

Synthèse de ce document et de sa traduction

Table des matières

1) Introduction.....	1
1) Distinction entre analyseur intrusifs et non intrusifs.....	2
2) Mauvaise méthodologie de travail.....	2
3) Définition de la spectroscopie.....	2
4) Spectroscopies infrarouges : Difficultés de principe.....	2
4.1) Généralités.....	2
4.2) L'eau.....	3
4.3) Région moyen infrarouge.....	3
4.4) Région proche infrarouge.....	3
4.4.1) Diffraction par changement d'indice de réfraction.....	4
4.4.2) La rétine.....	5
Rotation optique et polarimétrie.....	5
5) Mesures, tests et lois.....	5
5.1) Mesures.....	5
5.2) Tests.....	6
5.2.1) Test1.....	6
5.2.2) Test2.....	6
5.2.3) Test 3.....	7
5.3) Lois.....	7
5.3.1) Première loi.....	7
5.3.2) Deuxième loi.....	7
5.3.3) Troisième loi.....	7
6) Quelques technologies à l'étude ou décevantes.....	7
7) Mauvaise nouvelle ?.....	8

Remarques : Ce document est appelé par le document maître :

<http://www.guyderennes.fr/diabet/DiabetEtAnalyseurs.pdf>

1) Introduction

L'immense taille du marché de la lecture de glycémie est estimée dans le monde entier à plus de **six milliards de dollars** en 2007.

Ce document est un historique de l'échec de plus de trente cinq années de recherches aux US concernant l'analyse de glycémie en général et particulièrement le monitoring continu non intrusif. On ne parle ici que des États-Unis, mais dans le reste du monde peut-on sérieusement parler de recherches sur l'analyse continue de la glycémie ?

Ce livre peut être divisé en trois parties :

1. Le business de la glycémie et ses côtés (relations humaines, acquisitions-ventes-problèmes financiers des entreprises impliquées, brevets, procédures US d'homologation d'un nouveau lecteur, ...),
2. Les difficultés liées aux mesures, aux tests et aux erreurs induites,
3. La partie technico-scientifique.

Je ne résume ici, brièvement que les points 2 et 3.

1) Distinction entre analyseur intrusifs et non intrusifs.

Les analyseurs utilisés actuellement nécessitent une goutte de sang : ils sont intrusifs et ne donnent à chaque fois qu'une seule mesure dont la valeur et l'interprétation thérapeutique ne sont valides que quelques minutes.

D'autre part, il faut bien distinguer mesures en continu et systèmes de surveillances "épisodiques" ou "intermittents" telles que Abbott (THERASENSE), Medtronic (à l'origine MiniMed) et DEXCOM où le capteur est implanté dans la peau. Ces capteurs implantables sont rapidement enrobés d'une couche de protéines même s'ils utilisent des matériaux bio-compatibles. Au bout de trois à cinq jours la réponse du détecteur sera altérée. De plus ces analyseurs sont affectés de périodes de temps à résultats non fiables, habituellement appelés "décrocheurs" qui génèrent des fausses alarmes d'hypoglycémie.

La suite du document ne parlera que d'analyseur non intrusif. La part de marché mondiale ne pourrait que s'accroître si toutes les personnes concernées disposaient d'un lecteur non-intrusif. Ce type de surveillance est considéré comme le "Saint Graal" d'un dispositif médical préventif, depuis de nombreuses années.

2) Mauvaise méthodologie de travail

Les échecs ne sont jamais publiés car les sociétés concernées n'aiment pas en parler, de plus la même technologie peut être décrite par d'autres personnes avec une terminologie différente et sonner comme une approche totalement nouvelle, ce qui complique la classification des technologies utilisées. En tout état de cause, il y a toujours eu "de grands progrès" pour pondre des rapports sur les calculs du budget de l'année à venir, mais par contre jamais rien de sérieux pour décrire des vrais résultats sur les avancées du monitoring.

3) Définition de la spectroscopie

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).

4) Spectroscopies infrarouges : Difficultés de principe

4.1) Généralités

Parce que le signal lié au glucose est très faible, les chercheurs ont dû faire appel à des techniques mathématiques sophistiquées regroupées dans le mot "algorithmes" où l'on essaie de soustraire sans grand succès les multiples effets parasites perturbateurs.

Les tissus vivants sont malheureusement très 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. Il y a aussi 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.

Les caractéristiques du glucose 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 la distinguer. 100 ml de sang ne contiennent que 100 mg de glucose soit 100mg/dl et dans les hypoglycémies la quantité de glucose est encore plus faible.

Tous les composés qui résultent du métabolisme normal du glucose sont similaires, comme bon nombre des intermédiaires résultant des réactions biochimiques. 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.

4.2) L'eau

L'élément majeur de l'organisme est l'eau. Une redistribution de l'eau entre les compartiments vasculaires et extra-vasculaire 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 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.

4.3) Région moyen infrarouge

Cette région est très sensible et contient beaucoup d'informations extrêmement précises sur la structure des composés chimiques, mais la pénétration de cette gamme de fréquences est très faible à cause de l'absorption de l'eau constituant l'essentiel des tissus vivants.

4.4) Région proche infrarouge

Dans cette région, où ces ondes peuvent pénétrer les tissus un peu plus profondément, ces fréquences ne révèlent la structure des éléments à analyser que comme des ombres et leurs fantomatiques. En fait cette vision n'est réalisée que par des "combinaisons d'harmoniques" des ondes incidentes, et leurs intensités sont fortement réduites, bien inférieures à celles visibles dans l'infrarouge moyen. 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. À noter qu'il y a une grande dépendance vis à vis de la température dans ces fréquences.

La spectroscopie se réalise essentiellement par l'exploitation de deux phénomènes physiques différents mis en valeur par deux catégories 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. Les résultats finaux ne montrent guère de différences.

Les systèmes dispersifs étalent le spectre dans l'espace (comme un prisme sépare la lumière blanche du soleil sous forme d'arc-en-ciel). On crée ensuite un enregistrement du spectre afin de déterminer les concentrations.

Mais ces deux entreprises (RGM et SENSYS) travaillant sur ces deux types de spectroscopies, 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 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.

Les sociétés SENSYS et ILS ont brûlé plus de 100 millions de dollars dans leur association financière. L'étonnant est que, réunies, elles 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.

Région en dessous de 700 nm

Cette région ne contient presque pas d'informations sur le glucose, et peut être éliminée de la recherche du glucose, à moins qu'un composé de couleur n'ait été produit par une réaction chimique.

Domaine ultraviolet

Ce domaine en-dessous de 400 nm est encore plus impénétrable.

4.4.1) Diffraction par changement d'indice de réfraction

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.

"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. 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.

4.4.2) La rétine

Rotation optique et polarimétrie

La zone la plus sollicitée pour la mesure du glucose avec cette technique, se situe dans la chambre antérieure de l'oeil (l'espace entre la cornée et l'iris). 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 d'un délai de 45 minutes à une l'heure entre une mesure du glucose dans le sang et une lecture valable du glucose dans la chambre antérieure.

Lentilles de contact : 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). Plusieurs brevets ont été publiés, mais aucun prototype à ce jour.

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. D'abord, seul un très faible pourcentage de lumière est réfléchi par la rétine ou ses vaisseaux (on pourrait 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, mais les multiples réflexions, réfractions de la lumière à l'intérieur de l'œil compliquent considérablement toute mesure. 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.

5) Mesures, tests et lois

Pourquoi nombre de chercheurs se fourvoient-ils ? Il y a deux raisons à cela : la première est scientifique et la seconde plutôt liée à la personnalité et la foi. Nous ne résumons que la partie scientifique.

5.1) Mesures

Il faut :

- Faire très attention à l'estimation des corrélations
 - Les erreurs peuvent provenir de l'analyseur de référence : Ces soit disantes mesures de référence peuvent être entachées par divers médicaments et autres composants mélangés au sang. Il faut utiliser des analyseurs certifiés de type YSI .
 - D'autres part, il faut faire très attention au "nuage de points" et à l'utilisation

du coefficient de corrélation de Pearson, R, qui exprime le degré de concordance entre les points. 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.

- Lors d'un stress de type OGTT, 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. L'auteur a appelé ce phénomène "Première loi".
- La grille de Clarke permet de visualiser la fiabilité statistique d'une mesure donnée par un analyseur. Chez un diabétique la glycémie varie continuellement et parfois très rapidement. Il y a lieu de ne pas faire d'erreur sur le concept hyper ou hypo. Gare à l'inclinaison optimiste de ce type de grille sur un ensemble de données. Le document montre sur un exemple qu'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. Il est cependant conseillé d'utiliser cette grille.

5.2) Tests

Bien choisir le test. Le test oral de tolérance au glucose (OGTT) est une méthode simple et peu coûteuse pour tester un nouvel analyseur non invasif.

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, découverts pendant ces années de recherche :

5.2.1) 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.

5.2.2) 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.

5.2.3) Test 3

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

5.3) Lois

5.3.1) Première loi

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

Toutes les fonctions liées au métabolisme ou à l'ensemble du système endocrinien sont perturbées par le test de tolérance au glucose, ce qui implique qu'il y aura bon nombre de corrélations.

5.3.2) Deuxième loi

La nature interdit au glucose de traverser une membrane cellulaire. Toute violation de cette loi déclenche des mécanismes de défense (rougeurs, enflures, inflammations, formation de cloques), qui modifient la concentration locale de glucose et augmentent l'incertitude de la mesure.

Cygnus (avec sa montre GlucoWatch) qui utilise la [iontophorèse](#) inverse en a fait l'amère expérience.

5.3.3) Troisième loi

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 "prédictifs". Dans les tests prédictifs, après les procédures d'étalonnage¹, 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".

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

Le calibrage individualisé de l'analyseur en test doit être fait auparavant avec un analyseur de référence. Ensuite, les seules valeurs à considérer sont les valeurs horodatées émanant du système en test. Il ne faut jamais faire les "mesures" des points en même temps que le "calibrage".

6) Quelques technologies à l'étude ou décevantes

Voir [traduction complète](#) du document original.

- Kromoscopy
- SugarTrac

¹ 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.

- Oculir : Société travaillant dans l'infrarouge avec des techniques oculaires et qui utilise des rapporteurs sous cutanés. Ce sont des "Molécules rapporteuses", implantées sous la peau, sensibles à la concentration de glucose en changeant leurs couleurs ou leurs fluorescences. Le système immunitaire va induire malheureusement une couche de protéines autour de ces corps étrangers.
- Impédance électrique
- Microporation : Surveillance de façon non intrusive de la [bilirubine](#) dans la peau ...
- Tomographie par cohérence optique : Puissante technique d'imagerie
- Techniques thermiques
- 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
- Régénération pigmentaire de la rétine : Idée basée sur la mesure du taux de régénération des pigments visuels de la rétine
- Spectroscopie dans le domaine des micro-ondes

7) Mauvaise nouvelle ?

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. 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 doigt fournit toujours la meilleure information en 2007/2008".