juin 2005, une annonce apparut comme une note de bas de page ; Ce qui est sûrement le dernier état financier de cette entreprise.

(N.B : Cette entreprise ne doit pas être confondue avec Biocontrol Systems, Inc Palo Alto, CA : Celle-ci est une société légitime spécialisée dans la conception des instruments de mesure des mouvements oculaires et du corps).

4.1.7) Futrex—The Dream Beam (Le rayon merveilleux)

Comme évoqué ci-dessus, il y a les méchants, les braves et sincères, et les malchanceux. Bob Rosenthal, qui a fondé Futrex (et au moins une autre entreprise spécialisée dans le proche infrarouge, le "reverse-eponymous Trebor"), semble bien être dans le dernier groupe. Une chronologie des événements des premiers contacts entre LifeScan et Futrex est jointe dans l'annexe A.



Fig 36: Le Dream Beam

Le dispositif que Rosenthal vantait depuis de nombreuses années était un petit ordinateur de poche dans lequel on insérait un doigt. Cet analyseur utilisait un certain nombre de LEDs et des filtres servaient à examiner les tissus à différentes longueurs d'onde dans le proche infrarouge. La chronologie des détails concernant les essais cliniques étaient publiques : On assistait à de nombreuses annonces prématurées, suivies de longs silences lorsque la technologie était réexaminée.

Suite à un placement privé d'actions et à une tentative d'offre publique initiale d'actions, Rosenthal avait ses propres problèmes avec les actionnaires et avec la Securities and Exchange Commission. L'extrait suivant a été publié dans le *Medical Device and Diagnostic Industry Magazine* en Mars 1997 :

"Mais l'espoir de développer un analyseur de glycémie indolore est souvent lié à des histoires comme celles de Futrex Medical Instrumentation, Inc (Gaithersburg, MD). Pendant des années, cette entreprise a présenté ses DreamBeam, une boîte à piles, de la taille d'une télécommande

de télévision, conçue pour fournir une mesure non intrusive du glucose basée sur des rayonnements infrarouge. En septembre dernier, la Securities and Exchange Commission (SEC) a déposé une action en justice au sujet d'une fraude en alléguant que Futrex et son responsable, Robert D. Rosenthal, faisaient de fausses créances à des investisseurs dans le cadre d'un placement de titres de créance évalué à 1,85 million de dollars. La SEC affirme que l'entreprise et Rosenthal ont sciemment trompé les investisseurs, en présentant de fausses conclusions relatives aux études cliniques. Dans le cadre d'une réunion avec les investisseurs, Rosenthal utilisa l'appareil sur lui-même, et proclama que les résultats étaient exacts. Mais, selon la SEC, il aurait soudoyé un employé de Futrex pour trafiquer le DreamBeam.

Rosenthal n'était pas à la disposition de MD & DI, pour les observations finales.

La question a finalement été réglée en 1999 où Rosenthal n'a ni admis ni nié les allégations de la Commission. Il a dû s'acquitter d'une amende civile de 50 000 dollars pour violation de règlements de sécurité.

Du coup, le site Web de Futrex ne contient plus aucune mention de dispositifs de surveillance glycémique, se concentrant plutôt sur une métrologie de la graisse corporelle avec un analyseur travaillant dans le proche infrarouge. Le FDA Consumer Magazine de Janvier-février 2000 a fait la déclaration suivante :

"Les présidents du conseil d'administration d'une société de dispositifs médicaux basée à Gaithersburg, Maryland, ont plaidé coupables début 1999, d'avoir importé et vendu aux hôpitaux et aux cliniques un analyseur de graisse corporelle, avant son approbation par la FDA pour sa commercialisation. Robert Rosenthal, chef de Futrex Inc, a été condamné le 29 avril 1999, par l'US District Judge Deborah K. Chasanow à quatre mois de détention à domicile, 18 mois de probation, une amende 3000 \$, et enfin 200 \$ de taxes. En plus de la peine imposée par le juge Chasanow, Rosenthal a été condamné à verser une amende de 90000 \$ au service des douanes américaines et une amende de 50000 \$ à la US Securities and Exchange Commission (SEC) pour violations des règlements avec ces organismes. [...] Jamais la FDA n'a poursuivi Rosenthal pour son analyseur de glycémie "Dream Beam", parce qu'il n'a jamais essayé de le vendre aux États-Unis".

Rosenthal a répondu à la FDA (On peut lire dans le journal "Newsletter FDA Consumer" du Mai-Juin 2000) :

"Notre société a conçu un nouveau glucomètre non intrusif, mentionné dans le dernier paragraphe de l'article. Il est actuellement en cours d'essais cliniques. Notre conviction est que la FDA a été injuste avec Futrex : Aussi au nom des 16 millions d'Américains diabétiques, nous espérons que la FDA examinera à nouveau nos études cliniques selon leurs mérites scientifiques".

4.1.8) Kromoscopy

Une étrange approche dans ces techniques du proche infrarouge provient de l'esprit prolifique de Myron Block, qui participa au développement des spectromètres interférométriques à leurs débuts. Le Dr Mark Arnold de l'Université de l'Iowa (lui-même un chercheur de longue date dans le monitoring non intrusif du glucose basé sur la spectroscopie proche infrarouge, présente cette technique de la façon suivante :

"La Kromoscopy est une nouvelle procédure métrologique. La lumière blanche traverse l'échantillon à étudier et les rayons transmis sont séparés en quatre canaux. La réponse de chaque canal est définie par la source, le détecteur, et la bande passante du filtre placé devant le détecteur. Chaque élément constituant l'échantillon affiche une réponse unique représentée par un vecteur dans l'espace multidimensionnel défini par les quatre détecteurs de signaux".

Cette approche utilise la superposition des canaux par analogie aux pigments visuels de l'œil (cônes) pour la visualisation des couleurs rouge, verte et bleue. Malheureusement, bien que ce principe fonctionne avec le glucose dans l'eau, il n'y a jamais eu de démonstration convaincante avec les tissus vivants. Cependant, afin de creuser cette idée, LifeScan a acquis l'entreprise Inverness Medical ainsi que certains droits du Dr

Arnold's relatifs à une approche traditionnelle dans le proche infrarouge.

Le site du Dr. Arnold contient le texte suivant, représentatif d'une évaluation honnête exceptionnelle, dans le proche infrarouge :

"Récemment, nous avons réussi à mesurer la glycémie de façon non intrusive sur des sujets humains par une analyse des spectres collectés à travers la langue. Bien que les erreurs de mesure soient encore trop importantes pour des fins cliniques, ces résultats expérimentaux démontrent la faisabilité d'une métrologie non intrusive du glucose".

4.1.9) SugarTrac

En 1997, LifeScan fut contacté par Richard Peters, l'un des principaux responsables de l'entreprise Emerging Technology Systems, Ltd, à Akron, dans l'Ohio. Cette société, rebaptisée LifeTrac Systems, Inc, affiche encore son glucomètre SugarTrac (voir ci-dessous) sur son site Web. Le principe est assez simple : Le système est constitué d'une diode LED unique émettant à 940 nm dans le proche infrarouge (comme les télécommandes de télévision) et d'un photo-détecteur placé sur le lobe de l'oreille. En utilisant une combinaison de la composante pulsatile du débit sanguin et de quelques algorithmes mathématiques, un résultat de glucose pouvait être calculé en une trentaine de secondes seulement.



Fig 37: Le SugarTrac

La présentation d'une liste impressionnante de résultats effectués avec à la fois leur nouvel analyseur et un glucomètre traditionnel fut faite. Les résultats semblaient corrects, et LifeScan a versé un million de dollars pour acquérir les droits de cette idée pendant les trois prochains mois. Après avoir étudié cette technologie⁵⁷, les scientifiques de LifeScan ont relancé des séries de mesures toujours en comparant avec un analyseur classique (sur un échantillon de 50 patients diabétiques). Cependant dans cette procédure les résultats de l'analyseur SugarTrac ont été obtenus en premier lieu et notés puis chaque mesure a été refaite au même moment avec un analyseur conventionnel par une autre équipe indépendante : Les deux équipes ne communiquant pas pendant les mesures. La corrélation entre les deux séries de résultats était de 50 % !

Pour obtenir le financement de LifeScan, les gens de SugarTrac avaient simplement mesuré chaque patient avec l'analyseur de référence d'abord, puis mesuré avec leur appareil jusqu'à ce qu'ils obtiennent à chaque fois une bonne concordance.

⁵⁷ À cette époque, LifeScan avait acquis de nombreuses années d'expérience dans le proche infrarouge via au moins cinq compagnies différentes. Les spécialistes étaient convaincus qu'aucune mesures fiables ne pouvaient être réalisées dans des tissus avec une seule longueur d'onde car même en utilisant des appareils travaillant avec des dizaines de longueurs d'onde différentes, on aboutissait toujours à des échecs. Les responsables financiers avaient été influencés par ces résultats probants et tenaient à poursuivre l'évaluation complète de cette approche avant que d'autres concurrents s'y intéressent ...

4.1.10) Oculir

Cette entreprise, fondée par John Burd, expérimentée dans les moniteurs traditionnels (LXN Corporation) et les capteurs temps réels (DEXCOM), est une hybride des techniques oculaires et infrarouges. Oculir a revendiqué des brevets relatifs à la [conjonctive](#) (qui comprend la partie blanche de l'oeil et l'intérieur de la paupière) ; Mais il semble que la [sclérotique](#) (blanc de l'œil à côté de l'iris) soit la cible privilégiée de cette société. Le temps nous dira si le proche infrarouge (ou l'infrarouge moyen, les deux sont réclamés) seront plus applicables à ce domaine que les tissus du reste du corps.

4.1.11) Autres intervenants

Beaucoup d'autres groupes ont exploré le proche infrarouge mais, à ce jour, aucun n'a rencontré de succès commerciaux ou cliniques. Ce domaine spectral reste encore le plus actif dans la recherche du monitoring de la glycémie.

1) Autres approches

4.2) Mesures transdermiques

4.2.1) Cygnus

Une autre technologie non-invasive, développée à l'Université de Californie, San Francisco ainsi que dans l'entreprise Cygnus Therapeutic Corporation à Redwood City, CA, n'utilise pas du tout la lumière ou ses fréquences infrarouges. L'approche pour la mesure du sucre s'appuie ici sur un dispositif transdermique appelé GlucoWatch. Ce processus, basé sur la iontophorèse inverse, utilise un courant électrique pour extraire les molécules de glucose de l'organisme. À l'origine, cette technologie d'électro-transport fut développée pour diffuser des médicaments à travers les tissus cutanés par l'élargissement des pores. Le moniteur non intrusif de détection comprend un pad appelé "GlucoPad" qui adhère à la peau. Il est en fait mis sur le dos de la GlucoWatch, ce qui permet de mesurer et de lire les niveaux de sucre par un procédé électrochimique. Cygnus envisageait de remplacer ce "GlucoPad" tous les jours : Ainsi cette montre à affichage continu permettait la surveillance de la glycémie. Ce fut le seul appareil largement décrit comme "non intrusif" approuvé par la FDA, mais uniquement pour une utilisation complémentaire à la surveillance conventionnelle du glucose.



Fig 38: Montre Gluowatch

En 2001, les titres médiatiques apparaissaient comme cela : "Washington - Les diabétiques sont dans une science-fiction pour mesurer leur glycémie sans douleur : Jeudi dernier le gouvernement a approuvé un dispositif ressemblant à une montre-bracelet qui utilise de minuscules courants électriques pour évaluer la glycémie". La réalité était un peu différente de ces annonces médiatiques percutantes. Le courant nécessaire pour extraire le glucose de la peau causait des rougeurs et des brûlures (et même parfois des cloques). De plus la précision n'était pas assez bonne pour utiliser cette "montre" de manière fiable, même si une alarme retentissait lors des faibles valeurs de glucose (hypoglycémies). Le produit n'a plus été fabriqué, et la société a fait faillite. Ses actifs ont été vendus pour 10 millions de dollars à Animas, un fabricant de pompe à insuline. Animas avait élaboré son propre système de surveillance (une implantation de capteurs optiques, fonctionnant dans l'infrarouge et qui entouraient un gros vaisseau sanguin) quelques années avant. Animas abandonna ce procédé et fut lui-même racheté par Johnson & Johnson en 2005.

4.3) Rapporteurs sous cutanés

Il existe des molécules sensibles à la concentration de glucose qui changent leurs

couleurs ou leurs fluorescences. Les sociétés ou groupes suivants se sont penchés sur l'utilisation de telles "molécules rapporteuses", implantées sous la peau : Sensor Technologies, Sensors for Medicine and Science ("S4MS"), BioPeak, MiniMed, Glumetrics, Becton-Dickinson, Precisense, Gerard Coté, Motorola et Argose. L'idée semble aussi simple que géniale : Juste un petit tatouage ou une injection mineure d'une substance sous la peau, puis un dispositif de détection associé qui peut évaluer la glycémie via la lumière transmise à travers la peau.

Dans la pratique, les complications sont semblables à celles qui ont entravé les chercheurs qui ont essayé d'insérer à plus ou moins long terme un capteur dans un corps vivant. Le système immunitaire va induire une couche de protéines autour de ce corps étranger lorsque celui-ci n'est pas rejeté. Ainsi des problèmes de mesure du glucose apparaissent à cause de cette réponse immunitaire :

1. L'accès du glucose au capteur est réduit, ce qui augmentera le temps de réponse aux variations de concentration de sucres,
2. Le capteur "voit" moins de glucose et les valeurs de concentrations risquent d'être sous estimées,
3. La quantité de lumière incidente, transmise ou réfléchi sera affectée par cette couche de protéines.

Au fur et à mesure, la précision se dégrade avec l'accumulation de cette couche. (Quelques jours). Ainsi la durée de vie du capteur est limitée. Et lorsqu'un appareil de mesure non intrusif nécessite de fréquentes recalibrations intrusives, ce genre d'appareil perd vite de son intérêt. Une complication supplémentaire est introduite par la variation de réflexion de la peau : Cela nécessite un alignement précis entre le lecteur et la zone de la peau mesurée. Même si l'enthousiasme des débuts d'utilisation d'un tel système pousse à sous-estimer ces inconvénients, il faut bien quand même les prendre en considération dans le cadre de patients utilisant un tel appareil à la maison.

4.4) Fréquences radio et impédance électrique

Sans doute parce que mystérieux et très scientifique, les mesures d'impédances fonction de fréquences radio (ou d'autres gammes de fréquences) était un sujet qui réapparaissait au fil des ans.



Fig 39: Montre Pendragon

Un groupe Suisse, Pendragon, a fait beaucoup de bruit lors de rencontres scientifiques avant de s'écraser en flammes lorsqu'il a été montré que les résultats n'étaient pas reproductibles.

Ensuite, un autre groupe, Calisto Medical, produisit la Glucoband. Cette montre se base sur un phénomène (inconnu des physiciens ? !) de bio-résonance électromagnétique. Le

site Web de Calisto décrit son principe de cette façon :

La Bio-résonance électromagnétique (BEMR TM) est basée sur la détection d'un changement d'impédance électrique du corps humain provoqué par les ondes électromagnétiques du glucose (la signature du glucose).

Trois phénomènes connus sont utilisés dans la Glucoband :

- Chaque solution de glucose a une auto-oscillation moléculaire unique : Cette oscillation de résonance correspond à la signature du glucose,
- Le corps humain est naturellement sujet à la BEMR pour ses molécules le constituant,
- En raison de la BEMR, le corps humain voit son impédance électrique changer.



*Fig 40:
Montre
Glucoband*

Un autre acteur, Glucosense à Boston, MA, utilise les mesures d'impédance (sans doute pas dans le domaine des fréquences radio). Si le système fonctionne, cette société envisage de le miniaturiser sous la forme d'une montre.



Fig 41: Système Glucosense

4.5) Microporation

SpectRx, dont le siège est à Norcross, en Géorgie, a commencé sa vie d'entreprise comme celle de Laser Atlanta, en se fixant sur les mesures non intrusives de glucose pendant au moins une quinzaine d'années. Leur première approche, qui a été autorisée pour un temps par Boehringer Mannheim (Roche), impliquait une mesure de la quantité de réticulation dans le cristallin de l'œil. Ce processus est une conséquence à la fois du vieillissement et du diabète, et les chercheurs de ces deux entreprises ont d'abord pensé que ce phénomène pourrait être suffisamment réversible pour suivre les niveaux de glucose. Malheureusement des études ont montré qu'il était essentiellement irréversible, et en tout cas ne pouvait même pas répondre à des changements glycémiques sur la semaine, alors que dire des variations de quelques minutes⁵⁸.

⁵⁸ SpectRx a développé un dispositif appelé "BiliChek" qui surveille de façon non intrusive la [bilirubine](#) dans la peau, en particulier chez les bébés avec [l'ictère](#). La bilirubine (une substance produite par l'hémoglobine suite à une

Ils se sont fixés sur un prototype qu'ils ont appelé "microporation", et leur site web montre une animation "Flash" sur la manière dont il pourrait fonctionner : un faisceau laser crée des petits trous dans la peau, d'où le liquide interstitiel pourrait être recueilli et analysé via un capteur électrochimique qui afficherait la concentration de glucose. Il est présenté comme un moniteur à affichage continu, mais la nécessité de changer d'endroit pour recréer des trous ne permettait pas une surveillance continue sur un même site longtemps. Dans la pratique, un colorant qui absorbe dans le proche infrarouge, est appliqué sur la peau, et un laser brûle la couche supérieure de la peau⁵⁹. Abbott a investi pour un an ou deux, mais a conclu qu'il ne s'agissait pas d'une approche très pratique.

4.6) Tomographie par cohérence optique

Cette puissante technique d'imagerie, qui permet aux chercheurs de voir au travers de plusieurs millimètres de tissus opaques, est actuellement à l'étude chez GlucoLight à [Bethlehem PA](#), en vertu d'un accord de licence avec l'Université du Texas. Un certain nombre de brevets ont soulevé des espérances avec des descriptions liées à la détermination de la glycémie par cette technique ; Mais jusqu'à présent ces promesses ne se sont pas concrétisées.

4.7) Techniques thermiques

On se souvient qu'OptiScan, faisait varier artificiellement la température des tissus afin de provoquer une variation amplifiée de l'émission du glucose dans l'infrarouge. On trouve aussi bon nombre de dépôts de brevets de la part d'Hitachi (au Japon, avec les inventeurs ayant des noms coréens qui ont des adresses en Allemagne) : Ces brevets évoquent la mesure de la température du bout des doigts, prétendument en raison de la variation de l'activité métabolique de divers niveaux de glucose. Le brevets US 6954661 fait la déclaration suivante :

"La glycémie est mesurée non intrusivement, selon la température. Les valeurs glycémiques mesurées sont corrigées en utilisant la saturation d'oxygène du sang et le volume du flux sanguin. Les valeurs finales tiennent compte de l'influence de certaines substances sur la saturation d'oxygène du sang".

Avec ce type d'approche, les bons résultats sont difficiles à produire au départ, car des mesures correctives sont nécessaires pour éliminer les interférences. Ce genre de comportement bien connu, a déjà été utilisé par un ancien investisseur, vétéran dans le domaine de la glycémie non intrusive, et dont l'approche pouvait être résumée par l'expression "prendre un rouleau compresseur pour enfoncer un clou".

4.8) Spectroscopie d'onde évanescente

4.8.1) VivoMedical

Ce principe est appelé spectroscopie d' "onde évanescente". Lorsque la lumière est réfléchiée entre deux matériaux d'indices de réfraction différents, la lumière pénètre à une profondeur d'environ une demi-longueur d'onde de l'onde incidente (par exemple, dans le vert à 550 [nm](#), les taux de pénétration sont d'environ 275 [nm](#)). Bien que cette approche ait

perturbation fonctionnelle) peut être mesurée à travers la peau en raison de son intense couleur jaune-verte.

⁵⁹ Lorsque j'ai visité leurs laboratoires pour assister à une première démonstration vers 1996, je me souviens de la mince traînée de fumée qui montait de la "microporation". Trois d'entre nous étaient présents, et le test a échoué à produire suffisamment de fluide sur chacun de nous trois.

été tentée à plusieurs reprises, au Japon et ailleurs, l'épaisseur de la peau est trop grande pour permettre à la lumière d'interagir avec le glucose.

L'entreprise Californienne MedOptix (rebaptisée depuis VivoMedical) basée à [Cupertino](#) essaie de surmonter ce problème par la mesure du glucose dans la très fine couche de sueur qui se forme sur la peau avant évaporation. Malheureusement, comme exprimé dans la deuxième loi, il n'y a pas de glucose dans la sueur. Cette société n'a, jusqu'à présent, pas réussi à atteindre ses objectifs.

4.9) Régénération pigmentaire de la rétine

4.9.1) Favioptics⁶⁰

Cette société a été fondée en 1999 par Mark Rice, un anesthésiste en cardiologie. Son idée est basée sur la mesure du taux de régénération des pigments visuels de la rétine. Les observations suivantes ont suscité un approfondissement de cette technique :

Il s'agit de l'acuité visuelle. On a étudié des correspondances de couleurs consécutivement à des flash de lumière brillante destinés à blanchir les pigments de la rétine. On a remarqué que les diabétiques réagissaient plus rapidement et que cette vitesse de recouvrement était variable de semaine en semaine. Un document publié en 1995 par un chercheur nommé Ostroy soutenait que le taux de régénération des pigments visuels dans les yeux excisés de souris dépendait fortement de la quantité de glucose dans la solution perfusée.

Les premiers résultats sont tout aussi prometteurs, et ont permis l'obtention de capitaux via l'association de deux entreprises. Mais au fil du temps les études ont montré que cette relation de régénération des pigments avec la glycémie n'était pas suffisamment précise pour permettre le développement d'un moniteur de glycémie fiable. En 2006, les directeurs ont pris la décision d'interrompre les recherches. Favioptics a restitué l'argent non dépensé. Il n'est pas certain que beaucoup aient eu ce même réflexe.

4.10) Les acteurs hors mesure

Cette section est réservée à des technologies qui dépassent les normes des techniques scientifiques et les comportements.

4.10.1) Solid State Farms

Milton Fuller est un inventeur excentrique qui estimait qu'il serait en mesure de mesurer la glycémie en utilisant "la spectroscopie micro-ondes", essentiellement en appliquant des micro-ondes à des fréquences différentes sur un doigt. Il suffisait alors de mesurer la quantité d'énergie absorbée ou réfléchi. Comme on ne connaît que peu de choses sur les spécificités des interactions entre les molécules condensées dans les tissus et les micro-ondes, ses convictions furent considérées comme viables, faute d'être convaincantes. Des rumeurs ont laissé entendre que ses recherches furent parrainées au niveau d'un million de dollars par Ames (Bayer) en 1986 ou 1987. Milton a continué de nombreuses années, persuadé que ses idées marcheraient. Malheureusement, un de ses chercheurs fut assassiné par une "grande société", alors que la solution était à portée de main, et depuis

⁶⁰ J'ai servi en tant que consultant, puis en tant que CEO et CTO chez Favioptics de 2003 à 2006. Parce que ce mécanisme biochimique dépendait de la concentration du glucose (et parce que la rétine est tellement perfusée par le sang), cette approche fut une des plus prometteuses que je n'avais vue.

cette solution continue de lui⁶¹ échapper.

La société, rebaptisée Pindi Products, a maintenu une activité minimale pendant quelques années après le renommage de sa technologie en "magnétisme radiomoléculaire". Cette technologie fut à un moment donné cédée sous licence à une société appelée Diabetex International Connecticut, mais celle-ci semble ne plus exister.

4.10.2) Visionary Medical Products Corporation

Voici un exemple de pire cauchemar vécu par un président d'entreprise. Un entrepreneur a voyagé par hasard à côté d'un membre du comité directeur de Johnson & Johnson lors d'un vol commercial. Cet entrepreneur l'a convaincu que la mesure non intrusive du glucose était un problème résolu. Ce membre du pouvoir exécutif a donc immédiatement contacté ses collègues du comité directeur pour organiser une réunion entre LifeScan et cet entrepreneur.

Malheureusement, ce dernier n'avait rien de concret à montrer, et fut incapable d'articuler un plan de participation dans le domaine. Il se fit aider d'un "conseiller", un l'homme ayant de vagues liens avec le cinéma d'Hollywood, mais également sans aucune compétences dans le diabète. L'équipe de gestion de LifeScan a écouté poliment, et a informé qu'il n'était pas pensable de financer ou d'investir dans une société sans aucune technologie. Ce "conseiller" a alors rédigé une diatribe à J & J, expliquant que les chefs d'entreprises présents, étaient ignorants, incapables de comprendre les technologies présentées, et impolis vis à vis de sa présentation faite. Heureusement, sa communication était si extrême que J & J a compris l'attitude de refus de LifeScan.

4.10.3) Dr. Shmidt

Malgré une apparence charitable, certains individus ont des motivations qui suscitent des interrogations. Ainsi au début des années 1990, un certain docteur Schmidt en Allemagne, apparaissait sur une publicité proposant un dispositif non intrusif pour la mesure du glucose. Un représentant de ventes locales a visité l'adresse inscrite. il n'a trouvé qu'un sexe-shop, certes avec bon nombre de dispositifs exotiques, mais rien sur la mesure glycémique.

4.10.4) Hemadyne

Un autre individu dénommé Al Snitkof, dont la société Hemadyne située en [White Plains, NY](#), a annoncé, via les groupes de discussions internet sur le diabète, qu'il avait résolu le problème de mesure du glucose. Il donnait même des précisions sur son instrument très bas coût, doté d'une seule diode laser. Plusieurs tentatives pour le rencontrer et discuter de son invention ont éveillé des soupçons. Son dispositif n'a jamais été commercialisé, et son prototype n'a même d'ailleurs jamais existé sous une forme viable.

61 Milton était l'un des premiers chercheurs, avec qui j'ai passé du temps à LifeScan. J'ai trouvé sa personnalité et son travail technique si inhabituels que j'ai exigé que tout nouveau salarié intégrant le groupe de recherche du monitoring non intrusif du glucose, lui rende visite pendant les premières semaines. Le but était de faire comprendre à ces nouveaux chercheurs la réalité des scandaleuses revendications et procédures affectant souvent l'évaluation des techniques non invasives auxquelles ils seront confrontés. En 2006, le site Web Pindi donnait cette description de Milton : "En tant que personne ayant une longue et sage expérience dans les moyens et la propriété intellectuelle de l'entreprise, Milton peut être considéré comme le tuteur ou le capitaine de la technologie. Il a empêché de nombreuses tentatives de vols et de reprises, et il a dirigé et développé avec succès l'entreprise vers son destin en tant que première entreprise mondiale spécialisée dans les technologies non-invasives".

5) Sommaire

La recherche se poursuit dans les laboratoires du monde entier et risque de durer encore longtemps jusqu'à atteindre un haut degré de perfectionnisme⁶². L'association "business" et facteurs émotionnels suscitent un puissant moteur. De plus nous disposons d'une réserve inépuisable de brillants et déterminés chercheurs qui continuent à lutter contre ce défi historique jusqu'à ce que le succès soit enfin atteint⁶³.

Comme dans les tentatives détaillées ici, l'horizon va continuer à être obscurci par de fausses corrélations, des erreurs difficiles à interpréter, l'absence d'évaluations rigoureuses des résultats et les désirs d'interprétation des données. Contrairement au cancer, où des succès partiels ont été atteints, le monitoring non intrusif de la glycémie est toujours à la recherche d'une percée. Espérons que les expérimentations décrites dans ce document, empêcheront la répétition des erreurs du passé ainsi que les annonces prématurées. Espérons également que les futures évaluations seront de plus en plus rationnelles.

En mars 1998 une publication de l'IEEE (Institute of Electrical and Electronic Engineers) dénommée Leos NewsLetter fut consacrée à des techniques glycémiques non intrusives. On pouvait y lire notamment un interview de RW Waynant et VM Chenault appartenant respectivement à l' "Office of Science and Technology" et à l' "Office of Device Evaluation", deux entités incluses dans la "Food and Drug Administration's Center for Devices and Radiological Health". Cet interview faisait les observations suivantes :

"Avec l'amélioration des technologies de diagnostic, la course pour la prochaine génération d'instruments d'évaluation du glucose, sans extraction de sang, indolore et précise, a commencé. Toutefois, de nombreux obstacles demeurent encore avant que ces produits n'atteignent leur stade de commercialisation.

La population des patients (au niveau âges, tailles et origines ethniques) et les conditions environnementales sont très diversifiées. Cela ne fait qu'accentuer les besoins d'étalonner les instruments pour calibrer individuellement chacun de ces dispositifs optiques selon chaque utilisateur.

L'instrumentation actuelle manque encore de spécificité en raison des substantielles interférences chimiques et physiques. Ces appareils utilisent des analyses de régression multivariée qui transforment les signaux optiques en une concentration de glucose. Une grande quantité de données est nécessaire pour établir le modèle de variation du glucose. De plus ce modèle doit prendre en considération la gamme de concentration du glucose, l'environnement et d'autres facteurs impliqués dans l'analyse. Tout d'abord, un instrument doit être conçu pour détecter avec précision la concentration de glucose. La valeur glycémique se doit d'être exacte, condition indispensable pour optimiser la gestion de la maladie.

Bien que des progrès considérables aient été accomplis dans la non-intrusivité des dispositifs glycémiques, il n'en reste pas moins que les fréquents tests intrusifs avec la goutte de sang au bout du

62 La surveillance de la glycémie dans le marché actuel, les différentes formes de diabète, les exigences des différents organismes de réglementation à travers le monde, l'éventail des préférences individuelles des consommateurs, et l'intense concurrence entre les entreprises impliquées, devraient certainement finir par aboutir à plusieurs réussites.

63 Nombre de sociétés existantes ont changé de stratégie, au détriment du monitoring non intrusif, pour s'adapter au marché post-chirurgical ou post-traumatique de la surveillance dans les unités de soins intensifs. Une pratique mise en place depuis de nombreuses années, connue comme le "Protocole de Portland" est définitivement adoptée en 2004. Ce protocole s'appuie sur la constatation que les patients, même non diabétiques, subissent parfois de large fluctuations glycémiques suite aux graves dommages corporels et psychiques liés à leur hospitalisation. Ainsi le retour à une normalité de la glycémie et par voie de conséquences les séjours à l'hôpital, pourraient être réduits, si les patients disposaient d'un monitoring continu du glucose. Les entreprises suivantes : Luminous médicale (dérivées de INLIGHT Solutions), OptiScan, Glumetrics, GLUCON et SONTRA se sont alors spécialisées dans le monitoring intrusif profitant des cathéters insérés dans une veine et changés fréquemment en milieu hospitalier.

doigt fournit toujours la meilleure information".

<http://www.ieee.org/organizations/pubs/newsletters/leos/apr98/contents.htm>

Jim Berg, un porte-parole de MiniMed, un spécialiste dans ce domaine, fut cité dans un article daté de mars 1997 du magazine "*Medical Device and Diagnostic Industry*" :

"Des vies sont concernées et nous ne voulons pas faire croire que cette technologie est à portée de main. C'est en réalité un travail difficile, très délicat et subtil".

Ces constatations demeurent inchangées une décennie plus tard. La complexité du processus de mesure et la difficulté de maintenir et de financer des études sur la bonne voie ont freiné considérablement cet aboutissement que des millions de patients attendent depuis des lustres et dont le besoin devient de plus en plus indispensable.

6) Épilogue

Après mon retour en retraite en 2006, suite à mon travail avec Fovioptics, je continue à aider les entreprises qui désirent poursuivre cette tâche "[sisyphinéenne](#)", avec l'espoir de prévenir la répétition des erreurs passées. Il y a en fait davantage d'entreprises et de technologies que évoquées ici, car certaines sont encore régies par des accords de non divulgation qui ne sont pas encore expirées.

Je me rends compte que cette discussion exhaustive de tout ce qui n'a pas réussi peut entraîner le lecteur au-delà du scepticisme sain et productif, c'est à dire vers un découragement cynique et stérile. En dépit de tous ces échecs (et tout à fait probables, parce que j'ai été proche de beaucoup d'entre eux), je souhaite au plus profond de moi même qu'un jour, quelque part, quelqu'un va trouver la solution à ce défi récalcitrant. Ainsi toutes les personnes atteintes de diabète dans le monde entier auront leur vie transformée.

7) Appendice A

7.1) Chronologie de l'association entre LifeScan et Futrex

La chronologie suivante décrit les événements où LifeScan (indiqué ici par les initiales JLS (En fait JLS correspond aux initiales du nom de l'auteur de ce document)) et Futrex s'associèrent. Les péripéties de ce rapprochement éclairent les coulisses d'une certaine réalité :

- Deux sociétés, sans réelle base de confiance réciproque,
- Mais en même temps, deux personnes ayant un désir mutuel d'accomplir un objectif difficile.

Ces événements décrits ont été enregistrés, et ont été annotés si nécessaire pour permettre aux lecteurs de comprendre le rôle de certains acteurs périphériques.

12/05/1989	Robert "Woody" Johnson (le petit-fils du légendaire général Johnson, le fondateur de Johnson & Johnson, et qui avait un fils diabétique) appelle Bob Rosenthal après avoir appris que ce dernier allait présenter une technologie non intrusive de glucose. Robert "Woody" Johnson appelle ensuite Jim Burke et Ron Gelbman (J & J et le Président de LifeScan Company Group Chairman, respectivement) pour les motiver à s'intéresser à Bob. LifeScan était déjà au courant de cette prise de contact avec Rosenthal et avait déjà délégué un salarié d'une entreprise impliquée avec Lifescan pour assister à la conférence afin d'effectuer un compte rendu.
16/05/1989	JLS appelle Bob pour en apprendre davantage. Bob accepte de signer un accord de confidentialité. Bob avertit JLS qu'il n'attendra pas plus de quatre semaines pour obtenir des propositions d'accords de licence, et que sa société n'est pas à vendre ; Il raconte une charmante histoire sur la manière dont il envisage de devenir le Johnny Carson en deux semaines suite à l'introduction de son appareil de mesure de graisse corporelle à faible coût.
25/05/1989	Bob visite LifeScan avec Steve Gould, son directeur de la zone ouest. Il signe un accord de confidentialité, et présente au conseil d'administration, aux directeurs R & D, et à Cyndy Lakowske (coordonnateur de la recherche en non-intrusivité) son approche. Bob estime que trois ou quatre mois de travail seront nécessaires pour prouver la fiabilité de son idée. Puis il se met à raconter une histoire sur le charme de Passaic dans le New Jersey, et sur l'admiration qu'il porte à l'honnête entreprise Johnson & Johnson. Il finit par philosopher sur la loi de Segal : "Si un homme a une montre, il connaît l'heure. S'il en a deux, il n'est jamais sûr".
26/05/1989	Bob fournit une copie d'un projet d'accord qui avait été déjà jugé acceptable par le conseil d'administration de Futrex. Bob indique qu'il l'a renforcé pour des "Raisons personnelles" et suggère un accord parallèle entre Futrex et LifeScan. Bob diffère son apparition en Johnny Carson, car son mesureur de graisse corporelle n'est pas encore tout à fait prêt pour la vente.
07/06/1989	Steve Gould entreprend des démarches pour que Kett Electric (le propriétaire japonais a 50% de Futrex ; Bob détient l'autre moitié), fabrique les deux célèbres analyseurs de LifeScan le One Touch I et II. Ces fabrications par

	Kett seront complètement dissociées des réflexions sur les analyseurs non intrusifs de glucose avec Rosenthal.
/06/1989	JLS et Gary Root (Le vice Président du conglomérat J & J et dont fait partie LifeScan), visitent Bob à son établissement. Ce dernier décrit, de façon simplifiée, le type d'arrangement qu'il recherche, puis effectue une mesure de graisse sur Gary. Mais Bob ne sait pas (ou n'a pas la motivation) de montrer un appareillage qui pourrait être utilisé pour le glucose. JLS et Gary Root rencontrent le fils de Bob, qui semble avoir quelque responsabilité chez Futrex. De façon anecdotique, Bob décrit la façon dont il s'est procuré tous les compas à pointes sèches qu'il utilise (et les centaines d'autres, qu'il a en stock) lors d'une vente gouvernementale aux enchères, pour 1,25 dollar chacun.
16/06/1989	LifeScan s'engage à envoyer un projet de proposition à Bob dans les délais des quatre semaines imparties. Bob déclare à nouveau qu'il est toujours "très intéressé" pour sceller une entente avec J & J et demande s'il serait possible à LifeScan d'évaluer son protocole clinique. Chacun des deux partis se soumet avec impatience.
20/06/1989	Bob dit à JLS qu'il a une réunion prévue avec un concurrent en Europe (LifeScan suppose que c'est avec Lilly car Bob avait exprimé auparavant ses préoccupations à l'égard d'entreprises allemandes, qui songeraient à remplacer en même temps les entreprises Bayer et Boehringer Mannheim). Cependant il s'engage à ne leur divulguer que le minimum en ce qui concerne ses discussions en cours avec Lifescan.
21/06/1989	LifeScan reçoit le protocole de Bob ; Cyndy Lakowske y propose des améliorations.
28/06/1989	Bob rapporte qu'il préfère encore LifeScan après sa visite en Europe (Midwest). <i>Note du traducteur : J'ai traduit Midwest par le terme Europe, également pour les événements relatifs à la date du 20/06/1989. Comme nous sommes dans les anecdotes vis à vis de la recherche scientifique qui me préoccupe, cela n'a que peu d'importance pour moi.</i>
30/06/1989	Gary Root transmet un projet d'accord à Bob (pas loin des quatre semaines imparties).
05/07/1989	Bob répond à la proposition avec des positions de négociation bien conçues qui diffèrent sensiblement de l'accord initial du plan de LifeScan. L'apparition à la "Johnny Carson" est reportée définitivement.
06/07/1989	M. Yamahira, président de Kett Electric, fait une visite chez LifeScan pour discuter de la fabrication de l'analyseur, signe un accord de confidentialité, et prend connaissance des préliminaires de conception du One Touch II. Il envisage lui aussi un accord de fabrication, mais affirme qu'il préférerait faire à la fois la conception et la fabrication, comme LifeScan procède avec Rosenthal. LifeScan rappelle aux deux (Rosenthal et Futrex) son désir de bien dissocier la fabrication d'un analyseur intrusif de celui qui sera non intrusif.
Du 7 au 24/07/1989	Bob continue les négociations avec JLS via une douzaine d'appels téléphoniques, des révisions, etc, pour enfin arriver à un accord jugé satisfaisant pour les deux parties. (Bon nombre d'appels provenaient des

	cabines téléphoniques situées sur le campus de l'université californienne Chico, où le fils de JLS venait de s'inscrire).
24/07/1989	Bob appelle, puis envoie des fax, pour signaler qu'il s'est heurté à une grave objection face à la proposition d'accord de LifeScan de la part des membres du conseil de Kett. Il propose un face à face, avec ce conseil d'administration, au Japon le 28 Juillet pour résoudre le problème.
01/08/1989	Bob ne va pas au Japon; Le président de l'entreprise Kett est souffrant.
07/08/89	Bob faxe du Japon ses sincères regrets concernant la décision du conseil d'administration de Futrex de choisir une autre approche du monitoring non intrusif de la glycémie. JLS achète un vignoble.
08/08/1989	Bob dit que Futrex a rejeté une proposition japonaise et trois propositions américaines : une association capital-risque, une autre capital-actions (Lilly ?), et enfin LifeScan. Les raisons invoquées sont, qu'en premier ils n'ont pas besoin d'argent maintenant, et que en second il "ne serait pas honnête" d'accepter un financement avant de prouver que la technologie fonctionne. Bob a également été perturbé par un employé blessé dans un accident de plongée.
10/08/1989	Gary Root appelle pour annoncer que le président de Janssen USA (une compagnie de J & J) a loué une maison de vacances d'un cadre de Futrex blessé dans un accident de plongée. Ce blessé l'a informé que LifeScan avait perdu la négociation avec Futrex, et que au contraire la société Lilly a remporté la donne.
12/08/1989	Bob réitère son affirmation selon laquelle aucun accord n'a été trouvé.
/09/1989	Kett rapporte qu'ils ne peuvent pas accepter un prix de 35.00 dollars sur le transfert, des analyseurs One Touch One ou II. La discussion prend fin sans préjudice.
14/09/1989	JLS demande à Bob si "nous avons manqué quelque chose dans les négociations", et de voir s'il n'y avait pas moyen de relancer les discussions. Bob répond à JLS qu'il préfère encore procéder selon sa propre méthode et raconte un charmant conte au sujet d'un gant pour le raisin qu'il a eu l'occasion de tester pour estimer la maturité du raisin ...
15/11/1989	Woody Johnson appelle Bob, donne un peu l'impression que LifeScan s'est rétracté, appelle Gary Root, qui appelle JLS, qui appelle Bob, qui affirme qu'il "n'a jamais dit une telle chose" ! Bob complètera sa prochaine série de tests en Janvier 1990, et JLS devrait alors l'appeler pour structurer un arrangement.
17/01/1990	Bob est "toujours à fond dans son étude et à détecté une anomalie qui à ses yeux ne remet pas le principe en cause". Il demande cependant entre 30 à 45 jours avant d'évoquer à nouveau les "arrangements".
22/02/1990	Les tests techniques de Bob se déroulent correctement, et ce dernier suggère à JLS de le contacter début Mars.
12/03/1990	Bob est sur les problèmes d'étalonnage de son appareil. Il n'est pas prêt pour communiquer, mais se rendra à la réunion d'avril.
26/03/1990	Bob reporte à mai le voyage en Californie.

28/04/1990	Bob annule le voyage, il a besoin "encore de quelques mois".
08/01/1991	Bob est toujours "sur ses propres fonds", et ne discutera sérieusement avec LifeScan que plus tard au printemps.
30/04/1991	Un fonctionnaire de l'American Diabetes Association (ADA) raconte à Dick Wiesner (le président de LifeScan) que Bob a déjà conclu un accord avec un autre fabricant. Bob nie fermement, et dit qu'il ne sait pas d'où émane cette information. Bob suppose que c'est parce qu'il a sollicité l'aide de Ames (Bayer) lors de ses tests. Il est en train d'étudier l'effet de la couleur de la peau, vis à vis de la quantité de graisse, et d'autres variables. Il évoque alors à nouveau, une petite histoire sur un testeur de maturité des melons à l'aide d'un capteur au bout d'une canne qui permettrait à un patron de déterminer facilement la maturité des fruits sans se pencher
14/06/1991	JLS et Keichi Aoyagi (Directeur de recherche au département "non-intrusif" de LifeScan) rendent visite à Bob pour voir si les négociations peuvent commencer. Bob montre un tableau de 800 résultats de corrélations qui semble prometteur, et indique que ses ordinateurs travaillent 24 heures par jour pour arriver à des algorithmes d'étalonnage : Il prendra contact quand il aura réussi.
/09/1991	Bob dit à JLS qu'il est "très proche, mais qu'il poursuit son analyse des données." Et il suggère à JLS de "célébrer Noël ensemble" avec des discussions de fond.
/11/1991	Dick Wiesner visite Bob, et ont un débat courtois. Bob dit que "le seul problème" avec l'accord antérieur, est qu'il n'a pas fourni de garantie de commercialisation de son produit, mais réitère sa proposition de discussion sérieuse en Décembre.
19/12/1991	Bob dit que son conseil d'administration est aujourd'hui en vol, que ses recherches semblent bien se finaliser, qu'il ne dispose d'aucuns moyens pour que son entreprise mette son produit sur le marché, qu'il doit, soit se trouver un partenaire soit vendre le produit en ligne. "Appelez-moi le 2 Janvier".
02/01/1992	"Je ne peux pas parler maintenant, réunion du personnel, rappelez-moi le 6 janvier".
06/01/1992	Bob est encore loin du but, mais sa conclusion se résume à "éviter d'être l'otage d'un environnement hostile". Il a besoin jusqu'à la fin Février de réduire toutes les données. Il a utilisé dans ses derniers tests cliniques ("NIH"), cinq optiques / électroniques, dont les coûts s'inscrivent dans un ratio de 1 à 8 (JLS les estime de 100 à 800 dollars) ; Bob est "absolument convaincu" que l'unité la plus chère va travailler, et que la deuxième plus chère encore semble très prometteuse. Il est convaincu que la précision sera équivalente à l'analyse de la goutte de sang au bout du doigt, mais que chaque analyseur devra être étalonné individuellement par l'insertion d'un doigt quatre fois. Une pièce de son dispositif devra être renouvelée mensuellement. Il "n'a plus de préjugés", et est disposé à écouter les propositions concernant : <ol style="list-style-type: none"> 1. Une offre d'accord, 2. L'acquisition de la ligne de produits, 3. L'acquisition de l'ensemble de l'entreprise. <p>À titre d'exemple de la première, il agira en tant que importateur, mais pas comme revendeur d'un glucomètre, (pour les analyseurs JLS arrivent en</p>

	<p>deuxième position au niveau des prix de vente les plus hauts) ce qui en gros donnerait 390,00 dollars (pour une boîte en quatre couleurs avec le manuel et des "contrôles" hauts et bas). Un renouvelable coûte environ 2 à 3 dollars à la fabrication.</p> <p>Il aurait actuellement en main deux propositions, l'une américaine, l'autre japonaise, dont il ne spécifie pas les noms. Dans l'hypothèse d'un accord avec LifeScan, il inclut les clauses supplémentaires suivantes sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'interdiction d'un verrouillage "lock up", • La commercialisation du produit, • Le contrôle par LifeScan (et donc l'extension) du processus d'approbation de la FDA. <p>Bien qu'il soit théoriquement possible de structurer un arrangement qui exclurait Kett de la fabrication, cela serait difficile dans la pratique. Bob se met alors à évoquer une anecdote, selon son habitude, qui porte sur la façon dont ils lui ont fait payer à l'avance ses prototypes pour ses essais cliniques ...</p> <p>Il ne désire pas pour l'instant solliciter des juristes, mais souhaiterait simplement une proposition de LifeScan afin de la comparer avec celles dont il dispose. Il présentera toutes les propositions qu'il a reçues à son équipe de dirigeants dès la fin du mois de Février.</p>
07/01/1992	LifeScan constitue une équipe sous le nom de code "Eclipse" pour évaluer l'impact et l'opportunité commerciale d'un lecteur continu non intrusif. De nombreux scénarios sont développés, qui montrent tous que ce produit serait un succès commercial.
21/01/1992	JLS et Rick Thompson rendent visite à Bob pour parler de la nomination de Rick dans son nouveau rôle de président. Bob est cordial, mais réservé sur la sélection d'un partenaire. Bob s'aventure à nouveau à raconter une histoire drôle concernant cette fois-ci la comparaison d'un chapitre du livre "Pierres tombales" avec sa tentative infructueuse de revendre l'entreprise Neotec ...
24/01/1992	Bob envoie un fax à JLS disant : "Un incident vient d'avoir lieu et peut impliquer un impact majeur sur certains domaines d'activités de Futrex. Cette société n'a pas l'autorisation de livrer d'autres informations à ce sujet, et ne répondra à aucune communication au moins jusqu'au 15 Février".
27/01/1992	JLS exprime sa préoccupation et la constante volonté de LifeScan de travailler avec lui. Mais JLS ne reçoit pas de réponse.
05/02/1992	Suivant la suggestion de J & J, JLS dicte ses intentions sur une bande audio envoyée au domicile de Bob : LifeScan y exprime son désir d'aider Bob, en le finançant ou en lui fournissant tout soutien dont il aurait besoin.
18/02/1992	Comme suggéré sur la bande, Bob appelle JLS pour expliquer qu'il a un problème de légalité sur lequel il ne peut s'exprimer. Il s'agit d'une question grave, relative au glucose, et qu'il pourrait devoir abandonner. Il a apprécié la cassette audio, mais personne ne peut imaginer ce qui se trame. C'est évident pour lui, que le glucose est mesurable ! Bob raconte alors son charmant conte habituel (partie écrite en italique ci-après) : <i>Il recevait des appels professionnels de Tokyo dans lesquels il était question d'aller s'enivrer avec JLS. Car ce dernier était au même moment au Japon, à Kyoto, dans une âpre négociation depuis un an, avec "Kyoto Dai-ichi", afin</i>

	<i>d'acquérir les droits du Gluocard (premier nom du glucomètre Elite). Mais au final les droits sont allés à l'entreprise Ames/Miles, qui avait su faire du marketing vis à vis des produits "Kyoto Dai-ichi" depuis les années 1970. Ceci démontrait que LifeScan n'avait été qu'une marionnette dans cette course.</i>
10/03/1992	Bob rapporte qu'il a réduit tous ses efforts sur le glucose au minimum en attente de la résolution du "problème" avec son conseil d'administration le vendredi 13.
17/03/1992	JLS appelle Bob pour connaître les résultats de la réunion du conseil d'administration et par la même occasion inviter Bob à dîner lors de sa visite à San Diego pour la conférence de Oak Ridge. Bob décline le dîner et comme toujours indique qu'il a des doutes au sujet de son problème, même s'il est prêt à présenter ses travaux auprès de la FDA, maintenant !
19/03/1992	JLS et Rick ont sollicité des avocats pour effectuer des investigations au sujet de Bob, mais en évitant de lancer toute action juridique officielle : Ils fouillent notamment dans l'ensemble des actions juridiques en cours contre Bob.
20/03/1992	LifeScan, par l'intermédiaire de J & J lance, dans le même ordre d'idées, une deuxième source d'informations concernant les actions en justice impliquant Bob.
23/03/1992	JLS, après avoir reçu une quantité inimaginable d'informations juridiques relatives aux investigations précédentes, propose à Bob une série de scénarios pouvant résoudre ses problèmes. On trouve notamment dans ces propositions : <ol style="list-style-type: none"> 1. L'acquisition de Futrex, 2. L'acquisition de la ligne de produits, 3. Agir en tant que distributeur pour lui, si aucune autre solutions ne convient.
09/04/1992	Bob présente ses derniers résultats à la Conférence d'Oak Ridge à San Diego. Tous les représentants industriels de ce domaine sont ici autour de Bob, comme des papillons de nuit autour d'une flamme. Bob annonce qu'il va commencer à expédier un alcootest NIR (infrarouge) dès juillet. Également à l'ordre du jour on trouve un groupe du Sandia National Laboratory, de l'Université du Nouveau Mexique, y compris Ries Robinson, qui présentent leurs dernières données et qui expriment leur désaccord avec Bob au sujet de l'analyse des données techniques.
20/04/1992	En réponse à des pressions de JLS, Bob commence enfin à livrer quelques informations à LifeScan sur ce problème qu'il évoque depuis longtemps. Bob explique qu'en 1983, il a délégué l'utilisation de son idée, pour des mesures sur des animaux vivants, porcs, bovins et chevaux, à une petite entreprise, en échange d'un stock d'intérêts qu'il leur a finalement revendu. Mais cette entreprise fut vendue, et l'acquéreur a subi également le même sort peu de temps après. Maintenant Bob ne décrit cette division que comme faisant partie d'une très grande " <u>Entreprise</u> " de "médicaments". En fait, continue Bob, cette " <u>Entreprise</u> " a soudain réalisé que l'animal était mentionné dans ses statuts, et a fait alors un appel amical à Bob pour lui proposer une affaire. Ils lui ont expliqué, de façon très philosophique que les humains pouvaient aussi être considérés comme des animaux, et donc qu'ils possédaient les droits à des mesures sur des humains. Ils ont envoyé une

	<p>proposition sur la manière dont ils pourraient travailler de concert avec Bob en étant prêts à faire des concessions importantes. L' "<u>Entreprise</u>" était représentée par Cravath, Swain & Moore. Cela fit très peur à Bob suite au souvenir de la catastrophe survenue plus tôt avec le couple Neotec / IBM.</p> <p>Bob embaucha Arnold & Porter pour lui donner un avis juridique au sujet de ses droits et l'issue probable d'une action en justice ...</p>
24/04/1992	<p>JLS appelle Bob au sujet de ce problème où Bob ne voulait pas révéler quelle était cette autre "<u>Entreprise</u>", et lui suggère ceci : Pourquoi les juristes ne pourraient-ils pas avoir un entretien confidentiel sur ce problème ? Bob répondit négativement : "Pas maintenant". Il décrivit alors les relations tendues entre les propriétaires de Futrex, suite aux propositions de rachat, et cette situation qui ne sera pas résolue avant des semaines, voire des mois.</p>
25/04/1992	<p>LifeScan commence à élaborer une stratégie pour identifier l' "<u>Entreprise</u>" avec des moyens légaux, y compris le recrutement d'un détective par J & J.</p>
?/04/1992	<p>Bob indique à JLS, qu'il a envoyé son fils en Suisse pour concéder à l' "<u>Entreprise</u>" une licence, sous réserve de l'obtention d'une approbation 510 (k) de la part de la FDA.</p>
14/05/1992	<p>Le détective découvre une action civile contre Bob par Optec. Bob avait autorisé cette société à distribuer un appareil de mesure, de la teneur en matières grasses des hamburgers, utilisable directement sur les points de vente. Apparemment, cet analyseur n'avait jamais bien fonctionné, et Optec avait perdu l'argent qu'il avait avancé à Bob pour la développer. Optec essaie de récupérer des dommages et intérêts par le biais de plusieurs chefs d'accusation contre Bob, y compris le "racket". Les dates correspondent au 24 Janvier, et LifeScan pense au départ que l' "<u>Entreprise</u>" est à l'origine de cette poursuite.</p>
18/05/1992	<p>LifeScan envisage brièvement d'acheter le procès d'Optec pour effectuer une réclamation qui tienne la route contre le tourmenteur de Bob. Mais LifeScan y renonce après la considération de l'inconvénient d'une mauvaise publicité vis à vis de ses relations avec Bob. Finalement Bob confirme dans un conversation avec JLS que ce "problème" n'était pas lié à Optec.</p>
20/05/1992	<p>Selon une recherche plus fouillée des actions en justice impliquant Bob, JLS apprend que, peu après la création et la production dans le NIR d'instruments Trebor pour l'analyse des graines, Bob fut poursuivi par Pacific Scientific ("PacSci"), qui avait acquis les actifs de Neotec suite au départ de Bob. "PacSci" a en effet estimé que ses instruments étaient fondés sur une technologie développée par Bob pendant que celui-ci était employé par Neotec. Bob avait alors contre-poursuivi en justice, revendiquant l'espionnage industriel et d'autres charges.</p> <p>Pacific Scientific plus tard a vendu tous ses intérêts dans l'instrumentation NIR, y compris la plupart des actifs de Neotec, au conglomerat suédois, Perstorpp.</p> <p>Un autre détective découvre, en épluchant l'achat de Neotec par PacSci puis par Perstorpp, que les droits au travail effectués par Bob sous son contrat avec Neotec, n'avaient pas été transférés, et restaient donc à Pacific Scientific, parce que le contrat de travail n'avait pas été un bien figurant dans</p>

	<p>la vente. PacSci était représenté par le cabinet de Paul et Hastings & Janowsky, à la fois dans le procès contre Trebor et dans la vente des actifs NIR.</p> <p>L'avocat impliqué se souvient de Bob, mais sans plus. Si Bob avait violé son contrat de travail en omettant une découverte faite alors qu'il travaillait en tant que président, alors Neotec aurait un droit d'antériorité suite à la vente à PacSci mais pas dans la vente à Perstorpp. Si LifeScan possédait ces droits, il serait au moins dans une position de négociation pour les discussions avec "l'autre société" .</p>
/06/1992	LifeScan pense à une prise d'option pour le reste des droits de PacSci et du contrat de travail de Bob. PacSci veut 100.000 dollars, plus les frais juridiques à l'avance, pour permettre l'examen de la procédure. Ils demandent en plus 150,000 dollars pour exercer l'option si des informations utiles étaient trouvées dans les rapports légaux.
15/10/1992	LifeScan et PacSci signent une option et achètent l'accord qui permet l'accès à LifeScan de tous les rapports non-confidentiels du procès et du contre-procès.
19/10/1992	JLS, un enquêteur et un procureur de J & J se rassemblent au siège social NYC du cabinet d'avocats de Paul Hastings afin d'examiner 34 boîtes d'archives. Chaque partie sait que Bob a eu des négociations avec Perstorpp avant son départ de Neotec, mais aucune preuve n'est écrite. Dans les 5 jours suivant son départ de Neotec, Bob a fondé Trebor et a formé une alliance avec Perstorpp pour le développement, entre autres, des produits de surveillance de la glycémie dans le NIR. Même s'il serait possible de déduire quelque filouterie significative de Bob, il n'y a aucune preuve directe démontrant une violation de son contrat de travail avec Neotec. Donc aucune réclamation n'est recevable de la part de PacSci visant à montrer que ces derniers seraient propriétaires de l'invention relative aux mesures dans le NIR de Bob ; Par conséquent LifeScan ne peut pas l'acheter et l'utiliser contre une "autre entreprise". JLS signe un accord pour devenir vigneron dans une nouvelle petite cave à El Dorado County .
20/10/1992	Paul Hastings va examiner la proposition d'avoir LifeScan comme client à protéger juridiquement pour les futures transactions avec Bob. Ceci implique la recherche d'éventuels conflits avec d'autres clients.
15/11/1992	Paul Hastings essaye de facturer LifeScan pour 25,000 dollars afin de faire des recherches sur des conflits potentiels. LifeScan refuse de payer la facture.
/12/1992	Bob révèle à JLS qu'il a un diabète de type 2, et que son analyseur peut-être testé en utilisant un "2JDTT" (Test de tolérance par l'ingestion de deux beignets).
/06/1993	Le fils de JLS vient d'obtenir son diplôme de L'Université de Chico State.
/10/1993	Reconnaissance d'un brevet dont les co-inventeurs sont deux salariés d'Eli Lilly, mais cette invention utilise les consommables de Bob. Chaque consommable se place sur un doigt Quand on insiste un peu, Bob reconnaît à contrecœur que Lilly est l' " <i>Entreprise</i> ", et demande instamment à JLS de l'appeler après le premier de l'an pour une "super nouvelle". JLS révèle à Bob que désormais LifeScan finance le programme de recherche du monitoring

	non intrusif de la glycémie, à Rio Grande Medical Technologies (Le personnel de Sandia).
/03/1997	JLS ouvre sa propre cave.
/06/1998	JLS part en retraite de LifeScan.
Automne 1008	JLS reçoit une lettre de Bob le félicitant de sa retraite, et exprime le désir de visiter son vignoble lors de sa prochaine mission en Californie.

8) Appendice B

8.1) Déceptions et mensonges

8.1.1) L'Histoire par Mark Twain

Quand j'étais enfant, mon oncle et ses grands garçons chassaient. Fred le plus jeune, et moi avions chacun un fusil correctement adapté à notre taille et notre force, guère plus lourd qu'un balai. Nous les portions pas plus d'une demi-heure consécutive. Je n'ai jamais été en mesure de toucher quoi que ce soit avec mon fusil, mais j'aimais essayer. Fred et moi chassions le petit gibier à plumes, les autres chassaient le cerf, l'écureuil, les dindes sauvages ... Mon oncle et ses grands garçons avaient une très bonne technique. Ils tuaient des faucons et des oies sauvages, ce qui volait, sans jamais blesser ou tuer les écureuils, se contentant de simplement les étourdir. Lorsque les chiens débusquaient un écureuil dans un arbre, celui-ci galopait tout en haut et s'aplatissait sur une branche dans l'espoir de passer inaperçu. Vous pouviez apercevoir ces petites oreilles dressées. Vous ne pouviez pas voir son nez, mais vous saviez où il était. Le chasseur, n'avait plus qu'à viser la branche, ce qui provoquait la chute de l'animal, qui se retrouvait sur le sol, inconscient, mais non blessé. Le chien lui donnait alors une secousse qui suffisait à tuer l'animal. Parfois, lorsque la distance était trop grande et que le vent augmentait l'imprécision du tire, le chien devait faire selon la guise du chasseur vexé par sa maladresse, en ne mettant pas l'animal dans sa besace.

Dans les premières lueurs de l'aube, les majestueuses dindes sauvages se rassemblent prêtes à répondre à des invitations d'autres congénères randonneurs de leur race. Le chasseur s'est dissimulé et imite l'appel de la dinde en soufflant de l'air par le tibia d'une dinde qui avait précédemment répondu à un appel factice de ce type et avait vécu tout juste assez longtemps pour le regretter.

Il n'y a rien de plus parfait qu'un os de dinde pour imiter leurs cris. Une autre trahison de la Nature, en quelque sorte. Et il y a bien d'autres exemples : La moitié du temps, la Nature ne sait pas choisir, trahir son enfant ou le protéger. Dans le cas de la dinde c'est clair : La Nature fournit un os pour une tromperie mortelle mais offre aussi le moyen de se sortir de ce piège : Quand une mère dinde répond à une invitation et constate qu'elle a fait une erreur grave dans l'acceptation de l'invitation, elle fait comme la mère perdrix : Elle se souvient de l'échec et va s'éloigner, feignant d'être très boiteuse ; Et en même temps elle dit à ses enfants cachés , "Ne vous exposez pas ; je serai de retour aussitôt que j'aurai obtenu par la séduction de cet escroc minable son départ hors du pays".

Quand une personne est ignorante et confiante, ce dispositif immoral peut avoir des résultats fatigants. J'ai suivi une dinde apparemment boiteuse sur une partie considérable des Etats-Unis un matin, parce que j'ai cru en elle et ne pouvais pas penser qu'elle tromperait un simple garçon qui avait confiance en elle et la considérait honnête. J'avais le fusil de chasse à un coup, mais mon idée était de l'attraper vivante. J'arrivais souvent assez prêt, seulement quelques centimètres, pour me ruer dessus ; J'ai suivi et j'ai suivi encore, brossant la poussière et reprenant inlassablement le voyage confiant et patient pour me convaincre que je pourrais faire mieux la prochaine fois. Un peu plus découragé après chaque ruée, j'ai jugé que j'étais sûr de gagner la compétition car ce n'était purement qu'une question de puissance vu que la dinde était boiteuse.

Dans le cours de l'après midi, j'ai ressenti quelque fatigue : Au bout du compte je n'avais rien, absolument rien.

Plus d'une fois, suite à ces moments de fatigue, j'ai abandonné l'idée de la capturer vivante, pour la tirer à bout portant, mais je ne l'ai jamais fait ...

Je ne l'ai jamais capturée non plus. Lorsqu'elle s'est sentie las de ce jeu, elle s'est levée, à porté de ma main, pour s'étendre sur la plus haute branche d'un grand arbre, étonnée de me voir.

J'avais honte, j'avais perdu. Et alors que j'étais en errance dans les bois, chassant pour moi-même, j'ai trouvé une cabane abandonnée et j'ai dégusté un des meilleurs repas de ma vie. Un jardin parsemé de mauvaise herbe était plein de tomates mûres que j'ai mangées voracement, sans les avoir jamais aimées auparavant. Je n'ai depuis jamais rien goûté d'aussi délicieux que ces tomates au point de commettre des excès, et ne pas goûter autre chose la moitié de ma vie. Je continue à en manger aujourd'hui, mais je n'aime plus leur apparence. Je suppose que nous avons tous connu un excès à un moment de notre vie. Une fois, j'ai ingurgité une grosse quantité de sardines, n'ayant rien d'autre sous la main : Depuis j'ai toujours été en mesure de me débrouiller sans sardines.

9) Indexe

10) Au sujet de l'auteur

John L. Smith est titulaire d'un doctorat en chimie analytique et a été impliqué dans la conception et le développement d'instruments pour faire des mesures chimiques à partir des années 1960.

Avant de s'impliquer dans la chimie clinique d'instruments, en 1978, il a passé quatre années en tant que chimiste analytique avec Union Carbide puis cinq années en tant que gestionnaire de produits de développement à Princeton Applied Research Corporation (qui fait maintenant partie de EG & G) pour concevoir des instruments électrochimiques.

Il a aussi enseigné la chimie à l'université de San Jose State de 1991 à 1997 comme professeur adjoint, et a fait des mesures non intrusives du glucose, le sujet d'un cours de chimie analytique avancée.

Il vit aux pieds de la Sierra Nevada au Nord de la Californie, où il exploite deux petites caves et cultive vingt-quatre hectares de vignes.

Il a participé à l'évaluation de plus d'une centaine de technologies destinées à faire des mesures de glycémie non intrusives et continue à donner des conseils aux entreprises travaillant dans ce domaine.