HAL
open science

Stabilité glycémique en situation perturbée et adaptation thérapeutique

Farida Benmakrouha, Mikhail V. Foursov, Christiane Hespel, Jean-Pierre Hespel

To cite this version:

Farida Benmakrouha, Mikhail V. Foursov, Christiane Hespel, Jean-Pierre Hespel. Stabilité glycémique en situation perturbée et adaptation thérapeutique. Infusystèmes, 2012, 29 (2), pp.15-18. hal-00783082

HAL Id: hal-00783082

https://hal.science/hal-00783082v1

Submitted on 31 Jan 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Stabilité glycémique en situation perturbée et adaptation thérapeutique

Farida Benmakrouha[1], Mikhail V. Foursov[2], Christiane Hespel[1], Jean-Pierre Hespel[3]
1 IRISA/INSA de Rennes, 20, avenue des Buttes de Coësmes, CS 14315, 35043 Rennes Cedex, France
2 IRISA/Université de Rennes-1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France
3 CHU de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France

Résumé : Dans de précédents travaux, nous avons fourni un modèle du comportement “débit d'insuline/glycémie” du patient diabétique et une régulation de sa glycémie.

Ce modèle comportemental est un modèle bilinéaire. Son acquisition consiste à identifier de 3 à 7 paramètres grâce aux données corrélées “débit de perfusion insulinique/glycémie” dont on dispose.

Sur les tests initiaux, ce modèle de précision quadratique, présente en moyenne une erreur de 15% sur un intervalle de 15 minutes. Le problème posé est de savoir si ce modèle permet non seulement la prédiction sur les 15 minutes suivantes mais permet en plus de prévoir que le patient entre dans une période d'équilibre stable ou instable de sa glycémie. Il serait alors possible, à l'arrivée d'une perturbation (repas, activité physique, stress) de piloter au plus près les variations de distribution d'insuline, par une adaptation automatique du modèle de correction à la situation nouvelle détectée. En particulier, si l'équilibre est stable, la prédiction sera en principe valable sur un intervalle de temps plus long alors que si l'équilibre est instable, il y aura lieu de diminuer l'intervalle de temps.

Partant de ce même modèle, nous proposons ici d'étudier sa stabilité Entrée-Bornée-Sortie-Bornée (EBSB) ce qui signifie en clair que pour une entrée (débit d'insuline) de faible amplitude dans le temps, la sortie (glycémie) a cette même propriété de faible amplitude dans le temps.

Selon les équations décrivant le modèle, nous distinguons 3 cas : ou bien la fonction du temps glycémie se calcule explicitement et une conclusion sur la stabilité du modèle s'en déduit, ou bien sans savoir calculer explicitement la fonction glycémie, on est toutefois capable de calculer ses majorant et minorant, s'ils existent, en fonction des majorant et minorant de la fonction du temps débit d'insuline. Enfin, dans le dernier cas, on sait seulement calculer s'il existe des entrées débit d'insuline à valeurs constantes qui soient stabilisantes pour le modèle.

1.Introduction

Il existe plusieurs voies d'administration de l'insuline

- sous-cutanée,
- intraveineuse,
- intrapéritonéale.

Ces deux dernières voies d'administration sont censées pouvoir répondre plus rapidement aux variations glycémiques compte tenu soit de leur rapidité de distribution, soit de leur impact hépatique au premier passage. Nous avons proposé grâce au système d'enregistrement quasi-continu des valeurs de la glycémie, le calcul d'un modèle bilinéaire donnant une bonne approximation du comportement “débit d'insuline/glycémie” (Figure 1) pendant une certaine durée et dans certaines conditions [11, 12].

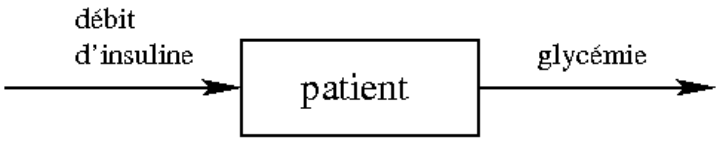

Figure 1 : Modèle

Puis, le modèle acquis, nous avons proposé une méthode de régulation (Figure 2) par inversion du comportement entrée/sortie [9, 10]. En d'autres termes, il s'agit de calculer l'entrée (débit d'insuline) en fonction de la sortie (glycémie).

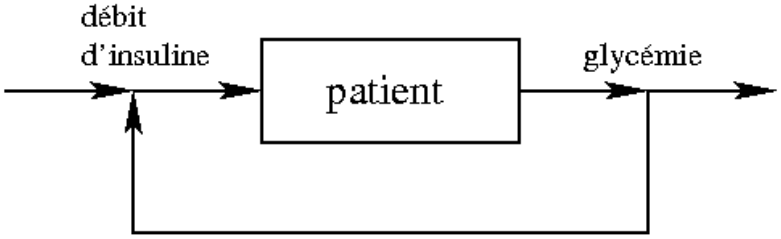

Figure 2 : Régulation

La régulation est dite à boucle partiellement fermée car les valeurs glycémiques ne sont utilisées pour calculer le débit d'insuline que toutes les 15 minutes, intervalle de temps constant.

Plus précisément, sur des intervalles de temps constants $[t_i,t_{i+1}]_i$, on calcule des modèles M_i puis on calcule une fonction débit d'insuline $u_i(t)$ permettant de suivre une trajectoire idéale $y_i(t)$ pour la glycémie. La trajectoire à suivre est recalculée dans chaque intervalle de temps puisqu'elle tient compte à la fois de la déviation entre la trajectoire idéale $y_i(t)$ et la trajectoire réelle de la glycémie et éventuellement d'un changement de modèle (Figure 3).

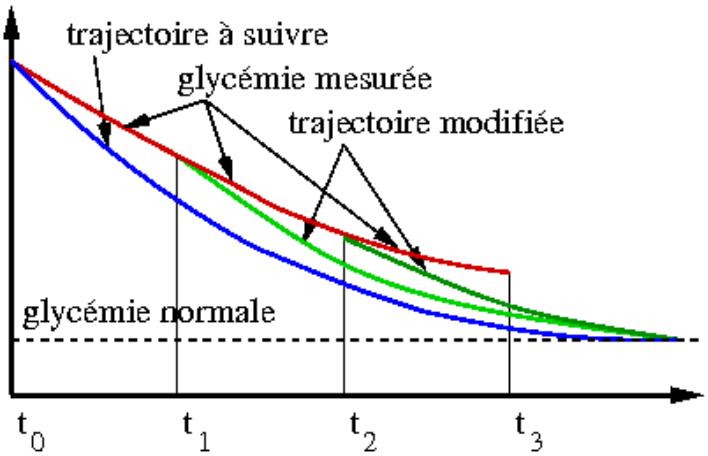

Figure 3 : Suivi de trajectoire

Le point crucial est de déterminer la taille des intervalles de temps, c'est-à-dire la fréquence de changement des débits d'insuline. Si on autorise des intervalles de temps variables, l'étude de la stabilité du modèle peut nous conduire à diminuer la taille de l'intervalle en cas d'instabilité.

2. Contexte mathématique

La première phase consiste à élaborer un modèle approprié.

2.1. Le modèle

Pour décrire le comportement “débit d'insuline/glycémie” nous choisissons un modèle comportemental, en temps continu. L'évolution du système, traité comme une boîte noire est alors décrite par un système d'équations différentielles appelé système dynamique. Le modèle le plus répandu est le système dynamique linéaire, mais nous avons choisi de modéliser avec un système bilinéaire (ayant la propriété d'être de plus linéaire en l'entrée). Un tel système a plus de flexibilité pour approximer un système réel avec une meilleure précision.

2.2. La méthode d'acquisition du modèle

Nous proposons une collection de modèles pour décrire le comportement de la glycémie dans certaines conditions. Ces conditions peuvent être définies pendant la période post-prandiale, les repas, et éventuellement l'effort physique.

La méthode consiste à identifier localement (dans un voisinage de l'instant t_i) un système dynamique, considéré comme une boîte noire, lorsqu'on ne connaît qu'un échantillon de jeux d'entrée/sortie. Les systèmes dynamiques considérés ont une entrée et une dérive. L'entrée est le débit d'insuline et la dérive correspond au fait que le système subit des changements même en l'absence d'insuline perfusée.

La méthode passe par l'identification, si possible à l'ordre k=2, de la série génératrice G_i du système. Cette série est une représentation du comportement entrée/sortie du système. C'est une généralisation de la fonction de transfert de systèmes linéaires. Graphiquement, on peut voir la série génératrice comme un automate, défini par des états et des transitions. Le calcul de cette série G_{ik} à l'ordre k permet ensuite de fournir un système bilinéaire associé B_{ik}.

Il résulte de ce calcul que l'écart entre la sortie du modèle bilinéaire et celle du système inconnu est de l'ordre de k=2.

Par ailleurs, l'étude de cette série permet d'acquérir des informations sur la stabilité du système alors que les équations d'état du système ne fournissent en général aucune information sur la stabilité.

Exemple 1:

Soit le système bilinéaire (B_2) approximant notre système inconnu à l'ordre 2 où u(t) représente le débit d'insuline à l'instant t et y(t) la glycémie.

$$(B_2)\ \begin{cases} x_1'(t) = 0 \\ x_2'(t) = 2x_1(t) + 3x_2(t) + x_1(t)u(t) \\ y(t) = 1.5x_1(t) + x_2(t) \end{cases}$$

En notant $s^* = 1+s+s^2+\ldots+s^n+\ldots$, la série génératrice associée à B_2 est une série à 2 variables z_0 et z_1, z_0 codant le système et z_1 codant l'entrée u(t).

$$G_2 = (2z_0+z_1)(3z_0)^* + 1.5$$

La représentation graphique par un automate est donnée par la figure 4. On entre par l'état E_0 et on sort par un des états E_0, resp. E_1 avec la valeur 1.5, resp. 1 après avoir emprunté tous les chemins autorisés par l'automate. Chaque transition est valuée par un monôme ($2z_0$, z_1, $3\ z_0$). Un chemin composé de transitions est valué par le produit des monômes correspondants (par exemple $z_1 3\ z_0$). La série génératrice consiste à sommer les valuations de tous les chemins ayant pour origine le point d'entrée (E_0) et pour extrémité un des points de sortie (E_0,E_1) avec la valeur de sortie associée.

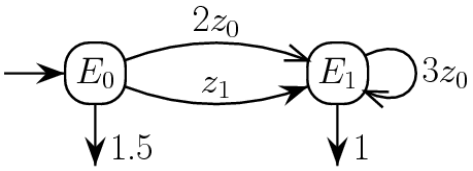

Figure 4 : Automate

2.3. La stabilité

Un système dynamique a une stabilité EBSB (Entrée-Bornée-Sortie-Bornée) si et seulement si sa sortie y(t) est définie et bornée pour toute entrée bornée u(t). Or la sortie d'un système dynamique bilinéaire peut se calculer en “évaluant” sa série génératrice. Plus précisément, “l'évaluation” de la série consiste à intégrer chaque terme de cette série puis à sommer. On distingue alors 3 cas.

- Dans certains cas, cette opération est facile et on obtient explicitement y(t).
- Dans d'autres cas, si on suppose que l'entrée u(t) est bornée par 2 valeurs Min, Max, on peut savoir si la sortie y(t) est elle aussi bornée, sans calculer explicitement y(t).
- Enfin, dans les cas difficiles, on se contente de chercher s'il existe des entrées stabilisantes, c’est-à-dire des entrées constantes u(t)=η pour lesquelles la sortie du système reste bornée.

Pour traiter ce cas, on démontre que la sortie du système pour l'entrée u(t)=η consiste à évaluer une certaine série G_η à une seule variable z_0. Cette série pouvant s'écrire comme une fraction rationnelle, c'est-à-dire un quotient de deux polynômes, on utilise alors deux propositions démontrées dans [12, 13], relatives aux pôles de G_η pour savoir s'il existe une stabilité pour u(t)=η.

Proposition 1 : Une condition nécessaire à la stabilité d'un système bilinéaire de série génératrice G est que pour toute constante réelle η, la partie réelle des pôles de G_η soit négative ou nulle et que les pôles imaginaires de G_η soient simples.

Proposition 2 : S'il existe une constante η telle que chaque pôle de G_η ait une partie réelle négative ou nulle et que chaque pôle imaginaire soit simple, alors u(t)=η est une entrée stabilisante.

3. Exemples

Nous présentons deux exemples pour illustrer la méthode. Le premier est issu de l'exemple 1 en considérant des paramètres a (resp. b) au lieu des valeurs numériques 2 (resp. 3) afin de présenter une discussion sur la stabilité en fonction des valeurs des paramètres. Cet exemple entre dans le premier cas présenté précédemment.

Le second exemple fait apparaître 3 paramètres a, b, c. Il entre dans le troisième cas et nous ne présentons que le début du calcul.

- **Exemple 1bis**

Les équations d'état du système sont, pour un débit d'insuline u(t) et une glycémie y(t)

$$(B_2)\ \left\{\begin{array}{l} x_1'(t) = 0 \\ x_2'(t) = ax_1(t) + bx_2(t) + x_1(t)u(t) \\ y(t) = 1.5\,x_1(t) + x_2(t) \end{array}\right\}$$

La série génératrice est :

$$G_2 = (z_1 + a\, z_0)(b\, z_0)^* + 1.5$$

Son automate est indiqué sur la figure 5 :

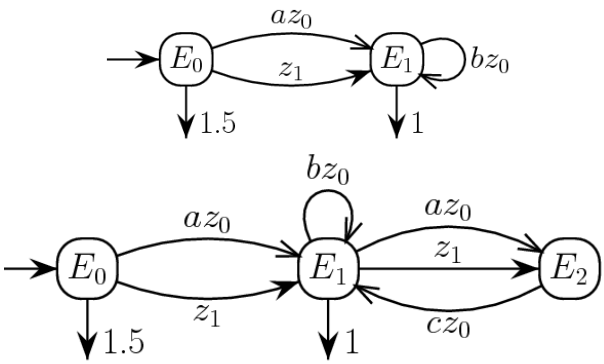

Figure 5 : Automates des exemples 1bis et 2

On décompose cette série en 2 parties $G_{21} = z_1 (b\ z_0)^*$, $G_{22} = a\ z_0(b\ z_0)^*$ avec $G_2 = G_{21} + G_{22} + 1.5$. On sait calculer "l'évaluation" de G_{21} et G_{22} et on obtient une expression explicite de la sortie y(t). Ce système n'est pas EBSB pour b>0 et est EBSB pour b<0 (si $M_1 \leq u(t) \leq M_2$ alors y(t) est borné). Par exemple, pour a > 0, b < 0, $0 \leq u(t) \leq M$, alors $y(t) \leq x(0) + \frac{M+a}{-b}$.

- **Exemple 2**

Les équations d'état du système sont

$$(B_3)\ \begin{cases} x_1'(t) = 0 \\ x_2'(t) = ax_1(t) + bx_2(t) + cx_3(t) + x_1(t)u(t) \\ x_3'(t) = ax_2(t) + x_2(t)u(t) \\ y(t) = 1.5x_1(t) + x_2(t) \end{cases}$$

La série génératrice est

$$G_3 = (z_1+a\ z_0)(b\ z_0+(z_1+a\ z_0)c\ z_0)^*+1.5$$

Son automate est indiqué sur la figure 5. Nous calculons $G_{3,\eta}$ en substituant $\eta\ z_0$ à z_1 dans G_3 :

$G_{3,\eta} = 1.5 + \frac{(a+\eta)z_0}{1 - bz_0 - (a+\eta)cz_0^2}$. Une étude des pôles de cette fraction rationnelle permet de savoir s'il existe des entrées constantes $u(t)=\eta$ stabilisantes en fonction des paramètres a,b,c [12, 13].

4. Conclusion

La stabilité EBSB des systèmes bilinéaires ne peut, en général, pas être étudiée en considérant les équations d'état. La méthode proposée ici consiste à utiliser "l'évaluation" de leur série génératrice. On obtient ainsi soit une réponse sur la stabilité EBSB du système soit une réponse sur l'existence d'entrées constantes stabilisantes.

En appliquant cette méthode au modèle bilinéaire approximant le comportement "débit d'insuline/glycémie", on peut espérer avoir une information sur la stabilité du système (inconnu) décrivant réellement ce comportement.

Dans ce cas, on peut mettre en place une surveillance différente selon que le système apparaît stable ou non. Notre proposition serait d'établir des intervalles de temps de taille variable en fonction de cette information, dans la mise en oeuvre de notre algorithme de modélisation-régulation.

5. Bibliographie

1. Albisser A.M., *Intelligent instrumentation in diabetes management*, CRC Crit. Rev. Biomed. Eng. 17 (1989), 1-24.
2. Albisser A.M. and Schulz M., *Simulating human intermediary metabolism: OMNI et al*, in "Clinical biochemistry nearer the patient II" (V. Marks and K.G.M.M. Alberti, eds.), Bailliere Tindall, 1986, pp. 59-67.
3. Benidir M. et Barret M., *Stabilité des filtres et des systèmes linéaires*, Dunod, 1999.
4. Benmakrouha F. and Hespel C., *Generating formal power series and stability of bilinear systems*, in "8th Hellenic European Conference on Computer Mathematics and its Applications (HERCMA 2007)", September 20-22, 2007, Athens, Greece.
5. Benmakrouha F. and Hespel C., *Generating series for the study of stability of bilinear systems* , in "23rd IFIP TC7 Conference on System Modelling and Optimization", July 23-27, 2007, Cracow, Poland.
6. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R. and Cobelli C., *Quantitative estimation of insulin sensitivity*, Amer. J. Physiol. 236 (1979), E667-E677.
7. Caumo A. and Cobelli C., *Hepatic glucose production during the labeled IVGTT : estimation by deconvolution with a new minimal model*, Amer. J. Physiol. 264 (1993), E829-E841.
8. Cobelli C., Pacini P., Toffolo G. and Saccà L., *Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: new insights from labeled IVGTT*, Amer. J. Physiol. 250 (1986), E591-E598.
9. Foursov M. and Hespel C., *On Algebraic Modeling and regulation of the behavior of diabetics, Innovative Technologies for Insulin Delivery and Glucose Sensing*, Aix-en-Provence, August 30-31, 2003.
10. Foursov M., Hespel C., Bligny D. et Hespel J.P., *Nouvelle méthode de modélisation algébrique et de régulation de la glycémie* , InfuSystèmes 21, n°3, 2004, pp. 22-24.
11. Hespel C., *Une étude des séries formelles non commutatives pour l'Approximation et l'Identification des systèmes dynamiques* , Thèse d'état, Université de Lille 1, 1998.
12. Hespel C., Hespel J.P., Monnier E., Jacob G., Foursov M. and Benmakrouha F., *Algebraic Identification: application to insulin infusion*, in "Proceedings of ISGIID'2000", Evian, September 14-15, 2000.
13. Woodworth J. and Heineman L., *Pharmacocinetics and glucodynamics of insuline lipro*, Drugs of today, 3 (1998), pp. 23-36.