



**HAL**  
open science

## Diabète de type 1 : du modèle ... à la boucle fermée

Nicolas Magdelaine

► **To cite this version:**

Nicolas Magdelaine. Diabète de type 1 : du modèle ... à la boucle fermée. Automatique / Robotique. Centrale Nantes, 2017. Français. NNT: . tel-02981686v1

**HAL Id: tel-02981686**

**<https://hal.science/tel-02981686v1>**

Submitted on 3 Jul 2020 (v1), last revised 28 Oct 2020 (v2)

**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.

# Thèse de Doctorat

Nicolas MAGDELAINE

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du  
grade de Docteur de l'École centrale de Nantes  
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

École doctorale : Sciences et technologies de l'information, et mathématiques

Discipline : Automatique, section CNU 61

Unité de recherche : Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes (LS2N), UMR 6004

Soutenue le 21 novembre 2017

Thèse n° : ED 503-XXX

**Diabète de type 1**  
du modèle ... à la boucle fermée

## JURY

Président :	<b>M. Nicolas MOËS</b> , Professeur des Universités, ECN
Rapporteurs :	<b>M. Andrea DE GAETANO</b> , Directeur de Recherche, CNR, Italie <b>M<sup>me</sup> Isabelle QUEINNEC</b> , Directrice de Recherche, CNRS
Examineur :	<b>M<sup>me</sup> Maeva DORON</b> , Docteure, Ingénieure Chercheuse, CEA - LETI, Grenoble
Invité :	<b>M. Michel KREMPF</b> , PU - PH, CHU de Nantes
Directeur de thèse :	<b>M. Claude MOOG</b> , Directeur de Recherche, CNRS
Co-encadrant de thèse :	<b>M. Eric LE CARPENTIER</b> , Maître de Conférences, ECN



*"Il a bossé pendant des jours tâchant avec amour d'améliorer l'modèle,  
Quand il déjeunait avec nous il dévorait d'un coup sa soupe aux vermicelles,  
On voyait à son air féroce qu'il tombait sur un os mais on n'osait rien dire  
[...]  
Y a quelque chose qui cloche là d'dans,  
J'y retourne immédiat'ment !"*

Boris Vian, extrait de *La Java des bombes atomiques*

*A Séverine ma muse, Léo et Télumée. Merci pour votre patience et vos encouragements.*



# Remerciements

Quand au bout de trois années on met un point final à la fin du manuscrit, ce n'est pas un achèvement mais un commencement. La Thèse aura été l'occasion de faire mes premiers pas dans la Recherche. J'ai eu la chance pour m'accompagner sur ce chemin d'avoir un pédagogue remarquable qui a su me guider mais également qui m'a fait confiance, qui a su me poser les questions qui pointaient les failles et qui pouvait aussi me dire "convainquez-moi!". Merci Professeur Moog, je mesure la chance que j'ai eu de vous avoir comme directeur de Thèse.

J'ai également eu la chance d'apprendre à faire de la Recherche avec une équipe. Merci à Lucy Chaillous, Michel Krempf et Emeric Scharbarg du CHU de Nantes de nous avoir fait confiance. C'est un plaisir de travailler avec vous.

C'est aussi au sein du LS2N que j'ai fait partie d'une équipe. Je remercie Eric Le Carpentier de m'avoir initié à l'identification et l'équipe SIMS pour son accueil. Merci Mourad Ait-Ahmed pour toutes ces discussions. Merci Denis Creusot pour le programme d'extraction des données cliniques. Je remercie également Christine Thabard, Virginie Dupont, Emily Thureau, Isabelle Favreau et Corinne Varipatis pour toutes ces fois où je suis venu à la dernière minute pour faire un ordre de mission et où j'ai toujours eu un accueil chaleureux. Et plus généralement, merci à tous les membres du Laboratoire : merci pour votre accueil, j'ai vraiment apprécié y passer ces trois années.

Grazie à Claudia Califano de m'avoir suggéré d'exprimer la sensibilité à l'insuline à partir des paramètres du modèle. C'est à partir de là que j'ai pensé à calculer les autres outils de l'insulinothérapie.

Enfin Merci à Guy Lebret de m'avoir transmis la fibre de l'Automatique.



# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>15</b>
<b>Glossaire</b>	<b>19</b>
<b>1 Diabète de type 1 : pathologie et traitement</b>	<b>21</b>
1.1 Régulation naturelle de la glycémie	21
1.1.1 Mécanismes de la régulation naturelle de la glycémie	22
1.1.2 Apports et consommation énergétique des organes	24
1.2 Le diabète de type 1	24
1.2.1 Traitement	24
1.2.2 Déséquilibres	27
1.2.3 Complications	28
1.2.4 Insulinothérapie fonctionnelle	28
1.2.5 Les défis	31
1.3 Résumé	32
<b>2 Etat de l'art des modèles historiques</b>	<b>33</b>
Le test de tolérance au glucose	34
2.1 Le Modèle de Bergman	34
2.1.1 Le modèle modifié	35
2.1.2 Analyse du modèle modifié	35
2.2 Modèle de De Gaetano	36
2.2.1 Le modèle modifié	37
2.2.2 Analyse du modèle modifié	37
2.3 Modèle de Hovorka	38
2.3.1 Le modèle modifié	39
2.3.2 Analyse du modèle modifié	39
2.4 Modèle de Dalla Man	41
2.4.1 Le modèle modifié (UVA/Padova)	41
2.4.2 Analyse du modèle modifié	43
2.5 Autres modèles	44
2.5.1 Modèles ARMAX	44
2.5.2 Un modèle linéaire	45
2.6 Conclusion	46
<b>I Du modèle...</b>	<b>47</b>
<b>3 Elaboration d'un nouveau modèle</b>	<b>49</b>
3.1 Méthodologie	50
3.2 Dynamique de la glycémie	50



3.3	Dynamique de diffusion de l'insuline . . . . .	51
3.4	Dynamique de la digestion . . . . .	51
3.5	Choix d'une représentation d'état . . . . .	52
3.6	Calcul des points d'équilibre à jeun . . . . .	55
3.7	Propriétés du modèle . . . . .	56
3.7.1	Calcul des outils de l'IF . . . . .	56
3.7.2	Détermination de la durée d'action de l'insuline . . . . .	57
3.7.3	De la linéarité . . . . .	61
3.7.4	Simulation d'un scénario d'IF . . . . .	63
3.7.5	Domaine de validité du modèle . . . . .	65
3.7.6	Identifiabilité et observabilité . . . . .	69
3.8	Conclusion . . . . .	71
<b>4</b>	<b>Identification</b> . . . . .	<b>73</b>
4.1	Structure des données . . . . .	73
4.2	Principe de l'identification . . . . .	74
4.2.1	Discrétisation du modèle . . . . .	75
4.2.2	Algorithme pour l'estimation des paramètres à état initial connu . . . . .	76
4.2.3	Algorithme pour l'estimation des paramètres et de l'état initial . . . . .	78
4.2.4	Test de l'algorithme sur un patient virtuel . . . . .	79
4.3	Identification de données de patients réels . . . . .	84
4.4	Essais cliniques . . . . .	102
4.4.1	Identification LPV . . . . .	102
4.4.2	Premiers résultats . . . . .	104
4.5	Conclusion . . . . .	106
<b>5</b>	<b>Futurs travaux de modélisation</b> . . . . .	<b>107</b>
5.1	Extension du domaine de validité du modèle . . . . .	107
5.1.1	Modélisation de la contre-régulation . . . . .	108
5.1.2	Modélisation de la dynamique du foie . . . . .	109
5.1.3	Modélisation de l'action des cétones . . . . .	112
5.1.4	Saturations . . . . .	112
5.1.5	Gastroparésie . . . . .	113
5.2	Développement d'un simulateur . . . . .	113
5.3	Modélisation dans le cadre du diabète de type 2 . . . . .	114
5.4	Conclusion . . . . .	115
<b>II</b>	<b>...à la boucle fermée</b> . . . . .	<b>117</b>
	<b>Etat de l'art de la boucle fermée</b> . . . . .	<b>119</b>
	PID . . . . .	120
	MPC . . . . .	122
	Contrôle Bi-hormonal . . . . .	123
	Architecture . . . . .	123
<b>6</b>	<b>Hypo-Free Hyper-Minimizer</b> . . . . .	<b>125</b>
6.1	La loi de commande Hypo-Free Hyper-Minimizer . . . . .	126
6.2	Propriétés de l'Hypo-Free Hyper-Minimizer . . . . .	128
6.2.1	Préliminaires . . . . .	128
6.2.2	Positivité de l'état et de la commande . . . . .	128

6.2.3	Constance de la quantité injectée . . . . .	129
6.3	Mise en œuvre . . . . .	132
6.3.1	Procédure de réglage du gain $k$ . . . . .	132
6.3.2	Simulations . . . . .	135
6.4	Fonctionnement dans une boucle hybride . . . . .	140
6.4.1	Définition d'une référence variable . . . . .	140
6.4.2	Simulations . . . . .	142
6.5	Conclusion . . . . .	144
<b>7</b>	<b>Dynamic Bolus Calculator</b>	<b>145</b>
7.1	Glucides actifs résiduels - Carbohydrates on Board . . . . .	145
7.2	La loi de commande Dynamic Bolus Calculator . . . . .	148
7.3	Propriétés du Dynamic Bolus Calculator . . . . .	149
7.3.1	Positivité de l'état et de la commande . . . . .	149
7.3.2	Constance de la quantité injectée . . . . .	154
7.4	Mise en œuvre . . . . .	156
7.4.1	Observateur à entrée inconnue . . . . .	156
7.4.2	Procédure de réglage du gain $k$ . . . . .	158
7.4.3	Simulations . . . . .	159
7.5	Dynamic Bolus Calculator et gastroparésie . . . . .	162
7.5.1	Conjectures . . . . .	163
7.5.2	Simulation . . . . .	163
7.6	Conclusion . . . . .	164
<b>III</b>	<b>Conclusions et Perspectives</b>	<b>165</b>
<b>IV</b>	<b>Annexes</b>	<b>171</b>
<b>A</b>	<b>Document pour l'éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle</b>	<b>173</b>
<b>B</b>	<b>Matrices Jacobiennes pour l'identifiabilité et l'observabilité</b>	<b>177</b>
<b>C</b>	<b>Publications</b>	<b>179</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>181</b>



# Liste des tableaux

3.1	Expression des outils de l'IF d'après les paramètres du modèle . . . . .	58
3.2	Durée d'action de l'insuline en fonction de l'instant $\theta_3$ du pic d'insulinémie dans le plasma . . . . .	60
4.1	Paramètres du patient virtuel . . . . .	79
4.2	Valeur médiane des Outils IF estimés en fonction du nombre d'échantillons utilisés pour l'identification . . . . .	80
4.3	Patient Virtuel, état initial inconnu : Outils IF estimés . . . . .	83
4.4	Profil des patients . . . . .	85
4.5	Profil IF des patients . . . . .	85
4.6	Profil de IF2 d'après identification LTI . . . . .	86
4.7	Profil de IF3 d'après identification LTI . . . . .	87
4.8	Profil de IF4 d'après identification LTI . . . . .	88
4.9	Profil de IF5 d'après identification LTI . . . . .	89
4.10	Profil de IF6 d'après identification LTI . . . . .	90
4.11	Profil de IF7 d'après identification LTI . . . . .	91
4.12	Profil de IF9 d'après identification LTI . . . . .	92
4.13	Profil de BE d'après identification LTI . . . . .	93
4.14	Profil de DD d'après identification LTI . . . . .	94
4.15	Profil de BC d'après identification LTI . . . . .	95
4.16	Profil de BM d'après identification LTI . . . . .	96
4.17	Profil de HS d'après identification LTI . . . . .	97
4.18	Profil de JG d'après identification LTI . . . . .	98
4.19	Profil de LR d'après identification LTI . . . . .	99
4.20	Profil de SP d'après identification LTI . . . . .	100
4.21	Profil de PitSab d'après identification LPV . . . . .	104
4.22	Profil de DarAnd d'après identification LPV . . . . .	105



# Table des figures

1.1	Holter glycémique d'une personne non diabétique - Source CHU Nantes . . . . .	22
1.2	Rôle du foie et du pancréas dans la régulation naturelle de la glycémie . . . . .	23
1.3	Injection d'insuline en stylo . . . . .	25
1.4	Pompe à insuline reliée au patient par cathéter . . . . .	25
1.5	Lecteur de glycémie capillaire . . . . .	26
1.6	Dispositif de mesure en continu de la glycémie interstitielle associé à une pompe à insuline . . . . .	26
1.7	Kit de perfusion de Glucagon . . . . .	27
1.8	Schéma de débit basal d'après données cliniques fournies par le CHU de Nantes . . . . .	28
1.9	Effet de différents repas sur la glycémie à quantité de glucides égale . . . . .	29
1.10	Illustration du calcul du Bolus Wizard avec Insulin on Board . . . . .	30
1.11	Principe du pancréas artificiel . . . . .	31
2.1	Points d'équilibre du modèle de Bergman modifié . . . . .	35
2.2	Points d'équilibre du <i>Single Delay Model</i> modifié . . . . .	38
2.3	Points d'équilibre à jeun des patients du simulateur de Cambridge <i>APCam</i> . . . . .	40
2.4	Points d'équilibre à jeun des patients du simulateur UVA/Padova . . . . .	41
2.5	Effet d'un débit constant d'insuline avec le patient virtuel UVA/Padova . . . . .	42
2.6	Patient virtuel UVA/Padova avec 3 repas sans bolus . . . . .	43
3.1	Structure de base du modèle . . . . .	51
3.2	Profil pharmacocinétique des insulines glulisine et humaine chez des patients diabétiques de type 1 après une injection de 0.15 U/kg . . . . .	52
3.3	Profil du taux d'apparition des glucides dans le plasma à la suite d'un repas . . . . .	52
3.4	Structure de base explicite . . . . .	53
3.5	Structure en compartiments . . . . .	53
3.6	Structure adoptée . . . . .	54
3.7	Courbes d'action de l'insuline pour différentes valeur de $\theta_3$ . . . . .	60
3.8	Durée d'action de l'insuline en fonction de $\theta_3$ . . . . .	61
3.9	Simulation du modèle sur deux scénarii d'IF . . . . .	64
3.10	Effet d'un débit constant d'insuline sur le PV durant un jeûne . . . . .	67
3.11	Comportement du PV avec 3 repas et sans bolus . . . . .	68
3.12	Points d'équilibre du nouveau modèle et des modèles historiques . . . . .	68
3.13	Déterminant de la matrice d'observabilité pour $\theta_2 = 50$ mg/dl/U et $\theta_4 = 5$ /dl . . . . .	70
4.1	Exemple de données cliniques - Source CHU de Nantes. . . . .	74
4.2	Erreur de sortie . . . . .	74
4.3	Holter glycémique du patient virtuel . . . . .	79
4.4	Diagramme en boîte des Outils IF - normalisés - estimés en fonction de la longueur de plage de données utilisée . . . . .	81
4.5	Patient Virtuel : ajustement aux données et validation croisée . . . . .	84
4.6	Identification LTI du patient IF2 . . . . .	86

4.7	Identification LTI du patient IF3	87
4.8	Identification LTI du patient IF4	88
4.9	Identification LTI du patient IF5	89
4.10	Identification LTI du patient IF6	90
4.11	Identification LTI du patient IF7	91
4.12	Identification LTI du patient IF9	92
4.13	Identification LTI du patient BE	93
4.14	Identification LTI du patient DD	94
4.15	Identification LTI du patient BC	95
4.16	Identification LTI du patient BM	96
4.17	Identification LTI du patient HS	97
4.18	Identification LTI du patient JG	98
4.19	Identification LTI du patient LR	99
4.20	Identification LTI du patient SP	100
4.21	Distribution des Outils IF avant et après identification	101
4.22	Identification LPV du patient BE	103
4.23	Identification LPV du patient JG	103
4.24	Identification LPV du patient PitSab	104
4.25	Identification LPV du patient DarAnd	105
5.1	Forme étendue du sous-système glycémie	108
5.2	Entrée endogène de contre-régulation	108
5.3	Points d'équilibre à jeun avec l'entrée endogène de contre-régulation	109
5.4	EGP : Données (cercle vides) et modélisation (ligne bleue) ; NHGP	110
5.5	Modélisation de l'effet des cétones	112
5.6	Compartiment de la digestion avec gastroparésie	113
6.1	Simulation de la boucle fermée $\dot{x} = \tilde{A}x$	131
6.2	Lieu de L dans le plan de Black - Réponse à une condition initiale	134
6.3	$L$ and $\hat{L}$ pour $\theta_2 = 87$ et $\hat{\theta}_2 = 72$ , $\theta_3 = 70$ et $\hat{\theta}_3 = 60$ et $k = 0.01$	134
6.4	Robustesse du régulateur HFHM en correction d'hyperglycémie (cas n°1) - retour d'état	136
6.5	Robustesse du régulateur HFHM en correction d'hyperglycémie (cas n°2) - retour d'état	137
6.6	Régulateur HFHM en rejet de perturbation : effet de l'aube - retour d'état	138
6.7	Robustesse du régulateur HFHFM : modèle non nominal, bruit de mesure, état reconstruit	139
6.8	HFHM en période de digestion versus bolus manuel	140
6.9	Effet d'un bolus sous-estimé et sur-estimé	141
6.10	Glycémie de référence générée par les bolus	141
6.11	Modèle pour générer la référence variable de glycémie	142
6.12	HFHFM avec référence variable : UVA/Padova simulator, repas sous-estimé	143
6.13	HFHFM avec référence variable : UVA/Padova simulator, repas sur-estimé	143
7.1	Courbes d'action des glucides pour différentes valeurs de $\theta_5$	147
7.2	DBC dans le cas nominal (en retour d'état) versus bolus	157
7.3	DBC dans le cas nominal : retour d'état vs utilisation d'un observateur à entrée inconnue	158
7.4	Régulateur DBC en rejet de perturbation : effet de l'aube, état estimé	160
7.5	Régulateur DBC avec état reconstruit : UVA/Padova Simulator	160
7.6	Régulateur DBC avec activité physique : repas négatif	161
7.7	Régulateur DBC avec activité physique : variation de $\theta_2$	161
7.8	Effet d'un bolus administré au repas pour un patient présentant une gastroparésie	162
7.9	Bolus duo-carré ; source CHU Nantes	163
7.10	Dynamic Bolus Calculator pour le patient virtuel avec gastroparésie	164

# Introduction

LE DIABÈTE DE TYPE 1 est une maladie auto-immune qui cause la destruction irréversible des cellules  $\beta$  du pancréas. En conséquence, la sécrétion d'insuline n'est plus possible et le mécanisme naturel de régulation de la glycémie n'est plus assuré. Décrite depuis l'antiquité comme une maladie touchant l'enfant et le jeune adulte, le diabète de type 1 fut une maladie aigüe et rapidement mortelle, jusqu'à la découverte de l'insuline par Banting, Best et Macleod en 1921 [1].

Le traitement actuel pour les patients consiste en de multiples injections quotidiennes d'insuline afin de réguler au mieux la glycémie. L'insulinothérapie fonctionnelle propose aux patients divers outils (le *débit basal*, les *unités-portion*, le *compensatoire*) pour les aider à adapter leurs doses [2]. Malgré cela, il est difficile pour les patients diabétiques d'évaluer correctement la dose d'insuline à injecter car la quantité de *glucides* qui sera ingérée lors du repas est difficile à estimer et que l'activité physique, le stress ou la maladie sont autant de phénomènes qui modifient les besoins en insuline du patient. Ainsi les personnes atteintes de diabète de type 1 sont régulièrement sujettes à des déséquilibres de leur glycémie : *hypoglycémie* en cas de doses sur-estimées, *hyperglycémie* en cas de dose sous-estimée, et le diabète de type 1 reste source de nombreuses complications à long terme [3], [4].

Un meilleur équilibre glycémique pourrait être réalisé grâce au projet de pancréas artificiel. Ce projet fut initié dans les années 1960 [5]. Il consiste en une mesure en continu de la glycémie (par un capteur) associée à une pompe à insuline (l'actionneur). Un régulateur permettrait de calculer à chaque instant la quantité optimale d'insuline assurant une bonne régulation de la glycémie du patient. Cependant la loi de commande équipant le pancréas artificiel reste une gageure car ce système doit répondre à de fortes contraintes :

- l'hypoglycémie doit être à tout prix évitée,
- la commande est positive (toute insuline injectée ne peut être récupérée).

Les algorithmes de type PID et la commande prédictive basée sur un modèle (MPC) sont les courants principaux dans les systèmes actuellement en développement [6]. Le PID est une loi de commande très intuitive mais elle ne garantit en rien la positivité de la commande ou l'absence d'hypoglycémie. En septembre 2016, le système Minimed 670G de Medtronic a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration pour être commercialisé [7]. Ce système utilise une loi de commande basée sur un PID mais nécessite un algorithme pour prédire l'hypoglycémie et couper l'infusion d'insuline 30 minutes en avance. Les lois de commande de type MPC intègrent dès leur conception la contrainte de positivité de la commande [8]. Le risque d'hypoglycémie est réduit grâce à une fonction de pénalisation asymétrique [9]. Pour ces raisons la commande MPC est la plus utilisée dans les systèmes en développement [6]. Pour prédire les futures valeurs de la glycémie, un régulateur à commande prédictive a besoin d'un modèle du métabolisme glucidique, c'est à dire un modèle de l'action de l'insuline sur la glycémie, préférentiellement identifiable à partir de données usuelles (glycémie, repas, injections).

Un premier modèle est publié en 1961 [10]. Aujourd'hui de nombreux modèles existent dans la littérature [11], [12], [13], [14]. Ils varient par leur complexité et le nombre de paramètres, ont tous leur mérite,



mais ont tous le défaut majeur d'avoir des points d'équilibre dont les propriétés de stabilité sont en contradiction avec l'observation clinique. De plus, ces modèles ont un domaine de validité à court terme (30 minutes à 5 heures) alors que la durée d'action de l'insuline peut aller au delà de 7 heures [15].

Les trois premières contributions de cette thèse portent sur un modèle du métabolisme dédié au diabète de type 1 :

- l'élaboration d'un modèle qui possède des points d'équilibre dont des propriétés sont en cohérence avec ceux observés chez une personne atteinte de diabète de type 1 et dont les paramètres permettent de calculer les outils de l'insulinothérapie fonctionnelle. Ceci est un point fort car ces outils aident le patient à calculer les doses d'insuline adéquates et améliorent ainsi l'équilibre glycémique. Nous montrerons que ceci est un point fort car d'autres modèles de la littérature ne permettent pas de calculer ces outils ;
- l'identification sur des données cliniques montre qu'en plus de ses qualités statiques le modèle possède des qualités dynamiques puisqu'il s'ajuste avec une bonne précision aux données cliniques sur près de 2 jours là où les autres modèles s'ajustent sur des durées de l'ordre de 6 heures ;
- l'utilisation du modèle pour l'aide au diagnostic. Des essais cliniques financés par la Société Francophone du Diabète, dont le but est de valider les prescriptions thérapeutiques (outils de l'insulinothérapie fonctionnelle) proposées par l'algorithme d'identification, ont débuté en septembre 2017 au CHU de Nantes.

Les deux autres contributions résident dans la synthèse de deux nouvelles lois de commande qui apportent pour la première fois la preuve théorique du respect simultané des deux contraintes : positivité de la commande et positivité de la glycémie (par rapport au seuil fatidique de l'hypoglycémie) tout en restant simples et en étant très proches de la pratique clinique et donc immédiatement compréhensibles par les médecins et les patients :

- Hypo-free Hyper Minimizer (brevet international PCT/EP2017/076209) dans une boucle hybride ;
- Dynamic Bolus Calculator (brevet en cours de rédaction) dans une boucle autonome.

Avant d'aborder la modélisation, nous ne pouvons pas faire l'économie des connaissances du métabolisme et de la pathologie du diabète, qui ont été les jalons de ce travail de recherche et qui permettent de comprendre en quoi les modèles actuels sont défaillants. C'est l'objet du Chapitre 1 qui présente les mécanismes naturels de régulation de la glycémie et la pathologie du diabète de type 1 ainsi que son traitement.

Le Chapitre 2 présente quelques-uns des modèles qui font date [16], [17], [18], [19] et qui sont actuellement utilisés. Nous rappellerons qu'ils ont été établis sur la base de données de personnes non-diabétiques ou diabétiques de type 2 puis adaptés pour modéliser un diabète de type 1. L'analyse des points d'équilibre à jeun et de leurs propriétés montrera qu'ils ne sont pas cohérents avec l'observation clinique et qu'en conséquence leur domaine de validité s'en trouve restreint.

La première partie a pour objet le nouveau modèle du métabolisme glucidique. Le Chapitre 3 présente l'élaboration de ce modèle et montrera que les points d'équilibre sont en cohérence avec ceux observés chez le patient diabétique de type 1, assurant ainsi de bonnes propriétés à long terme au modèle. Ce chapitre est également dédié à l'analyse des propriétés du modèle. Nous verrons notamment qu'il est possible d'exprimer les outils de l'insulinothérapie fonctionnelle à partir de ses paramètres. Le Chapitre 4 concerne l'identification et la validation du nouveau modèle à partir des données cliniques. Les algorithmes d'identification utilisés sont présentés. Les résultats obtenus montrent que le modèle possède également de bonnes propriétés dynamiques car l'ajustement aux données cliniques donne de bons résultats sur des durées allant jusqu'à deux jours. La validation croisée donne une prédiction sur des durées de l'ordre de 15 heures avec

une bonne précision. La Société Francophone du Diabète finance des essais cliniques qui ont lieu au CHU de Nantes. Lors de ces essais, les paramètres estimés par identification **dressent le profil du patient**. Les outils de l'insulinothérapie fonctionnelle ainsi calculés sont proposés aux patients afin de valider cliniquement l'ensemble de la procédure : *du modèle au diagnostic* ! Le Chapitre 5 ouvre des perspectives pour un futur travail de modélisation et conclut la première partie.

La deuxième partie de cette thèse développe les contributions liées à l'automatique à proprement parler. Après un état de l'art de la boucle fermée dans le cadre du pancréas artificiel et la mise en lumière des problématiques spécifiques, le Chapitre 6 présente la loi de commande *Hypo-Free Hyper-Minimizer* qui en assurant la positivité de la commande garantit l'absence d'hypoglycémie. Cette loi de commande fonctionne comme une boucle hybride où le patient initie les injections aux moments des repas (étape 4 du développement du pancréas artificiel [20]). Le Chapitre 7 portera sur la loi de commande intitulée *Dynamic Bolus Calculator* qui en plus des propriétés de la loi de commande précédente, génère automatiquement une injection (*bolus*) aux moments des repas. Ainsi cette loi de commande pourra équiper les futurs systèmes de pancréas artificiels dans leur fonctionnement autonome (étape 5 du développement du pancréas artificiel [20]).

Nos travaux sont à l'interface entre l'automatique et la médecine. Il a été une préoccupation constante de notre part que les résultats que nous proposons soient pertinents du point de vue clinique. Ce travail a été possible notamment grâce à la collaboration des médecins des services d'endocrinologie du CHU de Nantes et du CHU de Rennes.



# Glossaire & abréviations

Ce sujet de recherche réunit la médecine et l'automatique. Aussi, un glossaire pour le lecteur peu coutumier du diabète et de certains termes médicaux est présent afin de faciliter la lecture du manuscrit.

<b>basal</b> :	débit constant d' <i>insuline</i> qui maintient la <i>glycémie</i> constante hors repas.
<b>bolus</b> :	injection d' <i>insuline</i> qui a principalement lieu au moment du repas.
<b>cétones</b> :	corps toxiques libérés lors de la <i>lipolyse</i> .
<b>CF</b> :	correction factor, compensatoire (outil de l'insulinothérapie fonctionnelle).
<b>CGM</b> :	continuous glucose monitoring, capteur en continu de glycémie.
<b>CIR</b> :	carbo-to-insulin ratio (outil de l'insulinothérapie fonctionnelle).
<b>DIA</b> :	duration of insulin action (outil de l'insulinothérapie fonctionnelle).
<b>glucagon</b> :	hormone hyperglycémiant ; elle déclenche la <i>glycogénolyse</i> .
<b>glucides</b> :	nom général donné aux sucres.
<b>glucose</b> :	sucres principal du sang, "carburant" des cellules cérébrales et des muscles.
<b>glycémie</b> :	concentration de <i>glucose</i> dans le sang.
<b>glycogène</b> :	forme sous laquelle est stocké le <i>glucose</i> dans le foie et dans les muscles.
<b>glycogénolyse</b> :	production <i>hépatique</i> de glucose à partir des réserves de <i>glycogène</i> .
<b>glycolyse</b> :	mécanisme de synthèse du glucose en <i>glycogène</i> par le foie.
<b>ICR</b> :	insulin-to-carbo ratio (outil de l'insulinothérapie fonctionnelle).
<b>IF</b> :	insulinothérapie fonctionnelle.
<b>IOB</b> :	insulin on board (outil de l'insulinothérapie fonctionnelle).
<b>ISF</b> :	insulin sensitivity factor (outil de l'insulinothérapie fonctionnelle).
<b>hépatique</b> :	relatif au foie.
<b>hyperglycémie</b> :	état résultant d'une <i>glycémie</i> supérieure à 180 mg/dl.
<b>hypoglycémie</b> :	état résultant d'une <i>glycémie</i> inférieure à 70 mg/dl.
<b>insuline</b> :	hormone hypoglycémiant ; elle favorise l'utilisation du glucose par les muscles et stimule la <i>glycolyse</i> .
<b>insulinémie</b> :	concentration d'insuline dans le plasma sanguin.
<b>lipolyse</b> :	utilisation des lipides comme source alternative d'énergie pour l'organisme.
<b>néoglucogénèse</b> :	utilisation des protéines par l'organisme pour les transformer en sucres.



# Diabète de type 1 : pathologie et traitement

<b>1.1 Régulation naturelle de la glycémie</b>	<b>21</b>
1.1.1 Mécanismes de la régulation naturelle de la glycémie	22
1.1.2 Apports et consommation énergétique des organes	24
<b>1.2 Le diabète de type 1</b>	<b>24</b>
1.2.1 Traitement	24
1.2.2 Déséquilibres	27
1.2.3 Complications	28
1.2.4 Insulinothérapie fonctionnelle	28
1.2.5 Les défis	31
<b>1.3 Résumé</b>	<b>32</b>

Cette thèse d'automatique se situe à l'interface avec la médecine. Ce premier chapitre n'a pas pour but de décrire de manière exhaustive et avec l'expertise d'un médecin le diabète de type 1 mais de familiariser le lecteur avec les grands principes qui serviront de guide tout au long de ce travail.

## 1.1 Régulation naturelle de la glycémie

Le bon fonctionnement de l'organisme repose entre autres sur un ensemble de processus qui permettent de maintenir plusieurs grandeurs physiologiques (température du corps, pression artérielle, concentration de glucose dans le sang...) dans des intervalles de valeurs acceptables : c'est l'*homéostasie*. Le sucre (*glucose*) est la principale source d'énergie de l'organisme. Il est transporté par le sang vers nos organes : muscles, cerveau, foie... Le maintien de la concentration de glucose dans le sang (*glycémie*) dans un intervalle strict permet à l'ensemble de l'organisme de disposer à chaque instant de la quantité d'énergie nécessaire à son fonctionnement.

Chez une personne qui n'est pas atteinte de diabète, la glycémie :

- n'excède pas 150 mg/dl en période *postprandiale* (*i.e.* durant les huit heures qui suivent la prise de repas),
- est régulée entre 70 mg/dl et 110 mg/dl en période *postabsorptive* (*i.e.* le matin après douze heures de jeûne).

La Figure 1.1 montre l'enregistrement en continu de la glycémie (*holter glycémique*), sur plus de trois jours, d'une personne qui n'est pas atteinte de diabète.

#### Données du capteur (mg/dl)

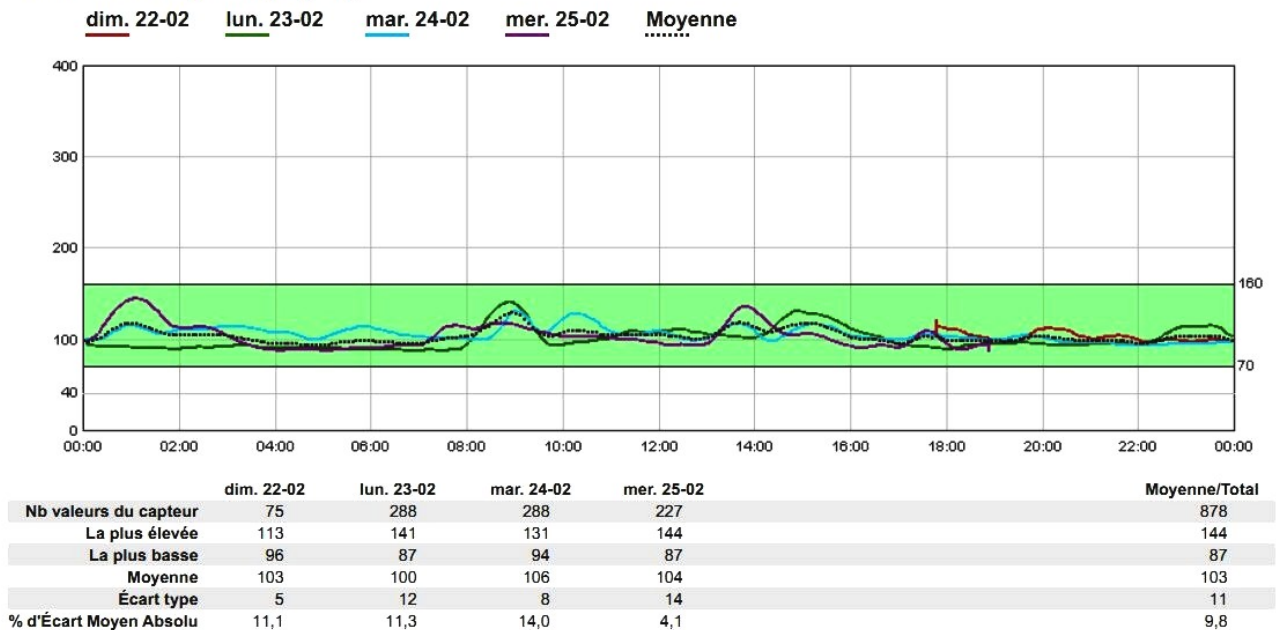


FIGURE 1.1 – Holter glycémique d'une personne non diabétique - Source CHU Nantes

### 1.1.1 Mécanismes de la régulation naturelle de la glycémie

Un apport continu de glucose est nécessaire à notre organisme qui a développé des stratégies lui permettant de faire face au caractère discontinu des apports nutritionnels. Durant le repas, le glucose arrivant en abondance est mis en réserve. A distance des repas, le glucose est libéré en quantité nécessaire. En cas de jeûne prolongé la synthèse de glucose se fera à partir des protéines contenues dans nos muscles. Ce sont le pancréas et le foie qui orchestrent la régulation de glycémie principalement grâce à deux hormones qui sont l'*insuline* et le *glucagon*.

Le pancréas est stimulé par des variations de la glycémie :

- il sécrète le glucagon en cas de baisse de la glycémie (par exemple lors d'un effort physique ou si l'on saute un repas). C'est une hormone *hyperglycémiant* (qui fait monter la glycémie) qui est sécrétée par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans ;
- il sécrète de l'insuline en cas de hausse de la glycémie (par exemple lors d'un repas). C'est une hormone *hypoglycémiant* (qui fait chuter la glycémie) et qui est sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

Le foie est stimulé par une variation de concentration de l'insuline ou du glucagon :

- lorsque la concentration d'insuline augmente, le foie stocke du glucose sous forme de *glycogène* : ce mécanisme s'appelle la *glycogénèse*
- lorsque la concentration de glucagon augmente, le foie libère le glycogène sous forme de glucose sous l'action du glucagon : c'est la *glycogénolyse*.

**Lors d'un repas**, la régulation de glycémie est d'autant plus efficace chez le sujet non diabétique que la sécrétion d'insuline augmente naturellement quelques temps avant le repas. Puis l'élévation de la glycémie qui suit la prise alimentaire va déclencher un pic de sécrétion d'insuline par le pancréas.

L'augmentation du taux d'insuline va :

- stimuler l'utilisation du glucose par les muscles,
- stimuler la synthèse de glycogène et diminuer la production de glucose par le foie (inhibition de la glycogénolyse).

La fin de la digestion accompagnée d'un retour de l'insulinémie (concentration d'insuline) à une valeur basale stimule à nouveau la production *hépatique* de glucose (glycogénèse).

**La période de jeûne** peut être divisée en trois phases [21] :

1. *la phase glucidique* : c'est la période interprandiale qui commence à la fin de la digestion et dure environ vingt heures. Durant cette phase, 80 % de l'utilisation du glucose est le fait des tissus non insulino-dépendants (cerveau, intestin, peau...). Le maintien de la glycémie à des valeurs acceptables est notamment assuré par la glycogénolyse hépatique. Au delà de ces vingt heures de jeûne la réserve de glycogène hépatique est épuisée.
2. *la phase protéique* : elle va de un à trois jours de jeûne. La dépense d'énergie diminue, en raison d'une baisse d'activité. Les glucides sont produits par *néoglucogénèse* à partir des protéines.
3. *la phase cétonique* : l'utilisation du glucose est réduite de plus de 50 %, ce glucose provient de la néoglucogénèse. L'organisme utilise alors les graisses (lipides) comme autre source d'énergie : c'est la *lipolyse*. Ces mécanismes libèrent des *cétones* dans l'organisme qui peuvent être toxiques si leur concentration devient trop grande.

La Figure 1.2 illustre les mécanismes de la régulation naturelle de la glycémie.

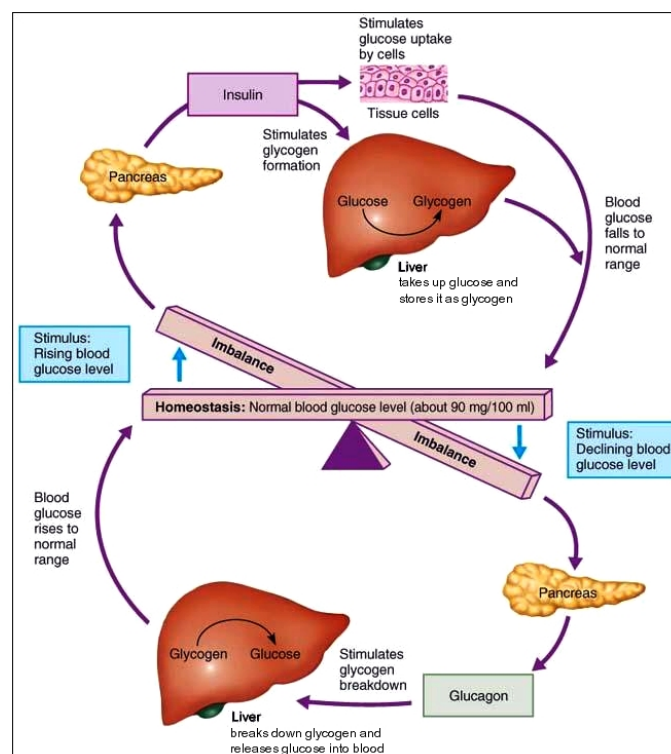


FIGURE 1.2 – Rôle du foie et du pancréas dans la régulation naturelle de la glycémie



### 1.1.2 Apports et consommation énergétique des organes

Différents ouvrages de la littérature médicale [21], [22], [23] nous permettent de donner des ordres de grandeur des flux de glucose au niveau de quelques organes. Trois organes participent à la production endogène de glucose : le foie, les reins et l'intestin.

- a) **Le cerveau** n'a pas besoin d'insuline pour disposer du glucose. La consommation est indépendante de l'activité physique ou cérébrale, ainsi que du poids. Chez l'adulte, la consommation du cerveau est constante et égale à 120 g/jour (5 g/h) jusqu'à 12 h de jeûne et chute à 45 g/jour ( $\simeq$  2 g/h) après 8 jours de jeûne. Cette consommation est moindre chez l'enfant.
- b) **Le foie** : au cours du jeûne nocturne, la production hépatique de glucose se situe entre 2 et 2.5 mg/kg/min. Pour un jeûne prolongé, elle est maintenue à un niveau de 1.5 mg/kg/min grâce à la mise en jeu de la *néoglucogénèse*. Les réserves en glucose du foie sont de 70 g et sont épuisées après les 24 premières heures de jeûne. L'action du *glucagon* augmente l'apport hépatique en glucose, notamment en cas d'*hypoglycémie*.  
Lorsque la concentration d'insuline augmente la production endogène de glucose diminue [24]. L'inhibition de la production de glucose est obtenue pour une insulinémie de 100 mU/l.
- c) **Les muscles** : l'insuline est indispensable aux muscles pour qu'ils puissent utiliser le glucose présent dans le sang. En cas d'activité physique, l'effet de l'insuline est renforcé [25] et les muscles peuvent ainsi disposer davantage d'énergie.
- d) **L'intestin** : ce n'est que récemment que le rôle de l'intestin a été mis en évidence. Il est notamment producteur de glucose en cas de jeûne prolongé par néoglucogénèse.

## 1.2 Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est aussi appelé diabète insulino-dépendant (DID). Il fait suite à la destruction, par un processus encore mal connu, des cellules  $\beta$  du pancréas dont la fonction était de sécréter l'insuline. Cette forme de diabète se déclare surtout chez les jeunes avant l'âge de 20 ans. Dans le cas du **diabète de type 1, la glycémie n'est plus régulée**. Ce type de diabète ne se traite que par des injections quotidiennes d'insuline, besoin vital, associées à une surveillance alimentaire et glycémique.

Le diabète de type 2, aussi appelé diabète insulino-résistant (DIR), survient souvent chez les adultes après l'âge de 40 ans. Ce diabète est caractérisé par une résistance des tissus à l'insuline provoquant une fatigue du pancréas et aboutissant à terme à une insulino-pénie. Cette forme de diabète est traitée par un régime associé ou non à la prise de médicaments oraux destinés à diminuer la résistance des tissus à l'insuline. La plupart des diabétiques de type 2 ont recours tôt ou tard à l'apport d'insuline. Dans le cas du **diabète de type 2, la glycémie est mal régulée** du fait de la résistance à l'insuline.

Dans ce travail de recherche nous nous sommes intéressés au diabète de type 1.

### 1.2.1 Traitement

Les personnes non-diabétiques sécrètent de l'insuline :

- en continu pour permettre aux muscles de disposer du glucose libéré par le foie (la concentration d'insuline est alors à son niveau *basal*),
- au moment des repas où la sécrétion s'adapte à la prise d'aliment et permettant de maintenir la glycémie dans la zone de normoglycémie.

## Injections d'insuline

Le pancréas du patient diabétique ne sécrète plus d'insuline. Le traitement consiste en des injections quotidiennes d'insuline. L'insuline peut être administrée de deux manières :

### a) Par stylo :

le patient fait une injection par jour d'insuline à *diffusion lente* pour couvrir les besoins liés à la production de glucose par le foie. Lors de chaque repas, il faut également faire une injection d'insuline à *diffusion rapide* dont la dose doit être adaptée aux apports alimentaires et à la valeur de la glycémie mesurée avant le repas. Sur les stylos, le pas minimal est généralement de 1 unité d'insuline.



FIGURE 1.3 – Injection d'insuline en stylo

### b) Par pompe :

La pompe injecte par voie sous cutanée de l'insuline à action ultra-rapide. Le débit *basal*, qui couvre les besoins vitaux, est un débit constant, administré goutte à goutte en permanence. On peut programmer plusieurs valeurs de débits pour s'adapter aux variations estimées de la production de glucose par le foie à différents moments de la journée (nuit, jour...). On peut également changer temporairement de débit *basal*, par exemple en cas d'activité physique. Pour les pompes, la variation minimale du débit est de l'ordre de 0.03 U/h.

Aux moments des repas les patients calculent et s'administrent une dose supplémentaire : le *bolus*.

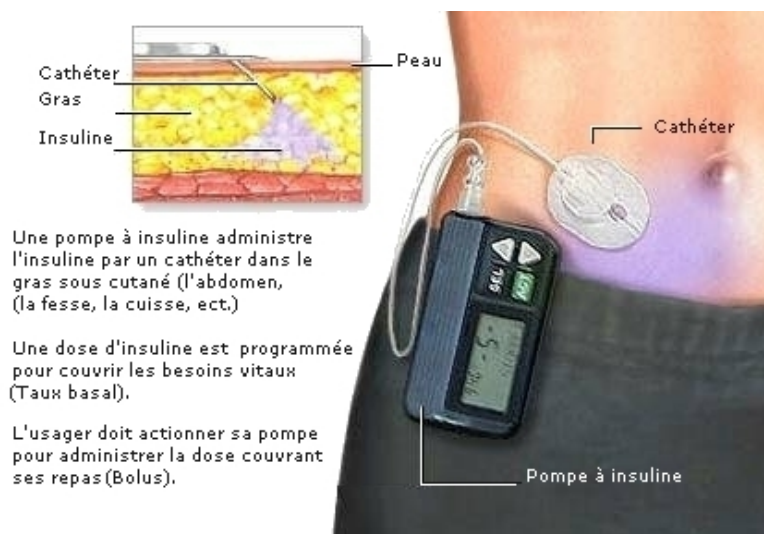


FIGURE 1.4 – Pompe à insuline reliée au patient par cathéter

## Mesure de la glycémie

La mesure de glycémie peut être réalisée de deux manières :

### a) Lecteur de glycémie capillaire

Les premiers appareils permettant à chaque patient de mesurer sa glycémie sont disponibles à partir de 1970. Ces dispositifs permettent de mesurer la glycémie à partir d'une goutte de sang, généralement prélevée au bout du doigt et déposée sur une bandelette. Sur les lecteurs actuels, la mesure prend cinq secondes. Les patients font généralement de 3 à 6 mesures de glycémie par jour. La plage de mesure des lecteurs de glycémie capillaire est typiquement comprise entre 20 mg/dl et 600 mg/dl.



FIGURE 1.5 – Lecteur de glycémie capillaire

### b) Mesure en continu de la glycémie interstitielle

Depuis les années 2000, les patients peuvent bénéficier de dispositifs de mesure en continu de la glycémie dans le fluide interstitiel (MCG ou CGM pour *continuous glucose monitoring*). En effectuant une mesure toutes les cinq minutes, ils permettent une bien meilleure surveillance. En outre, ces appareils communiquent les mesures aux pompes à insuline lorsque les patients en sont équipés. La plage de mesure des capteurs CGM est typiquement comprise entre 40 mg/dl et 400 mg/dl.

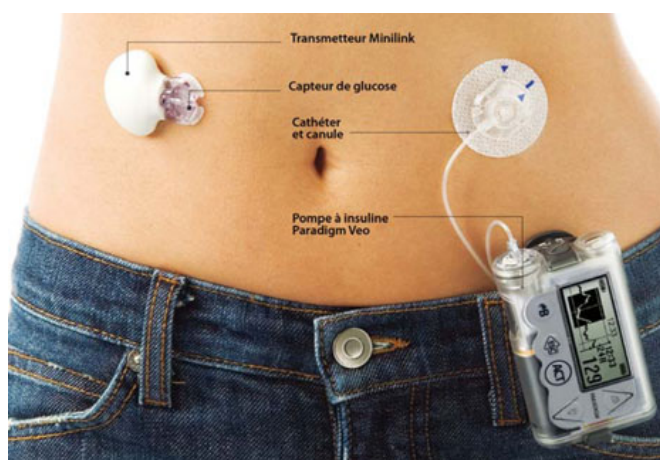


FIGURE 1.6 – Dispositif de mesure en continu de la glycémie interstitielle associé à une pompe à insuline

Dans ce travail de recherche, nous utiliserons des données provenant de patients équipés d'une pompe à insuline et d'un dispositif de mesure en continu de la glycémie.

### 1.2.2 Déséquilibres

Il est souvent difficile pour les patients atteints de diabète de type 1 d'évaluer correctement la dose d'insuline à injecter car les besoins en insuline dépendent de la quantité de *glucides* contenue dans l'assiette (dont l'estimation reste un exercice difficile) et que le stress, l'activité physique et la maladie sont autant de phénomènes venant perturber ces besoins. Ainsi, il n'est pas rare que la dose injectée ne soit pas en adéquation avec les besoins réels du patient entraînant des déséquilibres de la glycémie que sont :

- a) l'**hyperglycémie** : lorsque la dose d'insuline injectée n'est pas suffisante, l'organisme ne va pas pouvoir disposer du sucre présent dans le sang. Cela va avoir deux conséquences :
- le glucose va s'accumuler dans le sang, la glycémie augmente (on parle d'*hyperglycémie* pour des glycémies supérieures à 180 mg/dl) ;
  - alors même que le glucose est en sur-concentration dans le sang, l'organisme manque d'énergie. Pour approvisionner les cellules, il va transformer les stocks de graisse en glucides. Ce phénomène libère des toxines (*cétones*) dans l'organisme.
- b) l'**hypoglycémie** : lorsque la dose d'insuline injectée est trop grande, la (*glycolyse*) est sur-stimulée, le foie stocke le glucose et les muscles en captent également abondamment. Ainsi la concentration de glucose va chuter et le cerveau va rapidement manquer d'énergie. Les premiers symptômes sont la faiblesse et une grande faim. On parle d'*hypoglycémie* pour des glycémies inférieures à 60 mg/dl. A de telles valeurs de glycémie le pancréas sécrète du glucagon. Mais dans cette situation de stress, le corps sécrète d'autres hormones (comme l'*adrénaline*) dont l'action est hyperglycémisante. Cependant l'effet des *hormones de contre-régulation* n'est pas très rapide. Aussi, afin de revenir à une glycémie normale, le patient doit :
- se mettre au repos en arrêtant toute activité.
  - se resucrer avec une dose de l'ordre 15 g de sucre.

Si l'hypoglycémie est plus sévère (glycémie inférieure à 40 mg/dl), le patient risque le coma. Dans ce cas il faudra rapidement procéder à une injection de glucagon.



FIGURE 1.7 – Kit de perfusion de Glucagon

### 1.2.3 Complications

L'hypoglycémie engendre des complications à très court terme. Les premiers symptômes sont [3] : tremblements, étourdissements, fourmillements dans les doigts et la bouche, palpitations cardiaques. Si l'hypoglycémie n'est pas corrigée, les manifestations s'aggravent : confusion mentale, troubles du comportement, vision trouble, somnolence. Dans les cas sévères : convulsions, coma, décès [4].

L'hyperglycémie répétée est, quant à elle, source de nombreuses complications à long terme [3] : rétinopathie, néphropathie, complications neurologiques, cardiovasculaires...

Pour les patients sous pompe, en cas d'obstruction du cathéter, très rapidement le corps ne dispose plus d'insuline. La glycémie monte, mais plus dramatiquement qu'en cas de sous-dosage. La production de cétones va devenir rapidement toxique. Il faut impérativement procéder à une injection d'insuline. L'observation clinique montre qu'en cas de présence de cétone, il existe une insulino-résistance temporaire. Si le manque d'insuline se prolonge, le patient risque le *coma cétonique*, engageant le risque vital [4].

### 1.2.4 Insulinothérapie fonctionnelle

Le diabète se traite par plusieurs injections quotidiennes. Mais encore faut-il savoir quelles doses faire, au risque de se retrouver en hypoglycémie ou en hyperglycémie.

L'insulinothérapie fonctionnelle (IF) est une approche éducative qui permet au patient d'ajuster ses doses d'insulines en fonction des repas, des mesures de glycémie, mais aussi de réévaluer ses besoins dans le temps. L'observation clinique a développé des outils afin d'aider le patient à choisir et ajuster ses injections d'insuline. Ces outils sont mis en place lors d'un séjour à l'hôpital (généralement lorsque le patient est mis sous pompe [26]) ou peuvent être réévalués par le patient à son domicile à l'aide d'un protocole [2].

Une fois que les besoins en insuline sont évalués, l'ensemble de ces outils (*débit basal, compensatoire, unités-portions...*) sont consignés dans des documents semblables à ceux présentés en annexe A.

- a) le **débit basal** : une certaine quantité d'insuline doit être présente à tout moment dans le plasma afin que l'organisme dispose du glucose présent dans le sang. Cela est assuré soit par une injection d'insuline à diffusion lente soit par un débit constant programmé sur la pompe. On règle cette dose d'insuline lors d'un jeûne glucidique de 24 heures. Si le débit basal est sous-estimé, la glycémie augmentera en permanence entraînant une forte hyperglycémie ; si le débit basal est sur-estimé, la glycémie ne cessera pas de diminuer et le patient sera perpétuellement en hypoglycémie [27], [28]. Le réglage est avéré correct lorsque la glycémie reste constante au cours du jeûne : "Le rôle de l'insuline basale n'est pas de normaliser la glycémie, mais de la stabiliser pendant 24 heures, avec une tolérance de  $\pm 0,30$  g/l " [2].

Lorsque les patients sont équipés d'une pompe à insuline, il est possible d'établir un schéma avec plusieurs valeurs du débit basal (typiquement trois) afin d'éviter des variations de la glycémie liées par exemple à des phénomènes hormonaux (phénomène de l'aube [29]).

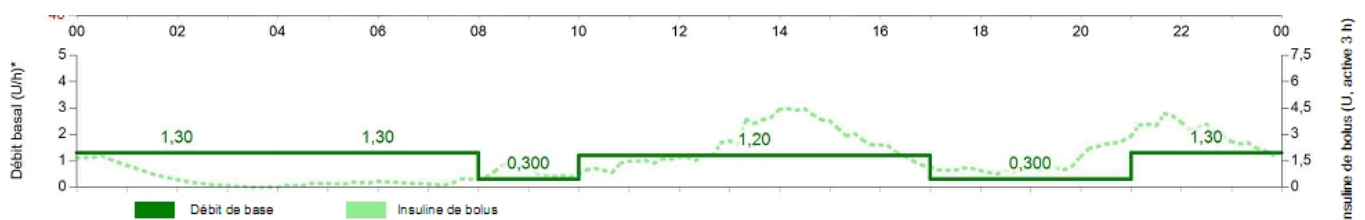


FIGURE 1.8 – Schéma de débit basal d'après données cliniques fournies par le CHU de Nantes



Les outils qui suivent présupposent que le *débit basal* (ou plus succinctement le *basal*) est parfaitement ajusté.

- b) Le **compensatoire** : c'est la chute de glycémie provoquée par l'injection d'une unité d'insuline. En anglais cet outil est appelé Correction Factor (**CF**) ou Insulin Sensitivity Factor (**ISF**). Il est utilisé pour calculer une dose d'insuline à injecter pour corriger une hyperglycémie (le *rattrapage*). Le patient ayant une glycémie  $G$  au dessus de l'*objectif glycémique*  $G_{\text{ref}}$  devra faire une injection  $U_{\text{BG}}$  afin que sa glycémie revienne à  $G_{\text{ref}}$ .

Le bolus de correction  $U_{\text{BG}}$  est donnée par :

$$U_{\text{BG}} = \frac{G - G_{\text{ref}}}{\text{CF}} = \frac{G - G_{\text{ref}}}{\text{ISF}} \quad (1.1)$$

- c) Les **unités-portion** : notées **U/P**, sont le nombre d'unités d'insuline à injecter par portion de glucides contenus dans le repas et permettant d'avoir une variation de glycémie nulle entre le début du repas et la fin de la digestion. Une portion  $p$  de glucides correspond à 20 g dans notre cas.

Le bolus  $U_{\text{Carb}}$  correspondant à  $p$  portions, soit un repas contenant  $g_{\text{CHO}}$  grammes de glucides, est :

$$U_{\text{Carb}} = p \times U/P = \frac{g_{\text{CHO}}}{20} \times U/P \quad (1.2)$$

**Carbo to Insulin Ratio** et **Insulin to Carbo Ratio** : le "Carbo to Insulin Ratio", noté **CIR** et exprimé en [g/U], correspond au nombre de grammes de glucides compensant la chute de glycémie provoquée par l'injection d'une unité d'insuline. On utilise également le rapport Insulin to Carbo Ratio, noté **ICR** et exprimé en [U/g]. ICR est l'inverse de CIR.

Le bolus  $U_{\text{Carb}}$  correspondant à un repas contenant  $g_{\text{CHO}}$  grammes de glucides est donc :

$$U_{\text{Carb}} = \frac{g_{\text{CHO}}}{\text{CIR}} = g_{\text{CHO}} \times \text{ICR} \quad (1.3)$$

Par exemple  $U/P = 2$  [U / 20  $g_{\text{CHO}}$ ] correspondra à  $\text{ICR} = 1 : 10$  [U :  $g_{\text{CHO}}$ ] et à  $\text{CIR} = 10$  [ $g_{\text{CHO}}$  / U].

On associe à chaque repas de la journée un CIR différent (§Annexe A). En effet le type d'aliments consommé et la manière de les cuisiner va modifier la vitesse à laquelle les sucres passent dans l'organisme ainsi que leur pouvoir hyperglycémiant. Cette notion est liée à l'index glycémique d'un aliment ou d'un plat<sup>1</sup>.

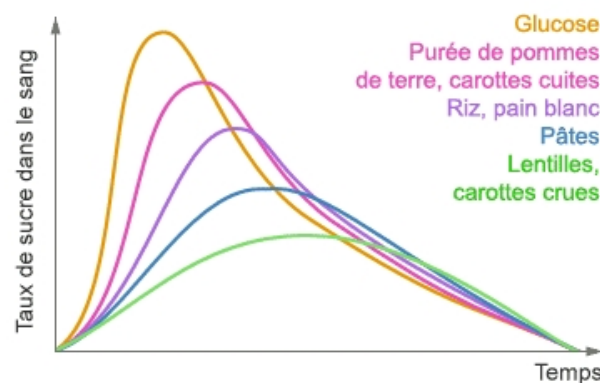


FIGURE 1.9 – Effet de différents repas sur la glycémie à quantité de glucides égale

- d) Le **resucrage** : est l'augmentation de la glycémie après la digestion d'une portion de 15 g de glucides (3 carrés de sucre n°4) sans injection supplémentaire d'insuline. Cette valeur peut servir de base pour estimer les unités-portion.

<sup>1</sup>Les notions de sucres rapides et sucres lents sont plus populaires.

## Calcul du bolus

Le bolus qui doit être injecté au moment du repas doit tenir compte :

- de la quantité de glucides contenue dans le repas à venir
- mais aussi de la glycémie mesurée

L'injection conseillée par l'insulinothérapie fonctionnelle sera :

$$U_{inj} = U_{Carb} + U_{BG} \quad (1.4)$$

Ce calcul est repris sur les documents d'éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle en annexe A. Malgré ces outils, chaque repas et chaque injection peut devenir un véritable problème de mathématique, car :

- l'activité physique [25], la maladie, le stress sont autant de facteurs susceptibles de faire varier le compensatoire (CF) qui connaît de plus des variations nyctémérales [30] ;
- le temps de digestion, l'index glycémique, et donc le CIR de chaque repas sont différents [31],
- il peut subsister une partie résiduelle d'insuline active du précédent bolus.

Aussi les lecteurs de glycémie, les pompes à insuline sont le plus souvent dotés de calculateurs de bolus (Bolus Wizard ou Bolus Advisor en anglais) permettant de simplifier la tâche au patient.

## Assisant Bolus (Bolus Wizard) et insuline active résiduelle

Les Assistants de Bolus sont de simples calculatrices. Les médecins paramètrent au préalable ces calculatrices avec des valeurs personnalisées du *compensatoire*, des *unités-portions*, de l'*objectif glycémique* en fonction de l'heure. Ainsi, au moment de l'injection, les patients n'ont plus qu'à estimer la quantité de glucide pour avoir un conseil sur la dose d'insuline à injecter.

Cependant, ces doses peuvent être sur-évaluées si les unités d'injections récentes n'ont pas été prises en compte. Ces unités s'appellent l'*insuline active résiduelle (IAR)* ou *Insulin on Board (IOB)* en anglais. L'IOB représente le nombre d'unités des bolus précédents qui sont toujours actives, c'est à dire qui vont avoir une influence sur la glycémie. Ces unités doivent être soustraites de l'injection calculée (1.4) afin d'éviter l'hypoglycémie. Le calcul du bolus réalisé par les Bolus Wizard est alors donné par :

$$U_{inj} = U_{Carb} + U_{BG} - IOB \quad (1.5)$$



FIGURE 1.10 – Illustration du calcul du Bolus Wizard avec Insulin on Board

La plupart des Assistants de Bolus utilisent l'IOB mais chacun estime l'IOB avec un algorithme qui lui est propre [32]. Pour utiliser cette fonction, les médecins doivent paramétrer la *durée d'action de l'insuline (DIA)*. Cependant l'estimation au plus juste de la durée d'action de l'insuline et donc de l'IOB est encore un point critique [15]. La DIA n'est en général pas évaluée lors de l'éducation à l'IF et c'est souvent une valeur par défaut entre 4 et 6 heures qui est utilisée.

### 1.2.5 Les défis

Bien sûr au niveau de la recherche clinique le défi consiste à guérir le patient. Il existe plusieurs pistes comme celle consistant à recréer des cellules  $\beta$  qui ont été détruites à partir des cellules  $\alpha$  qui elles restent opérationnelles [33]. On peut encore citer le projet de bio-pancréas artificiel qui serait une poche qui contient des cellules vivantes secrétant de l'insuline à la demande [34]. Cette poche à membrane poreuse serait implantée lors d'une opération et a le grand avantage d'être tolérée par l'organisme ce qui ne nécessite pas la prise d'un traitement immuno-suppresseur. Dans les cas extrêmes on a recours à la greffe de pancréas, souvent accompagnée d'une greffe de rein. La greffe est conditionnée par la disponibilité d'organes compatibles et nécessite la prise d'immuno-suppresseurs.

Le défi technologique consiste à réguler la glycémie 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 à l'aide un système autonome. Ce système ne guérit pas du diabète, mais en améliorant quotidiennement l'équilibre glycémique, il permettrait d'améliorer la qualité de vie du patient et de réduire les complications à long terme. Ce système nécessite un capteur (le capteur CGM), un actionneur (la pompe à insuline) ainsi qu'un algorithme capable de calculer la dose adéquate à chaque instant. Ce projet est communément désigné sous le nom de "pancréas artificiel" et est illustré sur la Figure 1.11. Les technologies des capteurs et de la pompe sont aujourd'hui robustes et portables, il reste donc à trouver l'algorithme.

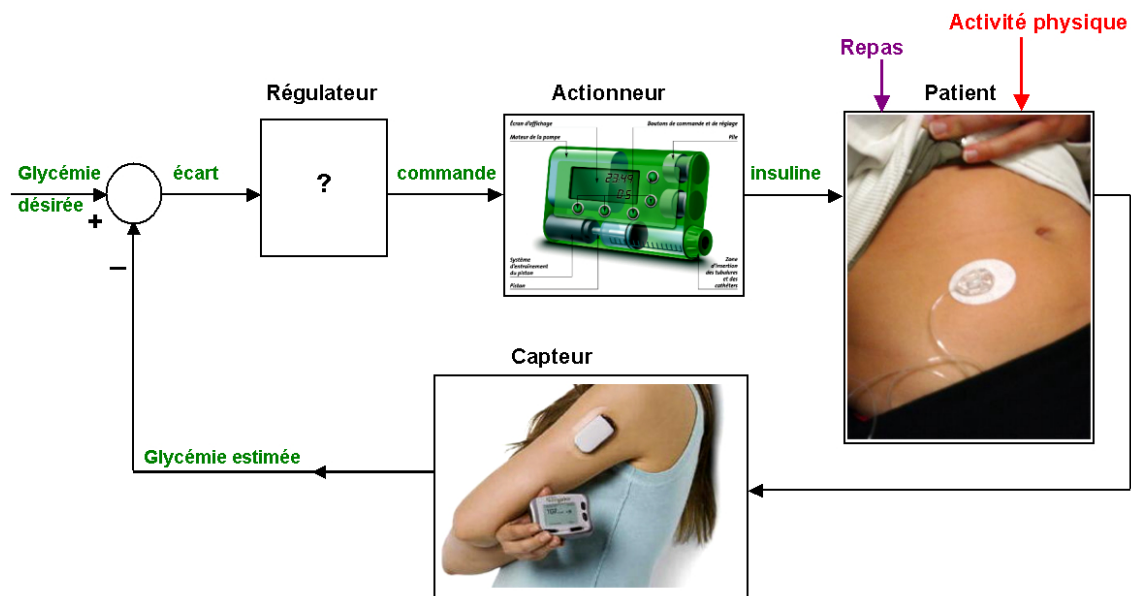


FIGURE 1.11 – Principe du pancréas artificiel

Dans le projet de pancréas artificiel, les algorithmes PID (Proportionnelle-Intégrale-Dérivée) et MPC (model predictive control) sont les plus utilisés [6].

Medtronic a reçu en septembre 2016 l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) pour commercialiser la pompe Minimed 670G [7]. Cette pompe utilise un algorithme de type PID. Le fonctionnement de la boucle fermée se fait de manière hybride c'est à dire que le patient fait ses bolus lors des repas et que l'algorithme calcule les injections entre les repas pour compenser les hyperglycémies et limiter les hypoglycémies. Le réglage d'un PID est très intuitif, ne nécessite pas de modélisation du processus (ici le métabolisme du patient), mais n'assure pas le respect des fortes contraintes propres à ce problème :

- positivité de la commande (on ne peut qu'injecter de l'insuline, pas en retirer),
- absence d'hypoglycémie (sauf à utiliser des systèmes de sécurité qui couperont l'injection en prévision d'une hypoglycémie, comme avec le système SmartGuard équipant déjà la pompe 640G de Medtronic ; mais dans ce cas ce n'est plus l'algorithme qui fonctionne et la boucle est ouverte pendant l'interruption d'injection).



Les algorithmes de commande prédictive (MPC) utilisent un modèle du métabolisme pour réaliser la prédiction des futures valeurs de glycémies. L'injection est déterminée par un algorithme d'optimisation qui prend en compte, dès sa conception, les contraintes du problème telle que la positivité de l'injection [8]. De plus le risque d'hypoglycémie est réduit en utilisant dans l'optimisation des fonctions de pénalisation asymétriques [9]. Aussi ce sont ces algorithmes qui sont plus largement répandus dans le projet du pancréas artificiel [6]. Les performances de ces algorithmes reposent entre autres sur la justesse et l'horizon auquel ces prédictions sont données. Ces deux points restent à améliorer afin de garantir le succès de la commande prédictive [8], d'où l'importance de la qualité du modèle.

### 1.3 Résumé

Chez la personne non diabétique, la glycémie est naturellement régulée grâce à deux hormones produites par le pancréas : l'insuline qui permet aux cellules de disposer du sucre présent dans le sang (et qui a donc une action hypoglycémisante), et le glucagon qui ordonne la libération des stocks de sucres présents dans le foie (et qui a donc une action hyperglycémisante).

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui cause la destruction irréversible des cellules  $\beta$  du pancréas. Dans ces conditions le pancréas ne peut plus sécréter d'insuline et la *glycémie n'est plus régulée*. Le traitement actuel consiste en plusieurs injections quotidiennes d'insuline adaptées aux besoins de l'organisme. Si les doses injectées sont sous-évaluées, le sucre s'accumule dans le sang : c'est l'*hyperglycémie*. Si les doses injectées sont trop élevées la glycémie chute, c'est l'*hypoglycémie*.

Un protocole (réalisé en milieu hospitalier ou en ambulatoire) permet d'estimer au mieux les injections d'insuline nécessaires au patient . Des outils sont alors proposés (Basal, Unités-portion (ou CIR), compensatoire (CF)) pour aider le patient à adapter ses injections à son mode de vie : c'est l'*insulinothérapie fonctionnelle* (cf. annexe A). Il faut administrer en continu un débit constant qui permet de maintenir la glycémie constante en période de jeûne glucidique : c'est le *débit basal*. Si celui-ci est sous-estimé, la glycémie augmentera et le patient sera perpétuellement en hyperglycémie. Si le débit de base est sur-estimé, le patient sera perpétuellement en hypoglycémie. A chaque repas, une injection supplémentaire d'insuline (*bolus*) est nécessaire pour que la glycémie retourne à des valeurs normales (entre 80 mg/dl et 120 mg/dl) après la digestion. Cette injection est calculée en fonction du nombre de glucides dans l'assiette et de la glycémie mesurée avant le repas.

Le projet de pancréas artificiel réalise la régulation en continu par un système technique intégrant une pompe à insuline, un capteur de glycémie et un algorithme calculant à chaque instant l'injection d'insuline. Dans ce domaine, la commande prédictive est la plus populaire mais afin de garantir son succès il est nécessaire d'améliorer la justesse et l'horizon des prédictions données par le modèle du métabolisme du patient.

Le chapitre suivant présentera les modèles les plus populaires du métabolisme du patient, mettra en lumière ce qu'ils ont apporté mais aussi leurs défauts. La première partie présentera le nouveau modèle et ses propriétés, ce qui constitue la première contribution de cette thèse. La seconde partie présentera deux nouvelles lois de commande pour la régulation automatique de glycémie.

## Etat de l'art des modèles historiques

<b>Le test de tolérance au glucose</b> . . . . .	<b>34</b>
<b>2.1 Le Modèle de Bergman</b> . . . . .	<b>34</b>
2.1.1 Le modèle modifié . . . . .	35
2.1.2 Analyse du modèle modifié . . . . .	35
<b>2.2 Modèle de De Gaetano</b> . . . . .	<b>36</b>
2.2.1 Le modèle modifié . . . . .	37
2.2.2 Analyse du modèle modifié . . . . .	37
<b>2.3 Modèle de Hovorka</b> . . . . .	<b>38</b>
2.3.1 Le modèle modifié . . . . .	39
2.3.2 Analyse du modèle modifié . . . . .	39
<b>2.4 Modèle de Dalla Man</b> . . . . .	<b>41</b>
2.4.1 Le modèle modifié (UVA/Padova) . . . . .	41
2.4.2 Analyse du modèle modifié . . . . .	43
<b>2.5 Autres modèles</b> . . . . .	<b>44</b>
2.5.1 Modèles ARMAX . . . . .	44
2.5.2 Un modèle linéaire . . . . .	45
<b>2.6 Conclusion</b> . . . . .	<b>46</b>

Depuis le premier modèle [10] proposé par Bolie en 1961, la dynamique de la glycémie et de l'insuline a été modélisée à de très nombreuses reprises. La plupart de ces modèles ont été établis et validés à partir de données de test de tolérance au glucose de personnes non-diabétiques ou diabétiques de type 2. Par la suite ils ont été adaptés pour modéliser un diabète de type 1. Un chapitre ne suffirait pas à passer en revue tous les modèles existants. Aussi nous présenterons quelques-uns des modèles qui font date [16], [17], [18], [19] et qui sont utilisés dans les travaux actuels. Chacun de ces modèles a apporté un éclairage différent et ils sont encore largement utilisés. Ils varient par leur nature, leur complexité et leur nombre de paramètres. Cependant, un calcul des points d'équilibre de ces modèles montrera que ces derniers ne sont pas cohérents avec l'observation clinique et les faits présentés au chapitre 1. Cela constitue leur point faible majeur.

## Le test de tolérance au glucose

Le test tolérance au glucose permet de poser un diagnostic de diabète de type 1 ou de type 2. Il consiste à donner à un patient une dose de glucose par voie orale (OGTT pour *oral glucose tolerance test*) ou par voie intraveineuse (IVGTT pour *intra-veinous glucose tolerance test*). On observe ensuite durant deux heures l'évolution de sa glycémie. Si, deux heures après la prise de glucose, la glycémie :

- est inférieure à 140 mg/dl, la personne n'est pas sujette au diabète ;
- est comprise entre 140 et 200 mg/dl, il y a un risque de diabète type 2 ;
- est supérieure à 200 mg/dl, la personne est sujette au diabète type 1.

Le test peut également être complété par une injection d'insuline pour faire redescendre la glycémie.

### 2.1 Le Modèle de Bergman

En 1961 dans [10], Bolie établit le premier modèle permettant de décrire la régulation naturelle de la glycémie (chez une personne non-diabétique). En 1979 les auteurs de [35] cherchent à estimer la sensibilité à l'insuline à partir d'un IVGTT chez des chiens (non-diabétiques) à la suite d'une injection intraveineuse de 100mg/kg, 200 mg/kg et 300 mg/kg de glucose. Ils comparent différentes structures de modèles ayant pour entrée l'insulinémie  $I$  (dont l'élévation naturelle est provoquée par l'injection de glucose) et pour sortie la glycémie  $G$ . Un modèle non-linéaire est retenu pour ses qualités à s'ajuster aux données, à être identifiable et à pouvoir calculer à partir de ses paramètres la sensibilité à l'insuline.

$$\begin{cases} \dot{G} = -(p_1 + X)G + p_4 \\ \dot{X} = -p_2X + p_3I \end{cases}$$

où les  $p_i$  sont les paramètres et  $X$  est l'insuline dite active. En définissant  $E$  l'efficacité de la glycémie sur la variation de cette même glycémie ( $E = -\frac{\partial \dot{G}}{\partial G}$ ), l'index de sensibilité à l'insuline est alors calculée comme l'influence, en régime permanent, de l'insuline sur l'efficacité de la glycémie soit :

$$X_{\text{eq}} = \frac{p_3}{p_2} I_{\text{eq}} ; \quad E_{\text{eq}} = X_{\text{eq}} + p_1 \quad \text{et} \quad S_I = \frac{\partial E_{\text{eq}}}{\partial I_{\text{eq}}} = \frac{p_3}{p_2}$$

Ce paramètre est particulièrement intéressant pour caractériser l'insulino-résistance d'un patient diabétique de type 2.

Une étude similaire est menée dans [36]. Ce travail consiste à comparer des modèles d'ordres réduits permettant de modéliser la réponse du pancréas, *i.e.* la sécrétion endogène d'insuline, faisant suite à une injection de glucose. Cette étude est également menée sur des chiens non-diabétiques. Le modèle retenu est :

$$\frac{dI}{dt} = \gamma(G - h)^+ \times t - n(I(t) - I_b)$$

où  $\begin{cases} (G - h)^+ = G - h \text{ si } G \geq h \\ (G - h)^+ = 0 \text{ si } G < h \end{cases}$

et  $I_b$  est la valeur *basale* de l'insulinémie .

Ces deux modèles sont repris en 1981 dans [16]. Les données issues du test intra-veineux de tolérance au glucose réalisé sur 18 *personnes non-diabétiques ou atteintes de diabète de type 2* ont permis d'évaluer pour chaque personne la réaction du pancréas ainsi que l'index de sensibilité à l'insuline. Les auteurs notent qu'il faut encore évaluer le modèle dans d'autres conditions que l'IVGTT, c'est à dire à plus long terme. Cet article constitue la référence du modèle dit "*minimal*" ou encore "*modèle de Bergman*".

### 2.1.1 Le modèle modifié

Ce modèle, pour être adapté au patient diabétique de type 1, est modifié par les auteurs de [37]. Le terme de sécrétion endogène est supprimé et remplacé par un terme d'infusion exogène d'insuline et un terme d'infusion de glucose est également introduit. Ainsi, les équations du modèle de Bergman modifié pour le patient atteint de diabète de type 1 s'écrivent :

$$\begin{cases} \dot{G}(t) = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b + m(t) \\ \dot{X}(t) = -p_2 X(t) + p_3 (I(t) - I_b) \\ \dot{I}(t) = -n(I(t) - I_b) + \frac{u(t)}{V} \end{cases}$$

où  $G$  est la glycémie,  $I$  est l'insulinémie,  $X$  est l'insuline dite "active",  $u(t)$  est le débit d'insuline et  $m(t)$  est le débit de glucose.  $G_b$  et  $I_b$  qui font référence à des valeurs "basales",  $n$ ,  $p_1$ ,  $p_2$  et  $p_3$  sont les paramètres du modèle.  $V$  est le volume de distribution de l'insuline qui peut être calculé en fonction de la masse du patient.

Cette modification (ainsi que d'autres équivalentes) est reprise dans de nombreux articles, dont [17], [38], [12], [39], traitant de simulation et de contrôle de glycémie chez les personnes diabétiques de type 1.

### 2.1.2 Analyse du modèle modifié

On calcule les points d'équilibre lors d'un jeûne ou lorsqu'il n'y a pas d'apport de glucides (ce qui correspond à  $m(t) = 0$  dans les équations du modèle modifié) et pour une injection constante d'insuline  $u(t) = U_{eq}$ . En écrivant  $\dot{I} = 0$ ,  $\dot{X} = 0$  et  $\dot{G} = 0$ , on obtient immédiatement :

$$\begin{cases} I_{eq} = I_b + \frac{U_{eq}}{nV} \\ X_{eq} = \frac{p_3}{p_2} (I_{eq} - I_b) = \frac{p_3}{p_2} \cdot \frac{U_{eq}}{nV} \\ G_{eq} = \frac{p_1}{p_1 + X_{eq}} G_b = \frac{p_1}{p_1 + \frac{p_3}{p_2} \cdot \frac{U_{eq}}{nV}} G_b \end{cases} \quad (2.1)$$

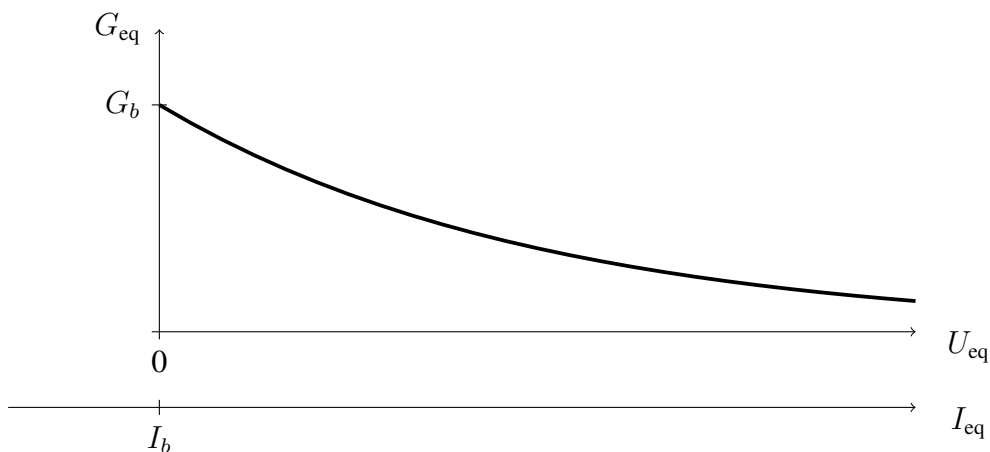


FIGURE 2.1 – Points d'équilibre du modèle de Bergman modifié

On observe sur la Figure 2.1 qui représente ces points d'équilibre :

- qu'un débit exogène d'insuline nul correspond, comme l'a montré le calcul des points d'équilibre, à une insulinémie égale à  $I_b$ . Cela est contradictoire avec le fait que pour le patient diabétique de type 1,

la sécrétion endogène d'insuline est nulle et que par conséquent l'absence d'infusion d'insuline doit conduire à  $I_{eq} = 0$  (c.f. §1.2).

- Que si l'on considère  $I_b = 0$ , ou si l'on passe cette première critique sous silence, on observe également que lorsque l'infusion d'insuline est nulle, la glycémie vaut  $G_b$ . Or nous avons vu §1.2.2 et §1.2.3 que lorsque l'infusion est nulle la glycémie augmente dangereusement, avec des complications possibles.
- Que les points d'équilibre calculés par l'Eq. (2.1) expriment qu'il existe une infinité de débits constants conduisant la glycémie à l'équilibre. Les valeurs de glycémies à l'équilibre dépendent explicitement de ce débit constant par la relation :

$$G_{eq} = \frac{p_1}{p_1 + \frac{p_3}{p_2} \cdot \frac{U_{eq}}{nV}} G_b$$

Ce résultat ne correspond pas à la réalité où les patients sous pompe ont un débit basal unique qui permet de maintenir la glycémie constante en période de jeûne à n'importe quelle valeur §2.2.4, [2], [28], [27].

Ces résultats d'analyse du comportement statique du modèle vont avoir des conséquences sur le comportement dynamique. En effet, si tout débit constant régule la glycémie, il est évident que suite à une perturbation de type repas ou injection de glucose (via le terme  $m(t)$ ), la glycémie de ce modèle de patient diabétique de type 1 sera régulée sans qu'il y ait besoin d'un bolus comme c'est le cas pour le patient réel §1.2.4.

## Conclusion

Le modèle minimal établi dans le cadre de l'IVGTT a un domaine de validité à court terme comme le suggère les auteurs de [35]. Ce modèle a les caractéristiques attendues lorsqu'il décrit un sujet non diabétique ou diabétique de type 2.

L'analyse statique du modèle modifié pour rendre compte de la pathologie du diabète de type 1 a montré qu'en période de jeûne la glycémie est régulée par toute injection constante contrairement à l'observation clinique. Nous avons également montré que suite à un repas la glycémie sera régulée par ce débit constant sans qu'il soit besoin de faire une injection supplémentaire (bolus). Ainsi le domaine de validité de ce modèle se trouve fortement restreint lorsqu'il doit être utilisé pour le diabète de type 1.

## 2.2 Modèle de De Gaetano

En 2000, De Gaetano montre dans [17] que pour certaines combinaisons de paramètres, le modèle minimal ne possède pas d'équilibre. Il établit, à partir de données cliniques concernant dix personnes non-diabétiques suivant un IVGTT, un nouveau modèle qu'il nomme modèle dynamique.

Le modèle est composé de deux équations avec comme états  $G(t)$  la glycémie et  $I(t)$  le taux d'insuline dans le plasma sanguin. Les paramètres  $b_i$  sont tous positifs. Ces équations ne contiennent plus le terme  $I_b$  que nous avons contesté dans le cadre du modèle minimal, ni le terme  $G_b$ .

$$\begin{aligned} \dot{G}(t) &= -b_1 \cdot G(t) - b_4 \cdot I(t) \cdot G(t) + b_7 \\ \dot{I}(t) &= -b_2 \cdot I(t) + \frac{b_6}{\Delta t} \int_{t-\Delta t}^t G(\sigma) d\sigma \end{aligned}$$

Le terme  $b_7$  représente l'augmentation constante de la glycémie due à l'apport constant de glucose par le foie. L'équation d'insulinémie suggère que la sécrétion d'insuline par le pancréas ( $\frac{b_6}{\Delta t} \int_{t-\Delta t}^t G(\sigma) d\sigma$ ) est proportionnelle à la valeur moyenne de la glycémie sur l'intervalle de temps  $\Delta t$ .

En 2007 dans [40], le modèle est amélioré afin d'estimer de manière fiable et robuste la sensibilité à l'insuline à partir de donnée d'un IVGTT. Le *Single Delay Model* (SDM) est ajusté à des données d'IVGTT (glycémie et insulinémie) de 40 personnes non-diabétiques. Les équations du SDM sont les suivantes :

$$\begin{aligned}\dot{G} &= -K_{xgI}I(t)G(t) + \frac{T_{gh}}{V_g} \\ \dot{I} &= -K_{xi}I(t) + \frac{T_{igmax}}{V_i} \frac{\left(\frac{G(t-\tau_g)}{G^*}\right)^\gamma}{1 + \left(\frac{G(t-\tau_g)}{G^*}\right)^\gamma}\end{aligned}$$

Le terme  $-K_{xgI}I(t)G(t)$  représente la résultante de la consommation insulino-dépendante par les tissus et l'apport hépatique insulino-dépendant (s'additionnant à une production constante). Le terme  $\frac{T_{gh}}{V_g}$  représente la résultante entre la consommation insulino-indépendante (principalement par le cerveau) et l'apport constant provenant du foie. Dans la seconde équation le terme  $-K_{xi}I(t)$  la dégradation spontanée de l'insuline tandis que l'autre terme représente la sécrétion endogène d'insuline. En 2013 [41] ce modèle est complété avec des dynamiques de la digestion afin de pouvoir identifier la sensibilité à l'insuline à partir d'un OGTT.

### 2.2.1 Le modèle modifié

En éliminant le terme de sécrétion endogène d'insuline, le SDM peut être adapté à la pathologie du diabète de type 1. Avec  $u_i(t)$  l'infusion exogène d'insuline, et  $V_i$  le volume de distribution de l'insuline, on a :

$$\begin{aligned}\dot{G} &= -K_{xgI}I(t)G(t) + \frac{T_{gh}}{V_g} \\ \dot{I} &= -K_{xi}I(t) + \frac{u_i(t)}{V_i}\end{aligned}$$

### 2.2.2 Analyse du modèle modifié

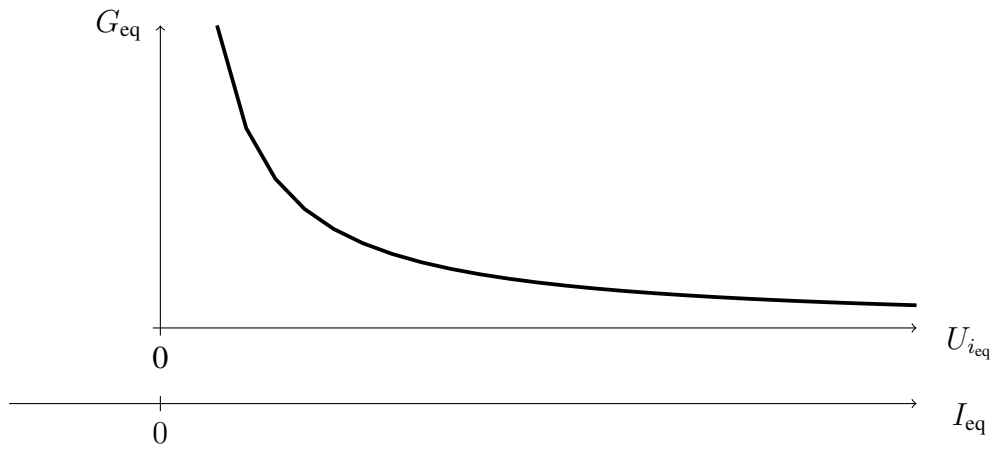
On exprime les points d'équilibre à jeun (il n'y a pas d'entrée de glucides sur l'équation de  $\dot{G}$ ) sous infusion  $U_{ieq}$  constante en écrivant  $\dot{I} = 0$  et  $\dot{G} = 0$  :

$$\begin{cases} 0 = -K_{xgI}I_{eq}G_{eq} + \frac{T_{gh}}{V_g} \\ 0 = -K_{xi}I_{eq} + \frac{U_{ieq}}{V_i} \end{cases}$$

On obtient immédiatement :

$$\begin{cases} I_{eq} = \frac{U_{ieq}}{K_{xi}V_i} \\ G_{eq} = \frac{T_{gh}}{V_g K_{xgI} I_{eq}} = \frac{K_{xi}V_i}{K_{xgI}V_g} \frac{T_{gh}}{U_{ieq}} \end{cases} \quad (2.2)$$

D'après l'Eq. (2.2) on trace les points d'équilibre en fonction du débit d'insuline.

FIGURE 2.2 – Points d'équilibre du *Single Delay Model* modifié

On observe sur la Figure 2.2 qui représente ces points d'équilibre :

- que lorsque le débit d'insuline est nul, l'insulinémie est nulle (comme attendu) et la glycémie tend vers l'infini. Bien qu'une grandeur comme la glycémie ne puisse pas être physiquement infinie, ce point n'est pas mis en débat. En effet, au delà de certaines valeurs de la glycémie, les patients sont en état de coma cétonique et doivent être hospitalisés en urgence. Il est évident que ce modèle, comme les autres présentés dans cette thèse, n'ont pas pour objet de décrire de tels phénomènes ;
- que les points d'équilibre calculés par l'Eq. (2.2) expriment qu'il existe une infinité de débits constants conduisant la glycémie à l'équilibre. Comme pour le *modèle minimal modifié*, ce résultat ne correspond pas à la réalité (c.f. §1.2.4. a) [2], [28] et [27]) et c'est ce point qui est critiqué.

Les résultats d'analyse du comportement statique ont la même conséquence sur le comportement dynamique : tout débit constant régule la glycémie. Cela implique que lors d'une prise de repas sans injection supplémentaire d'insuline (*bolus*), la glycémie reviendrait d'elle-même à  $G_{eq}$  après la digestion.

## Conclusion

Le comportement du *modèle dynamique* a été établi et validé sur des données cliniques d'IVGTT de personnes non-diabétiques. Dans le cas du diabète de type 2, où la glycémie est mal régulée, le modèle reste pertinent.

L'analyse des points d'équilibre du *Single Delay Model* adapté dans le cadre du diabète de type 1 a montré qu'en période de jeûne les points d'équilibre ne sont pas réalistes : à chaque valeur de débit constant correspond une glycémie à l'équilibre. En conséquence la glycémie serait régulée par tout débit constant et suite à un repas la glycémie serait régulée sans qu'il soit besoin de faire un bolus. Ainsi le domaine de validité de ce modèle se trouve fortement restreint lorsqu'il doit être utilisé pour le diabète de type 1.

## 2.3 Modèle de Hovorka

Le *modèle minimal* et le *modèle dynamique* sont deux modèles qui font une description des dynamiques glucose-insuline avec une description minimaliste.

Avec 13 états et 12 paramètres, le modèle de Hovorka [18] introduit la description de l'effet de l'insuline sur l'apport endogène de glucose, décrit les dynamiques de la diffusion de l'insuline, celle du glucose injecté par voie intraveineuse, et leurs effets sur la glycémie. Il est validé sur un IVGTT de six hommes non-diabétiques.

### 2.3.1 Le modèle modifié

Dans [42], ce modèle est repris, modifié et augmenté avec un modèle de la digestion des glucides. Les équations de ce modèle sont utilisées pour réaliser une commande prédictive destinée à contrôler la glycémie de 10 personnes diabétiques de type 1 à jeun. La diffusion des glucides et celle de l'insuline utilise une structure à deux compartiments. Les équations du modèle complet sont les suivantes :

$$\begin{array}{l}
 \text{Diffusion des glucides} \\
 \left\{ \begin{array}{l} \dot{D}_1(t) = -\frac{D_1(t)}{t_{max,G}} + u_g(t) \\ \dot{D}_2(t) = \frac{D_1(t)}{t_{max,G}} - \frac{D_2(t)}{t_{max,I}} \\ U_G(t) = D_G A_G \frac{D_2(t)}{t_{max,G}} \end{array} \right. \\
 \\
 \text{Diffusion de l'insuline} \\
 \left\{ \begin{array}{l} \dot{S}_1(t) = -\frac{S_1(t)}{t_{max,I}} + u(t) \\ \dot{S}_2(t) = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \\ U_I(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \end{array} \right. \\
 \\
 \text{Sous-système insuline} \\
 \left\{ \begin{array}{l} \dot{I} = -k_e I(t) + \frac{U_I}{V_I} \\ \dot{x}_1(t) = -k_{a1} x_1(t) + k_{b1} I(t) \\ \dot{x}_2(t) = -k_{a2} x_2(t) + k_{b2} I(t) \\ \dot{x}_3(t) = -k_{a3} x_3(t) + k_{b3} I(t) \end{array} \right. \\
 \\
 \text{Sous-système glycémie} \\
 \left\{ \begin{array}{l} \dot{Q}_1(t) = -\left[ \frac{F_{01}^c}{V_G G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G(t) + EGP_0 [1 - x_3(t)] \\ \dot{Q}_2(t) = x_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t) \\ G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \end{array} \right.
 \end{array}$$

Ce modèle possède 10 états et 6 paramètres. Les autres constantes sont déterminées d'après la littérature.

### 2.3.2 Analyse du modèle modifié

Comme pour les autres modèles nous déterminons les points d'équilibre à jeun ( $U_G(t) = 0$ ) pour un débit constant d'insuline ( $u(t) = U_{eq}$ ). Après quelques calculs sans difficulté, il vient :

$$\left\{ \begin{array}{l} U_{I_{eq}} = U_{eq} \\ I_{eq} = \frac{U_{eq}}{k_e V_I} \\ x_{1_{eq}} = \frac{k_{b1}}{k_{a1}} I_{eq} = \frac{k_{b1}}{k_{a1}} \frac{U_{eq}}{k_e V_I} = S_{IT} \frac{U_{eq}}{k_e V_I} \\ x_{2_{eq}} = \frac{k_{b2}}{k_{a2}} I_{eq} = \frac{k_{b2}}{k_{a2}} \frac{U_{eq}}{k_e V_I} = S_{ID} \frac{U_{eq}}{k_e V_I} \\ x_{3_{eq}} = \frac{k_{b3}}{k_{a3}} I_{eq} = \frac{k_{b3}}{k_{a3}} \frac{U_{eq}}{k_e V_I} = S_{IE} \frac{U_{eq}}{k_e V_I} \\ Q_{1_{eq}} = \frac{(EGP_0(1-x_{3_{eq}}) - F_{10}^c - F_R)(k_{12} + x_{2_{eq}})}{x_{1_{eq}} x_{2_{eq}}} = \frac{(EGP_0(k_e V_I - S_{IE} U_{eq}) - (F_{10}^c + F_R) k_e V_I)(k_{12} k_e V_I + S_{ID} U_{eq})}{S_{IT} S_{ID} U_{eq}^2} \\ Q_{2_{eq}} = \frac{x_{1_{eq}} Q_{1_{eq}}}{k_{12} + x_{2_{eq}}} \\ G_{eq} = \frac{Q_{1_{eq}}}{V_G} \end{array} \right. \quad (2.3)$$

L'expression dépend des paramètres  $F_{10}^c$  et  $F_R$  dont les valeurs commutent en fonction de la valeur de



la glycémie <sup>1</sup>.

$$F_{01}^c = \begin{cases} F_{01} \text{ pour } G(t) \geq 4.5 \text{ mmol/L} \\ \frac{F_{01}G(t)}{4.5} \text{ autrement} \end{cases} \quad F_R = \begin{cases} 0.003(G(t) - 9)V_G \text{ pour } G(t) \geq 9 \text{ mmol/L} \\ 0 \text{ autrement} \end{cases}$$

Cependant, là encore, les Eqs. (2.3) suggèrent que tout débit constant d'insuline maintient la glycémie constante à une valeur dépendant de ce débit. La Figure 2.3 montre les points d'équilibre à jeun pour un patient diabétique de type 1 virtuel du simulateur de Cambridge [43] (*APCam*) et confirme l'analyse des Eqs. (2.3).

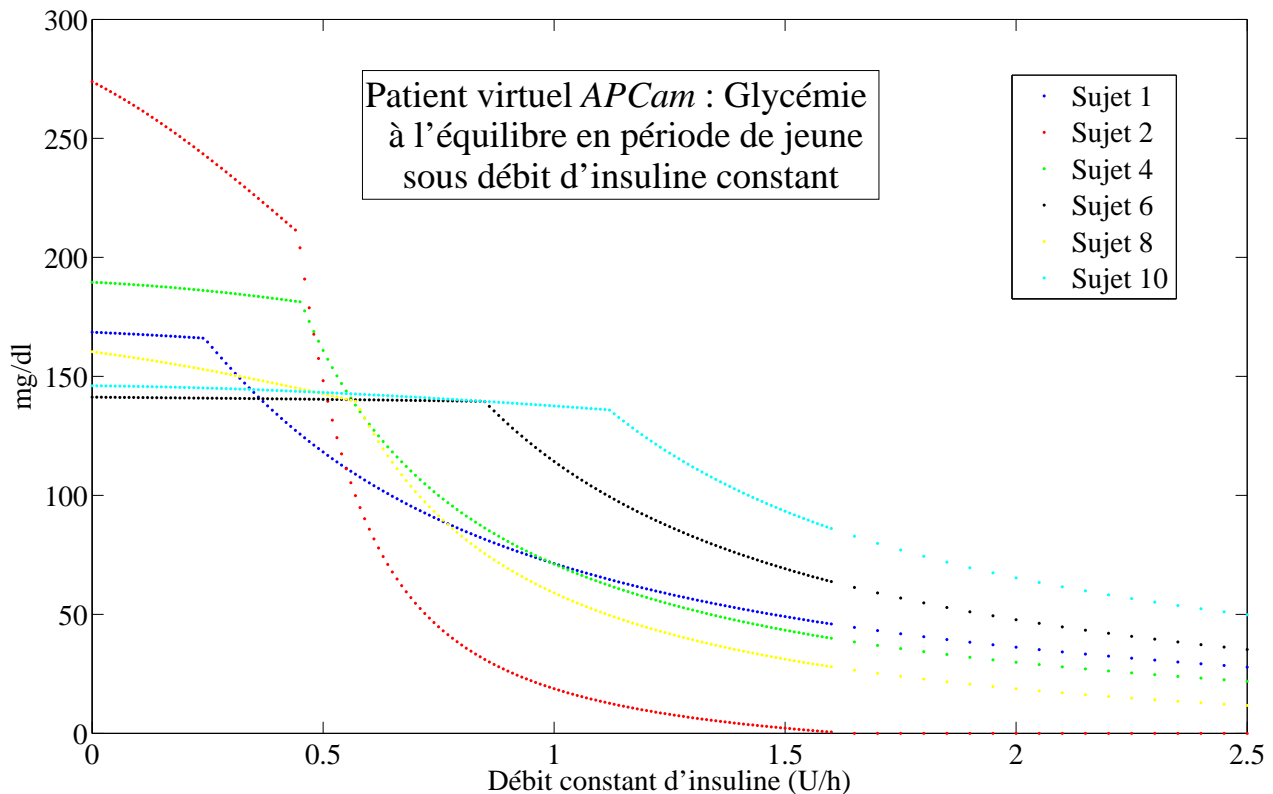


FIGURE 2.3 – Points d'équilibre à jeun des patients du simulateur de Cambridge *APCam*

## Conclusion

En tant que modèle utilisé dans une commande prédictive, le modèle doit donner une prédiction des valeurs futures de la glycémie. Les auteurs de [42] indiquent que l'erreur de prédiction<sup>2</sup> augmente de 0.2 mmol.L<sup>-1</sup>/15 min soit 3.6 mg/dl/15 min, pour des prédictions allant de 15 minutes à 4 heures. Les prédictions de la glycémie à jeun s'écartent à mesure que l'horizon augmente.

Ici nous avons montré que la validité à long terme de ce modèle du patient diabétique de type 1 est compromise. Une étude des points d'équilibre à jeun a montré que tout débit constant d'insuline maintient constante la glycémie à une valeur fonction de ce débit. Ainsi comme pour les modèles de Bergman et De Gaetano, tout débit constant régule la glycémie. En conséquence, en régime dynamique, la glycémie après un repas non accompagné de bolus rejoindrait la valeur d'équilibre fixée par le débit constant infusé. Ce comportement est contraire à l'observation clinique comme nous n'avons pas manqué de le souligner au §2.1 et §2.2.

<sup>1</sup>4.5 mmol/L = 80 mg/dl et 9 mmol/L = 160 mg/dl

<sup>2</sup>plus précisément la racine carré de la moyenne des erreurs au carré (RMSE)

## 2.4 Modèle de Dalla Man

Faisant suite aux travaux de modélisations successifs [35], [36], [16], [44], [45], [46], [47], les auteurs de [19] proposent un modèle faisant une description détaillée des phénomènes physiologiques suite à la prise d'un repas. Le métabolisme du patient est décomposé en sous-systèmes. Un modèle paramétrique de ces sous-systèmes est établi et identifié pour 204 personnes non-diabétiques et 12 personnes atteintes de diabète de type 2. Le modèle comporte 13 variables d'état et 35 paramètres.

### 2.4.1 Le modèle modifié (UVA/Padova)

Afin qu'il simule les dynamiques d'un patient diabétique de type 1, les auteurs de [48] adaptent le modèle de la manière suivante :

- la sécrétion d'insuline est remplacée par une équation de diffusion d'insuline exogène,
- la sécrétion endogène de glucose est augmentée à 2.4 mg/kg/min afin de rendre compte "d'une glycémie basale plus élevée" (*sic*)

L'ensemble des autres termes est inchangé.

En 2009, la Food and Drug Administration valide le simulateur UVA/Padova comme plateforme de tests précliniques d'algorithmes de régulation de glycémie pour le diabète de type 1 [49].

La Figure 2.4, tirée de [50], montre les points d'équilibre de patients virtuels de ce simulateur. On remarque que ces courbes ont la même allure que pour les autres modèles.

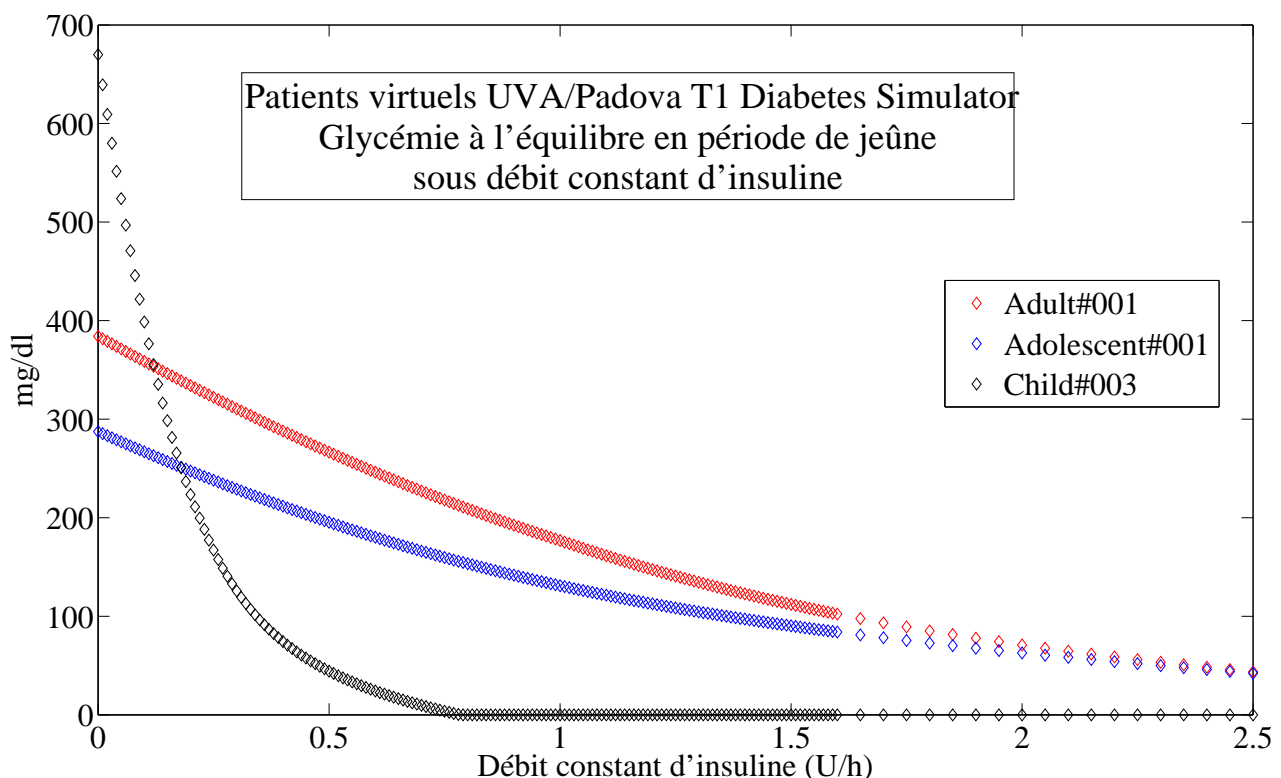


FIGURE 2.4 – Points d'équilibre à jeun des patients du simulateur UVA/Padova

Nous allons à présent illustrer les dynamiques qui sont la conséquence de ces points d'équilibre<sup>3</sup> :

<sup>3</sup>Il faut comprendre que la similarité des points d'équilibre avec les modèles de Bergman, De Gaetano et Hovorka, implique que les illustrations à venir servent également d'illustration pour les régimes dynamiques de ces modèles.

- la Figure 2.5 montre qu'en période de jeûne la glycémie à l'équilibre dépend du débit constant d'insuline.
- La Figure 2.6 montre qu'un débit constant régule la glycémie même si les repas ne sont pas accompagnés de bolus.

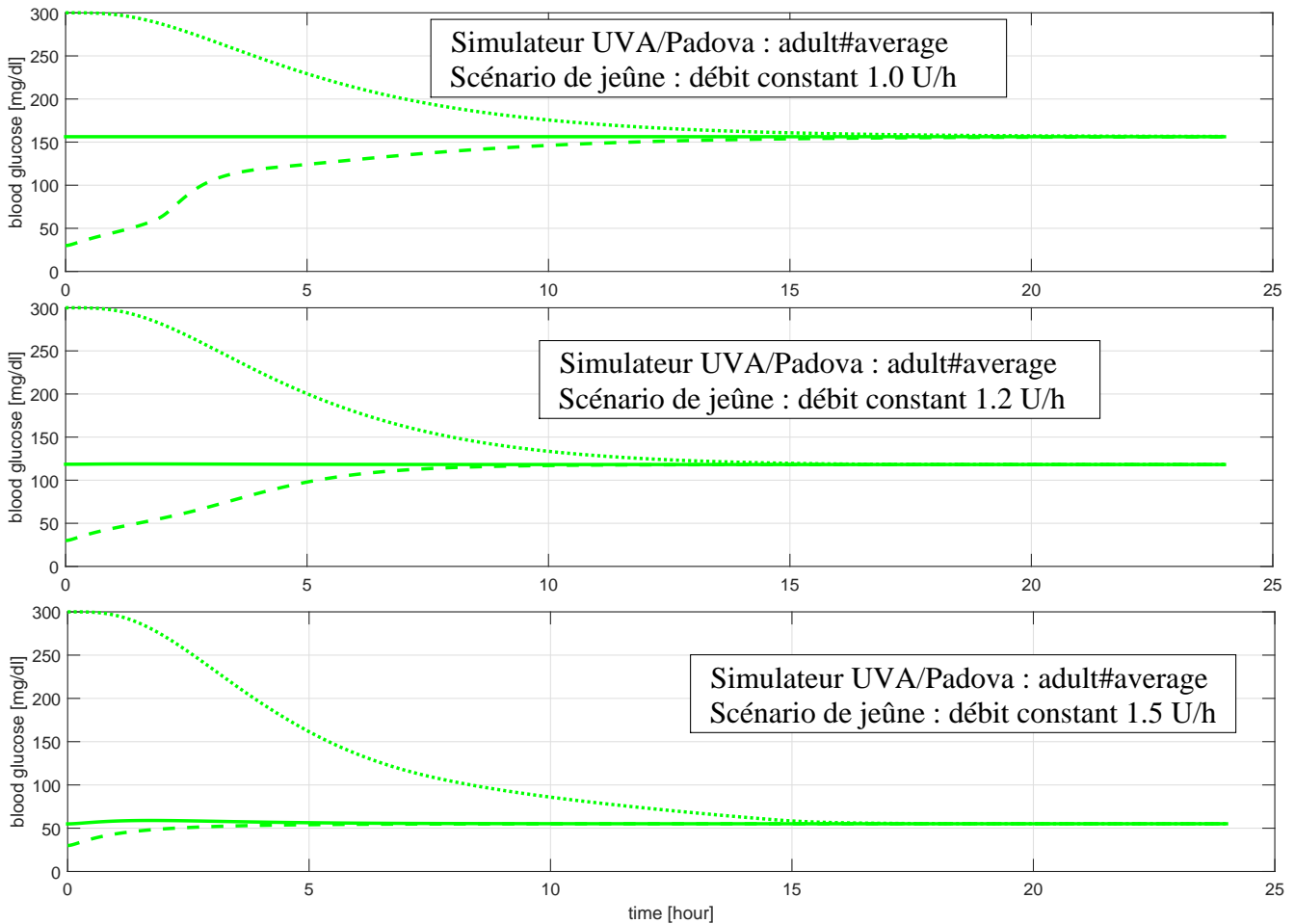


FIGURE 2.5 – Effet d'un débit constant d'insuline avec le patient virtuel UVA/Padova

Sur la Fig. 2.5 on a représenté la dynamique de la glycémie pour différentes valeurs initiales de la glycémie. On remarque, comme prévu par les Eqs. (2.1), (2.2), (2.3), et (2.4) que le débit constant d'insuline normalise la glycémie. Mais de manière bien plus contradictoire avec la réalité clinique, on observe que :

- le débit constant fait chuter la glycémie tant que  $G(t) > G_{eq}$
- ce même débit constant fait monter la glycémie tant que  $G(t) < G_{eq}$

Nous illustrons ensuite la dynamique non-réaliste à la suite de repas contenant des glucides où le patient ne ferait pas de bolus. Comme expliqué précédemment (§2.1, §2.2, §2.3) tout débit constant régulerait la glycémie. Ce modèle prévoit donc qu'une fois la digestion passée, la glycémie retournerait à l'équilibre sans qu'il ait été nécessaire de faire un bolus. La Figure 2.6 montre l'évolution de la glycémie du patient virtuel UVA/Padova lors d'un tel scénario.

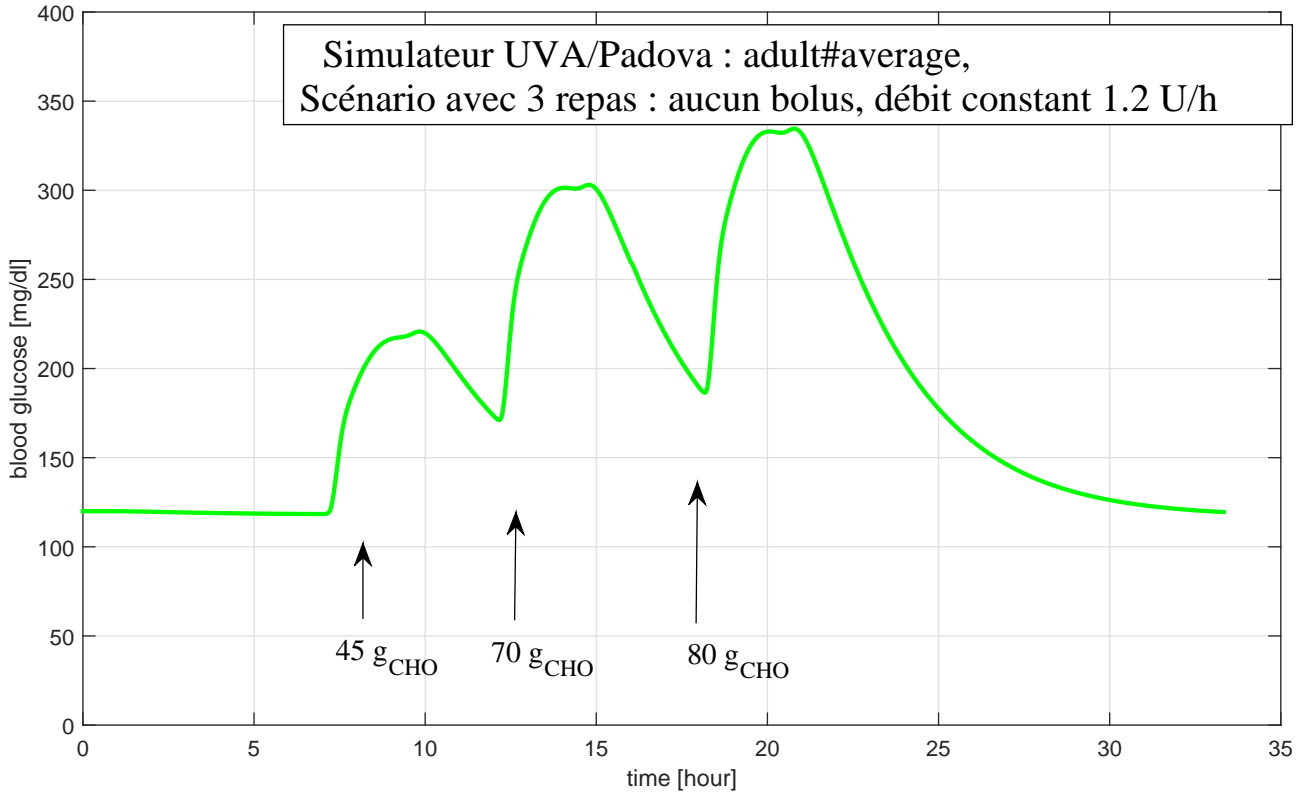


FIGURE 2.6 – Patient virtuel UVA/Padova avec 3 repas sans bolus

### 2.4.2 Analyse du modèle modifié

Dans un but de simplicité, nous ne retranscrivons ici que les équations du sous-système glycémie :

$$\begin{cases} \dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) \\ \dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) \\ G(t) = \frac{G_p}{V_G} \end{cases}$$

$$\text{avec } \begin{cases} U_{ii}(t) = F_{cns} \\ U_{id}(t) = \frac{(V_{mo} + V_{mx} X(t)) G_t(t)}{K_{mo} + G_t(t)} \\ EGP(t) = k_{p1} - k_{p2} G_p(t) - k_{p3} I_a(t) - k_{p4} I_{po}(t) \\ E(t) = \begin{cases} k_{e1} (G_p(t) - k_{e2}) & \text{si } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \end{cases}$$

où  $G_p$  représente la masse de glucose dans le plasma,  $G_t$  est la masse de glucose dans les tissus,  $G(t)$  est la concentration de glucose dans le plasma.  $EGP$  représente la production endogène de glucose,  $Ra$  le taux d'apparition du glucose dans le plasma dû au repas,  $E(t)$  est l'excrétion rénale. Enfin  $U_{ii}$  représente la consommation insulino-indépendante (considérée constante) et  $U_{id}$  représente la consommation insulino-dépendante où  $X(t)$  est l'insuline dite "active".

Nous établissons, en état de jeûne ( $Ra = 0$ ) les points d'équilibre du modèle lorsqu'un débit constant  $U_{eq}$  d'insuline est administré.

$$\left\{ \begin{array}{l}
I_{po} = I_{po_{eq}} = f_1(U_{eq}) \\
I_d = I_{d_{eq}} = f_2(U_{eq}) \\
X = X_{eq} = f_3(U_{eq}) \\
EGP_{eq} = k_{p1} - k_{p2}G_{peq} - k_{p3}I_{d_{eq}} - k_{p4}I_{po_{eq}} \\
U_{id_{eq}} = \frac{(V_{mo} + V_{mx}X_{eq})G_{teq}}{K_{mo} + G_{teq}} = EGP_{eq} - F_{cns} - E_{eq} \\
G_{teq} = \frac{K_{mo}(EGP_{eq} - F_{cns} - E_{eq}) - V_{mo}}{V_{mx}X_{eq} - (EGP_{eq} - F_{cns} - E_{eq})} \\
G_{peq} = \frac{1}{k_1} \left( \frac{(V_{mo} + V_{mx}X_{eq})G_{teq}}{K_{mo} + G_{teq}} + k_2G_{teq} \right) = f_4(U_{eq}) \\
G_{eq} = \frac{G_{peq}}{V_G} = f(U_{eq})
\end{array} \right. \quad (2.4)$$

Les Eqs. (2.4) suggèrent bien que la glycémie à l'équilibre du patient à jeun dépend du débit constant d'insuline. En conséquence, et comme pour le *modèle minimal*, le *SDM* et le modèle d'Hovorka, la glycémie serait régulée par un débit constant d'insuline, ce qui est bien illustré par les Figures 2.5 et 2.6 issues des simulations du UVA/Padova T1DMS.

## Conclusion

Dans le cadre du diabète de type 1, l'allure des courbes des Figures 2.5 et 2.6 est complètement irréaliste (*c.f* §1.2). Ces dynamiques sont la conséquence directe des points d'équilibre en période de jeûne. Bien que le modèle ait été sans cesse raffiné [51], [52], [53], le domaine de validité de ce simulateur reste forcément dans le domaine du court terme.

## 2.5 Autres modèles

### 2.5.1 Modèles ARMAX

Les modèles ARMAX sont des modèles linéaires empiriques où la sortie est exprimée en fonction des entrées et sorties passées sans s'occuper de physiologie. La forme générale s'écrit :

$$G[k] = \sum_{i=1}^l a_i G[k-i] + \sum_{i=1}^m b_{u_i} U[k-i] + \sum_{i=1}^n b_{r_i} R[k-i] + \sum_{i=1}^p c_i E[k-i]$$

où  $G$  est la sortie du modèle ici la glycémie,  $U$  et  $R$  sont les entrées ici l'injection d'insuline et le repas, et  $E$  représente un bruit blanc. Les valeurs de  $l$ ,  $m$ ,  $n$  et  $p$  représentent la valeur la plus lointaine qui est prise en compte pour les entrées, la sortie et le bruit respectivement. Les  $b_{u_i}$  sont généralement forcés à des valeurs négatives pour rendre compte de l'effet hypoglycémiant de l'insuline. De même, les  $b_{r_i}$  sont forcés à des valeurs positives pour rendre compte de l'effet hyperglycémiant des glucides.

Cette classe de modèles est utilisée dans [54], [55] pour modéliser le métabolisme. Les prédictions des futures valeurs vont jusqu'à un horizon de 60 minutes. Dans [56] la version AR ( $b_{u_i} = 0$  et  $b_{r_i} = 0$ , *i.e.*

n'utilisant que les valeurs passées de la glycémie) est utilisée pour prédire les futures valeurs de glycémie et détecter les hypoglycémies. L'horizon de prédiction est de l'ordre de 30 minutes. Dans [57] l'horizon est étendu à 60 minutes avec des erreurs moyennes de l'ordre de 35 mg/dl. Dans [58], [59] le modèle ARMAX est également utilisé comme modèle de prédiction dans des régulateurs de type MPC pour la régulation de glycémie de patients diabétiques de type 1.

On calcule rapidement, qu'en période de jeûne ( $\sum_{i=1}^n b_{r_i} R[k-i] = 0$ ), pour un débit constant d'insuline, la glycémie à l'équilibre est :

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^m b_{u_i} U[k-i] = U_{\text{eq}} \sum_{i=1}^m b_{u_i} \\ G_{\text{eq}} = \frac{\sum_{i=1}^p c_i E[k-i] + U_{\text{eq}} \sum_{i=1}^m b_{u_i}}{1 - \sum_{i=1}^l a_i} \end{cases} \quad (2.5)$$

L'Eq. (2.5) montre que la glycémie à l'équilibre dépend, comme pour les modèles précédents et avec les mêmes conséquences, de la valeur du débit constant. Aussi la validité de tels modèles n'est envisageable que pour le court terme.

## 2.5.2 Un modèle linéaire

En 2011, les auteurs de [60] proposent un modèle linéaire pour modéliser les excursions glycémiques d'une personne diabétique de type 1, faisant suite à un petit-déjeuner. En 2015 dans [61] ce modèle est utilisé pour calculer les outils de l'insulinothérapie que sont la sensibilité à l'insuline (ISF) et les Carbo-to-Insulin Ration (CIR). En 2017 dans [62] les auteurs reviennent à un modèle non-linéaire de type Bergman.

Le modèle développé dans [60] s'écrit :

$$G(s) = \frac{K_1}{s(1 + sT_1)^2} D(s) + \frac{K_2}{s(1 + sT_2)^2} U(s)$$

où  $u(t)$  représente les bolus,  $d(t)$  la perturbation que représente le repas avec  $U(s)$  et  $D(s)$  leur transformées de Laplace respectives.  $K_1$  et  $K_2$  sont des gains statiques,  $T_1$  et  $T_2$  sont des constantes de temps. Les outils de l'insulinothérapie (ISF et CIR) sont déterminés comme suit :

$$ISF = K_2 \quad (2.6)$$

$$CIR = \frac{K_1}{K_2} \quad (2.7)$$

Lorsque l'on calcule les points d'équilibre de ce modèle en période de jeûne, on aboutit immédiatement au fait que la glycémie est constante pour n'importe quel débit constant. En effet, l'entrée "insuline" ne prend en compte que les bolus. Ce résultat est lui aussi contradictoire avec les fondements de l'insulinothérapie et l'observation clinique.

En conséquence, il est fort probable que les outils de l'insulinothérapie calculés par les Eqs. (2.6) et (2.7) soient entachés d'une erreur systématique : dans le cas où le basal serait mal ajusté, la variation de glycémie serait imputée à la sensibilité à l'insuline ou aux Carbo-to-Insulin Ratio.

En faisant abstraction du problème du basal, ce modèle a la particularité et l'avantage de décrire le fait qu'un bolus est nécessaire à la suite d'un repas pour que la glycémie puisse décroître. Il est toute fois à noter que les résultats de [61] sont postérieurs à ceux publiés par [63] et développé dans le chapitre 3.

## 2.6 Conclusion

Dans ce chapitre, il a été rappelé que la plupart des modèles historiques du métabolisme glucidique ont été développés et validés dans le cadre de personnes non-diabétiques ou diabétiques de type 2, puis modifiés pour le patient atteint du diabète de type 1.

Une analyse en période de jeûne des points d'équilibre a montré, pour ces modèles modifiés, que tout débit constant d'insuline maintenait la glycémie à l'équilibre contrairement à l'observation clinique (§1.2). Cette analyse a également montré qu'en conséquence les dynamiques de ces modèles au delà de quelques heures n'étaient pas réalistes.

Dans les modèles de Bergman, De Gaetano, Hovorka et UVA/Padova, le terme de consommation insulino-dépendant du glucose est un produit de l'insulinémie et de la glycémie. Ce terme suggère qu'une faible dose d'insuline est suffisante pour faire décroître la glycémie lorsque celle-ci est élevée. Cela est contraire à l'observation clinique qui note une insulino-résistance temporaire lorsque le patient est en forte hyperglycémie (§1.2.3). De même ce terme suggère que lorsque la glycémie est faible, une dose très élevée d'insuline n'a que très peu d'effet sur la glycémie. Ce comportement, lui aussi, n'est pas réaliste. Le domaine de validité de ces modèles se trouve restreint lorsqu'il doit être utilisé pour le diabète de type 1.

En pratique il n'est possible d'**ajuster** ces modèles aux données cliniques que sur des durées limitées et ce, **sans validation croisée** :

- jusqu'à 6 heures [51] en utilisant des données cliniques standard
- jusqu'à 20 heures [64] avec des données plus contraignantes : mesures intraveineuse de glycémie et mesures d'insulinémie toutes les 30 minutes.

Utilisés en prédiction des valeurs futures [56], [57], l'horizon de prédiction ne dépasse pas 60 minutes.

Enfin, la glycémie de ces modèles étant régulée par tout débit constant, leur interprétation ne permet pas de calculer les outils de l'insulinothérapie fonctionnelle (à part pour les auteurs de [61] avec les réserves que nous avons émises).

La partie suivante abordera l'élaboration d'un nouveau modèle. Il est construit en cohérence avec les faits exposés au premier chapitre. En conséquence ses points d'équilibre seront en adéquation avec l'observation clinique. Sa structure simple (5 paramètres et 5 états) lui permet d'être identifiable à partir de données standard. De plus, et à la différence des modèles présentés ici, il permet de calculer les outils de l'insulinothérapie fonctionnelle de manière rigoureuse.



**Du modèle...**





## Elaboration d'un nouveau modèle

<b>3.1</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>50</b>
<b>3.2</b>	<b>Dynamique de la glycémie</b>	<b>50</b>
<b>3.3</b>	<b>Dynamique de diffusion de l'insuline</b>	<b>51</b>
<b>3.4</b>	<b>Dynamique de la digestion</b>	<b>51</b>
<b>3.5</b>	<b>Choix d'une représentation d'état</b>	<b>52</b>
<b>3.6</b>	<b>Calcul des points d'équilibre à jeun</b>	<b>55</b>
<b>3.7</b>	<b>Propriétés du modèle</b>	<b>56</b>
3.7.1	Calcul des outils de l'IF	56
3.7.2	Détermination de la durée d'action de l'insuline	57
3.7.3	De la linéarité	61
3.7.4	Simulation d'un scénario d'IF	63
3.7.5	Domaine de validité du modèle	65
3.7.6	Identifiabilité et observabilité	69
<b>3.8</b>	<b>Conclusion</b>	<b>71</b>

Pourquoi après plus de 50 années de modélisation est-il nécessaire de développer un nouveau modèle ? Un modèle sert à simuler, le plus justement possible, le comportement observé expérimentalement. Il sert aussi à comprendre. En ce sens les propriétés du modèle ne doivent pas se restreindre à l'adéquation au comportement observé, il faut également que le modèle dise quelque chose du patient. Enfin, en tant qu'automatisme, le modèle doit servir à commander. Un modèle de commande, simple par nature, trouve sa place au cœur des régulateurs qui équiperont les futurs pancréas artificiels.

Le présent chapitre expose la méthodologie qui a guidé l'élaboration du nouveau modèle. Puis les équations des dynamiques de la glycémie, de l'insuline et de la digestion sont établies. Nous montrerons que ses points d'équilibre sont conformes au comportement attendu : il existe une unique valeur du débit d'insuline assurant l'équilibre de la glycémie à n'importe quelle valeur.

Mais rappelons qu'un modèle doit aussi servir à comprendre, il doit dire quelque chose du patient, mieux, en décrire l'essentiel. La suite de ce chapitre est dédiée à l'interprétation que l'on peut faire du modèle. Il sera démontré que la structure du modèle permet de calculer, à partir de ses paramètres, les outils

de l'IF (basal, compensatoire, unités-portion), mais aussi la durée d'action de l'insuline (alors qu'une valeur par défaut est souvent utilisée §1.2.4). Ces propriétés sont majeures car elles permettent de dresser le profil IF des patients et de les conseiller sur leurs injections alors que d'autres modèles ne le permettent pas. Nous déterminerons le domaine de validité du modèle après avoir fait la simulation d'un scénario classique. Enfin, on montrera que la structure simple du modèle lui permet d'être identifiable à partir de données standard usuellement disponibles pour un patient équipé d'une pompe à insuline et d'un capteur.

### 3.1 Méthodologie

Pierre Duhem écrivait « Une théorie physique n'est pas une explication. C'est un système de propositions mathématiques, déduites d'un petit nombre de principes, qui ont pour but de représenter aussi simplement et aussi exactement que possible, un ensemble de lois expérimentales » [65].

L'objectif du nouveau modèle est de décrire aussi simplement que possible les points d'équilibre en période de jeûne afin d'être en cohérence avec l'observation clinique. Il doit également pouvoir être en adéquation avec les principes de l'insulinothérapie. Enfin on attend qu'il aille au delà de simples propriétés statiques et qu'il soit à même d'avoir des dynamiques semblables à celles des glycémies d'une personne atteinte de diabète de type 1.

Dans les modèles que nous avons présentés au chapitre 2, le terme d'utilisation insulino-dépendant de glucose est généralement exprimé en un produit de l'insulinémie et de la glycémie. Nous avons vu que ce terme était à la base des points d'équilibre non-désirés de glycémie.

L'insulinothérapie fonctionnelle suppose de manière implicite le caractère linéaire de l'action de l'insuline. L'Equation (1.1) permet de calculer la chute de glycémie proportionnellement au nombre d'unités d'insuline injectées :  $\Delta G = CF \times U$ . Ceci est repris de manière explicite par les Assistants Bolus qui utilisent cette notion pour calculer l'expression d'une injection compensant une hyperglycémie (1.1). La proposition de linéarité du terme d'utilisation insulino-dépendant de glucose est ainsi à la base de la construction du nouveau modèle. Cette hypothèse est appuyée par deux études :

- un clamp hyperinsulinique a été mené sur 16 patients diabétiques de type 1 en condition d'euglycémie (120 mg/dl) et d'hyperglycémie (220 mg/dl). Il a été montré que Glucose disposal rate et metabolic clearance of glucose étaient similaires pour les deux concentrations de glucose [66] ;
- pour 18 patients diabétiques de type 1 [67] montre que l'action de l'insuline est proportionnelle à l'injection lorsque celle-ci est entre 0.075 and 0.3 U/kg.

Afin d'établir les points d'équilibre en période de jeûne inférieur à 20 heures, on considèrera la diffusion de glucides par le foie, ainsi que la consommation insulino-indépendante de glucides par le cerveau, constants.

Le modèle décrira les dynamiques de l'insuline, de la digestion et celle de la glycémie. Nous partirons de la structure simple représentée Figure 3.1.

### 3.2 Dynamique de la glycémie

Pour décrire la dynamique du glucose, nous utilisons une unique équation qui traduit que les variations  $\dot{G}(t)$  de la glycémie résultent de la différence entre les apports de glucose et sa consommation.

Les apports de glucose proviennent de la digestion  $D(t)$  et de leur libération par le foie en période post-absorptive (c'est la valeur à jeun  $k_f$  qui servira de référence).

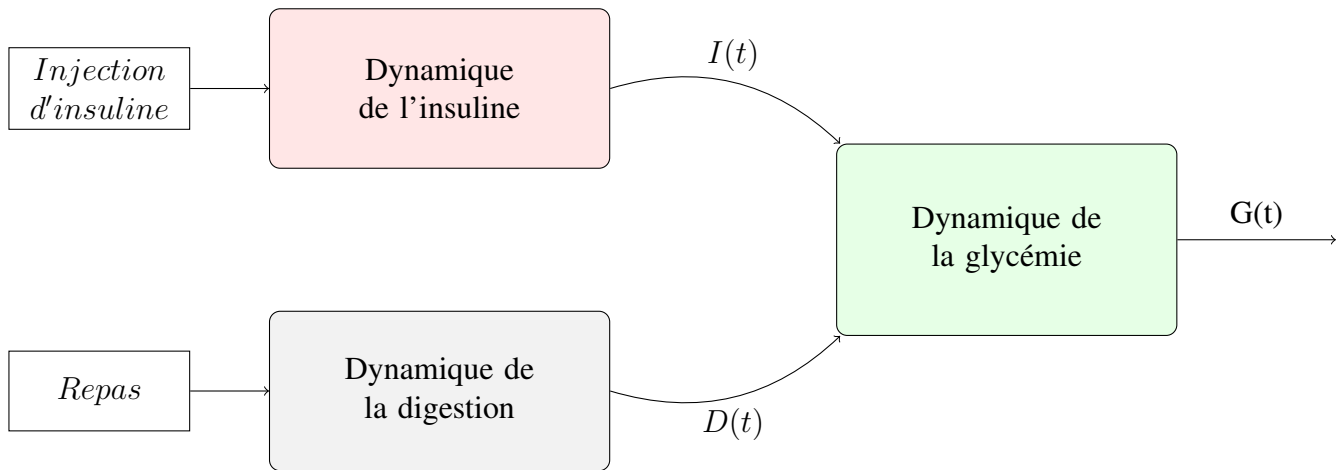


FIGURE 3.1 – Structure de base du modèle

Le glucose est consommé de manière insulino-indépendante par le cerveau à taux constant ( $k_c$ ) (c.f. §1.1.2 et [19]). La consommation insulino-dépendante est le fait des muscles et du stockage par le foie durant la digestion et, en vertu de notre première proposition, est linéairement dépendante de l'insulinémie  $I(t)$ . Ainsi le terme de consommation insulino-dépendant peut être écrit  $-k_{si}.I(t)$ .

L'équation de la dynamique du glucose s'écrit alors :

$$\dot{G}(t) = -k_{si}.I(t) + k_f - k_c + D(t) \quad (3.1)$$

$G(t)$  [mg/dl] est la glycémie et  $I(t)$  [U/dl] l'insulinémie.  $D(t)$  [(mg/dl)/min] provient de la digestion des glucides.  $(k_f - k_c)$  [(mg/dl)/min] est la variation constante de la glycémie résultant de l'apport de glucides par le foie et de leur consommation par le cerveau. Le gain  $k_{si}$  [mg/U/min] est réputé positif car l'action de l'insuline est hypoglycémiante.

### 3.3 Dynamique de diffusion de l'insuline

L'absorption et la diffusion de l'insuline dans les tissus sous-cutanés et dans le plasma a fait l'objet de nombreuses modélisations [68]. Dans ce travail, la relation entre l'infusion d'insuline  $u(t)$  [U/min] diluée dans le volume du plasma sanguin  $V_i$  et l'insulinémie dans le plasma  $I(t)$  [U/dl] est établie d'après l'allure du profil pharmaco-cinétique de l'insuline glulisine (ADN recombiné APIDRA®) utilisée dans les pompes d'après une étude réalisée auprès de 18 patients diabétiques de type 1 âgés de 21 à 50 ans [67].

Ce profil est celui de la réponse impulsionnelle d'un second ordre possédant deux pôles réels (amortissement supérieur ou égal à 1). Comme motivé dans [60] ou dans [50], nous utiliserons un pôle double, soit une seule constante de temps pour écrire une fonction de transfert entre  $U(s)$  et  $I(s)$ , les transformées de Laplace de  $u(t)$  et  $I(t)$  :

$$I(s) = \frac{k_u}{(1 + T_u s)^2} \frac{U(s)}{V_i} \quad (3.2)$$

où  $T_u$  [min] représente l'instant du pic de la réponse impulsionnelle, et  $\frac{k_u}{V_i}$  [min/dl] est le gain lié à la concentration maximale.

### 3.4 Dynamique de la digestion

Les auteurs de [47] ont utilisé des traceurs radioactifs afin d'obtenir une description détaillée des différents flux lors de la digestion d'un repas. Le modèle obtenu a la complexité liée au nombre de phénomènes qu'il

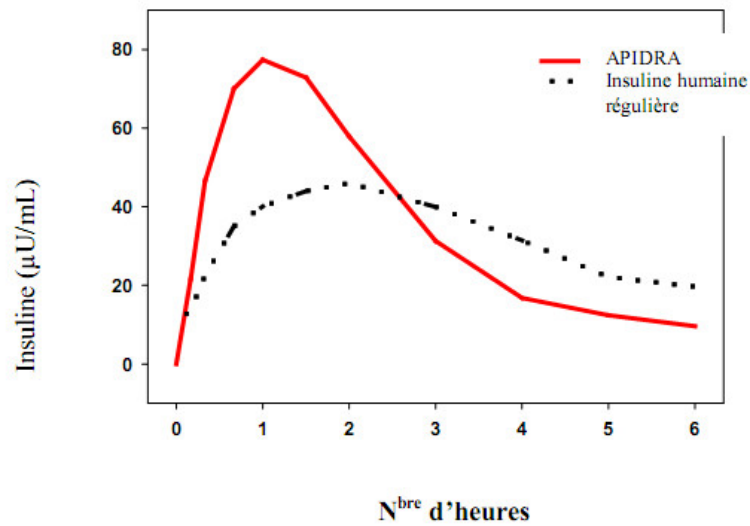


FIGURE 3.2 – Profil pharmacocinétique des insulines glulisine et humaine chez des patients diabétiques de type 1 après une injection de 0.15 U/kg

veut prendre en compte.

Ici, la prétention est bien moindre, il s'agit de décrire simplement l'allure du flux  $D(t)$  [mg/dl/min] de glucides provenant de la digestion d'un repas  $r(t)$  [g/min] et participant à l'élévation de glycémie. On utilise pour cela le taux d'apparition des glucides dans le plasma tiré de [47] représenté Figure 3.3.

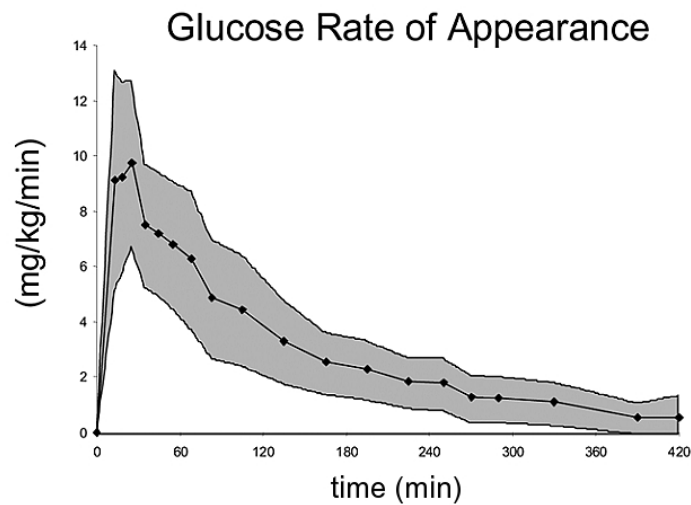


FIGURE 3.3 – Profil du taux d'apparition des glucides dans le plasma à la suite d'un repas

On retrouve une allure comparable à celle de la Figure 3.2. Aussi, nous ferons le choix d'une description comparable à l'Eq (3.2), tout comme les auteurs de [60] et de [50], soit :

$$D(s) = \frac{k_r}{(1 + T_r s)^2} \frac{R(s)}{V_r} \quad (3.3)$$

où  $T_r$  [min] représente l'instant du pic de digestion,  $V_r$  [dl] est un volume et  $k_r$  un gain.

### 3.5 Choix d'une représentation d'état

A partir de la structure de base choisie (c.f. Figure 3.1) et des équations (3.1), (3.2) et (3.3), on aboutit à la représentation de la Figure 3.4. Les fonctions de transfert peuvent aboutir à plusieurs représentations d'état.

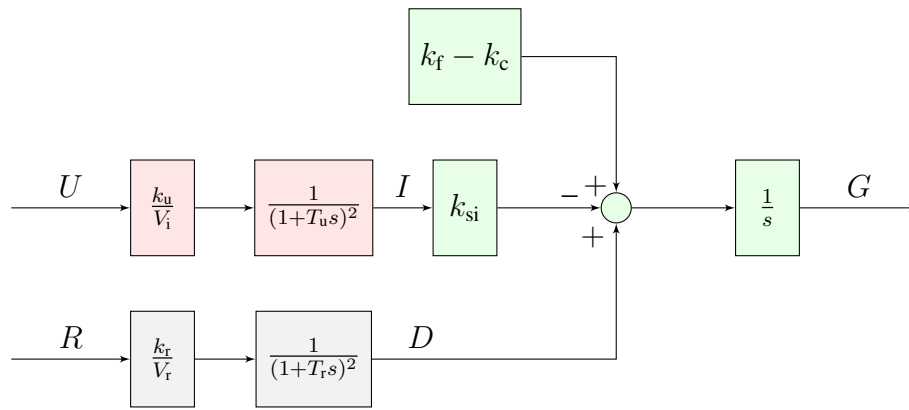


FIGURE 3.4 – Structure de base explicite

On prend le parti de représenter la diffusion de l'insuline et des glucides à travers deux compartiments successifs.

	Diffusion	Insuline	Glucides
1 <sup>er</sup> compartiment		<i>sous-cutané</i>	<i>estomac</i>
2 <sup>nd</sup> compartiment		<i>plasma</i>	<i>duodénum</i>

On définira alors les variables d'état propres à chaque compartiment :

- l'insulinémie sous-cutanée  $I_{sc}$ ,
- l'insulinémie dans le plasma  $I_p = I$ ,
- le flux en sortie d'estomac  $D_{es}$ ,
- le flux en sortie du duodénum  $D_{du} = D$ .

Avec ces variables, on aboutit à la représentation de la Figure 3.5.

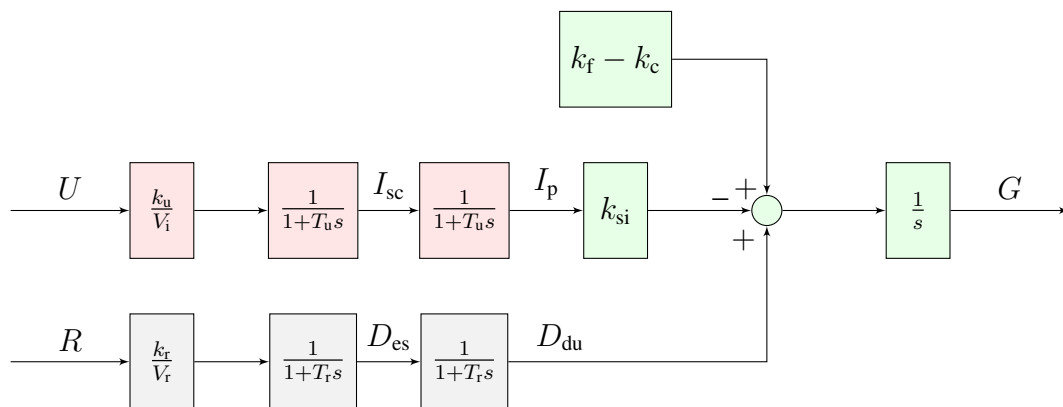


FIGURE 3.5 – Structure en compartiments

Il est facilement remarquable sur la Figure 3.5 que tant que le produit  $k_{si} \cdot \frac{k_u}{V_i}$  est constant, n'importe quelle combinaison de valeur de  $k_{si}$  et  $\frac{k_u}{V_i}$  traduit le même effet de l'injection d'insuline sur la glycémie. Il en va de même pour la différence entre  $k_f$  et  $k_c$ . Cela risque par la suite de poser des problèmes d'identifiabilité. Pour cette raison, on abandonne la variable physiologique qu'est l'insulinémie (sous-cutanée et plasmatique) au profit de débits d'insuline dans ces deux compartiments. Par convenance on fera de même avec les glucides en passant à des débits. Pour ce faire on fait la transformation suivante :

paramètres	variables d'état
$\theta_1 = k_f - k_c$	$x_1 = G$
$\theta_2 = k_{si} \frac{k_u}{V_i}$	$x_2 = I_p V_i / k_u$
$\theta_3 = T_u$	$x_3 = I_{sc} V_i / k_u$
$\theta_4 = \frac{k_r}{V_r}$	$x_4 = D_{du} V_r / k_r$
$\theta_5 = T_r$	$x_5 = D_{es} V_r / k_r$

En notant  $u_i(t)$  l'infusion d'insuline et  $u_r(t)$  l'entrée repas, on aboutit à la structure retenue illustrée en Figure 3.6.

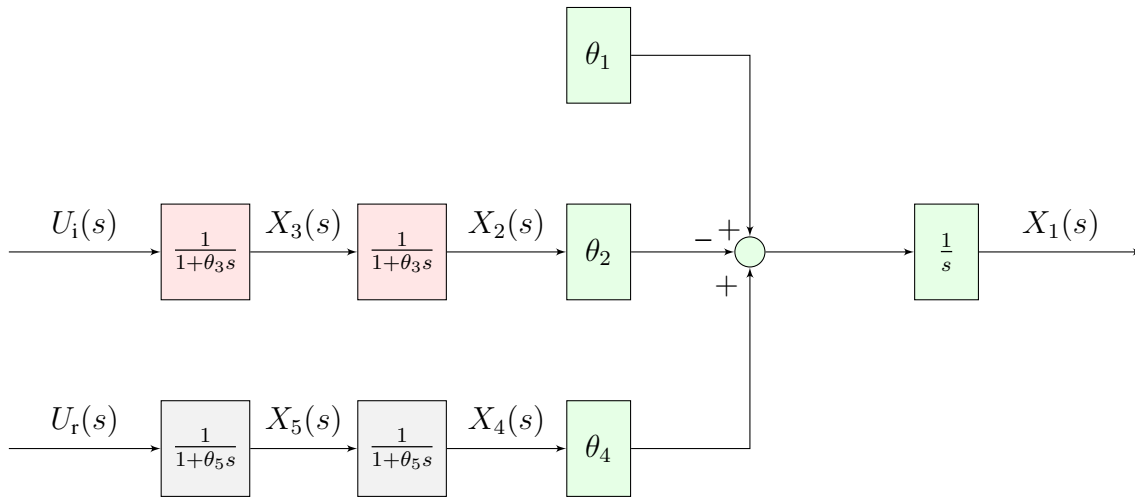


FIGURE 3.6 – Structure adoptée

La représentation d'état est finalement donnée par :

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \dot{x}_3(t) \\ \dot{x}_4(t) \\ \dot{x}_5(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_i(t) \\ u_r(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \theta_1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

$$y(t) = x_1(t)$$

Soit

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = A_\theta X(t) + B_\theta U(t) + E_\theta \\ Y(t) = C X(t) \end{cases} \quad (3.5)$$

où  $x_1(t)$  [mg/dl] est la glycémie,  $x_2(t)$  [U/min] est le débit d'insuline dans le plasma,  $x_3(t)$  [U/min] est le débit d'insuline dans le compartiment sous-cutané,  $x_4(t)$  [g/min] est le débit de glucide en sortie de duodénum, et  $x_5(t)$  [g/min] est le débit de glucide en sortie d'estomac.  $u_i(t)$  [U/min] est le débit d'insuline injectée,  $u_r(t)$  [g/min] est le débit de glucides ingérés.  $\theta_1$  [mg/dl/min] représente, à jeun, le résultat entre l'apport endogène de glucides et sa consommation insulino-indépendante,  $\theta_2$  [mg/dl/U] est un gain statique entre l'insuline injectée et la variation de glycémie,  $\theta_4$  [dl] est un gain statique entre les glucides ingérés et la variation de glycémie,  $\theta_3$  [min] représente la durée séparant l'injection du pic de concentration d'insuline et de la même manière  $\theta_5$  [min] est une constante de temps de la digestion. Tous les paramètres  $\theta_i$  sont réputés positifs.

### 3.6 Calcul des points d'équilibre à jeun

L'objectif était d'obtenir en premier lieu des points d'équilibre à jeun ( $u_r(t) = 0$ ,  $x_4(t) = 0$ ,  $x_5(t) = 0$ ) en cohérence avec l'observation clinique. Rappelons (§1.2.4) que le débit basal est correctement ajusté si, en période de jeûne, la glycémie reste constante indépendamment de sa valeur [2].

Calculons dans ces conditions ( $u_r(t) = 0$ ,  $x_4(t) = 0$ ,  $x_5(t) = 0$ ) les points d'équilibre définis par :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = 0 \\ \dot{x}_2 = 0 \\ \dot{x}_3 = 0 \\ \dot{x}_4 = 0 \\ \dot{x}_5 = 0 \end{cases}$$

On obtient immédiatement l'état à l'équilibre  $X_{\text{eq}}$  avec (3.4) :

$$(x_{1\text{eq}} \quad x_{2\text{eq}} = \frac{\theta_1}{\theta_2} \quad x_{3\text{eq}} = \frac{\theta_1}{\theta_2} \quad 0 \quad 0) \quad (3.6)$$

Remarquez que la valeur de la glycémie à l'équilibre,  $x_{1\text{eq}}$ , n'est pas contrainte, elle peut avoir n'importe quelle valeur.

Avec (3.6) et (3.4), on montre de manière triviale que l'unique valeur du débit d'insuline relatif aux valeurs  $x_{2\text{eq}}$  et  $x_{3\text{eq}}$  est :

$$U_{\text{ieq}} = \frac{\theta_1}{\theta_2} \quad (3.7)$$

Ainsi, il existe une unique valeur du débit,  $U_{\text{ieq}}$  donné par l'Eq. (3.7), qui maintient la glycémie  $x_1$  constante à n'importe quelle valeur. Ce résultat est conforme à l'insulinothérapie (§1.2.4) qui valide la valeur du débit basal au cours d'un jeûne par une glycémie constante [2].

D'une manière générale, l'organisme adapte sa consommation aux ressources disponibles. En particulier, le matin après 12 heures de jeûne, la consommation du cerveau est de 5 g/h (§1.1.2) chez l'adulte. L'apport de sucre par le foie est entre 1.5 et 2.5 mg/kg/min [22], [23]. En considérant la plus faible valeur de cet apport et pour un adulte de 60 kg, on trouve que la balance entre la production et la consommation est de 0.4 g/h (qui seront sûrement utilisés par d'autres organes). Néanmoins on peut écrire et supposer pour la suite que  $\theta_1 > 0$  et donc  $U_{\text{ieq}} > 0$ .

Nous allons à présent montrer que ces points d'équilibre sont instables.

Avec l'Eq. (3.4) on écrit :

$$\dot{x}_1(t) = \theta_1 - \theta_2 x_2(t) \quad (3.8)$$

Dans ces conditions et avec les Eqs. (3.8) et (3.4), on peut écrire que pour toute injection constante  $u_i(t) = U_i$  :

$$U_i > U_{\text{ieq}} \Rightarrow x_2 > x_{2\text{eq}} \Rightarrow \dot{x}_1 < 0 \quad (3.9)$$

$$U_i < U_{\text{ieq}} \Rightarrow x_2 < x_{2\text{eq}} \Rightarrow \dot{x}_1 > 0$$

Nous avons montré que cet équilibre est instable. C'est bien ce qui est observé cliniquement : "si le débit de base est trop faible la glycémie augmente, si le débit de base est trop fort la glycémie chute" [28].



### 3.7 Propriétés du modèle

Nous allons à présent voir qu'il est possible d'exprimer les outils de l'IF à partir des paramètres du modèle. Ces propriétés sont majeures car elles permettent de dresser le profil IF des patients et de les conseiller sur leurs injections alors que les autres modèles ne le permettent pas.

#### 3.7.1 Calcul des outils de l'IF

**Proposition 1.** *Le débit basal est  $U_b [U/min] = \frac{\theta_1}{\theta_2}$*

*Démonstration.* On rappelle la définition du *basal* : c'est le débit continu d'insuline qui permet de maintenir la glycémie constante en période de jeûne glucidique (§1.2.4).

L'Eq. (3.7) donne directement l'expression du débit basal

$$U_b [U/min] = \frac{\theta_1}{\theta_2} \quad (3.10)$$

Le modèle admet, lorsque la production de glucose par le foie est constante, une unique valeur du débit basal permettant de maintenir la glycémie constante lors d'un jeûne glucidique et ce en accord avec l'insulinothérapie fonctionnelle (§1.2.4, [26], [2] et annexe A).  $\square$

**Proposition 2.** *Le compensatoire est  $CF = \theta_2$*

*Démonstration.* Le *compensatoire* (CF ou ISF) correspond à la chute de glycémie  $-\Delta x_1$  faisant suite à l'injection d'une unité d'insuline, lorsque le débit basal est parfaitement ajusté<sup>1</sup>.  $t_1^+$  est l'instant auquel l'insuline est injectée.

$$\begin{aligned} u_i(t) &= U_b + \tilde{u}_i(t) = U_b + 1\delta(t_1^+) \\ x_2(u_i(t)) &= x_2(U_b) + x_2(\tilde{u}_i) = x_{2_{eq}} + \tilde{x}_2(t) = \frac{\theta_1}{\theta_2} + \tilde{x}_2(t) \end{aligned}$$

Avec  $(t_2 - t_1) \gg \theta_3$  et (3.4) on écrit :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= \theta_1 - \theta_2 (x_{2_{eq}} + \tilde{x}_2(t)) = -\theta_2 \tilde{x}_2(t) \\ \tilde{u}_i(t) \text{ étant à support fini on a} \\ \int_{t_1}^{t_2} \tilde{u}_i(t) dt &= \int_{t_1}^{t_2} \tilde{x}_2(t) dt = \int_{t_1}^{t_2} 1\delta(t_1^+) = 1 \\ \Delta x_1 [mg/dl/U] &= \int_{t_1}^{t_2} \dot{x}_1(t) dt = -\theta_2 \int_{t_1}^{t_2} \tilde{x}_2(t) dt = -\theta_2 \\ \text{d'où } CF = ISF &= \theta_2 \end{aligned} \quad (3.11)$$

Lorsque le basal est bien réglé, le modèle prévoit qu'un bolus est nécessaire pour faire baisser la glycémie lorsque celle-ci est trop élevée, conformément à la pratique clinique (cf. annexe A et [26], [2]).  $\square$

<sup>1</sup>Dans le cas contraire il faudrait prendre en compte la variation de glycémie provoquée par un mauvais réglage du débit basal. Cependant le résultat du calcul, qui est la variation strictement due à un bolus d'une unité, sera le même.

**Proposition 3.** *Le Carbo to Insulin Ratio est  $CIR = \frac{\theta_2}{\theta_4}$*

*Démonstration.* Le Carbo to Insulin Ratio (CIR) est la quantité  $g_{CHO}$  de glucides compensant l'injection d'une unité d'insuline, lorsque le débit basal est parfaitement ajusté <sup>1</sup>.

$t_1^+$  est l'instant du repas ainsi que l'instant auquel l'unité d'insuline est injectée ;  $g_{CHO}$  représente la quantité totale de glucides du repas dont la durée est notée  $\Delta t_r$ . On a :

$$\begin{aligned} \int_{t_1}^{t_1+\Delta t_r} u_r(t) &= g_{CHO} \\ u_i(t) &= U_b + \tilde{u}_i(t) = U_b + 1\delta(t_1^+) \\ x_2(t) &= x_{2_{eq}} + \tilde{x}_2(t) = \frac{\theta_1}{\theta_2} + \tilde{x}_2(t) \end{aligned}$$

Pour  $(t_2 - t_1) \gg \theta_3$  et  $(t_2 - t_1) \gg \theta_5 + \Delta t_r$ , on écrit avec (3.4) :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= \theta_1 - \theta_2(x_{2_{eq}} + \tilde{x}_2(t)) + \theta_4 x_4(t) = -\theta_2 \tilde{x}_2(t) + \theta_4 x_4(t) \\ \Delta x_1 &= \int_{t_1}^{t_2} \dot{x}_1(t) dt = -\theta_2 \int_{t_1}^{t_2} \tilde{x}_2(t) dt + \theta_4 \int_{t_1}^{t_2} x_4(t) dt = 0 \end{aligned}$$

$u_r(t)$  est à support fini on a :

$$\int_{t_1}^{t_2} x_4(t) dt = \int_{t_1}^{t_2} u_r(t) dt = g_{CHO}$$

on écrit alors :

$$\Delta x_1 = -\theta_2 + \theta_4 g_{CHO} = 0$$

Par conséquent :

$$CIR [g/U] = \frac{\theta_2}{\theta_4} \quad (3.12)$$

$$ICR [U/g] = \frac{\theta_4}{\theta_2} \quad (3.13)$$

$$\text{et U/P [U/ 20g]} = 20 \frac{\theta_4}{\theta_2} \quad (3.14)$$

Le modèle prévoit qu'une injection est nécessaire à chaque repas, calculée d'après la quantité de glucides dans l'assiette, conformément à l'insulinothérapie fonctionnelle [26], [2].  $\square$

Ainsi ce modèle du métabolisme glucidique permet d'écrire, à partir de ses paramètres, les outils de l'insulinothérapie utilisés dans le cadre du protocole de traitement du diabète de type 1 par injection d'insuline ([26], [2] et annexe A). Ceci est un point fort car les autres modèles ne permettent pas de les calculer. Avec ces outils, il est alors possible de dresser le profil IF des patients.

### 3.7.2 Détermination de la durée d'action de l'insuline

On montrera d'abord que l'insuline active résiduelle (IAR) ou encore l'Insulin on Board (IOB) est une combinaison des états du modèle (3.4). L'équation de la courbe d'action de l'insuline, qui donne l'IOB faisant suite à un bolus, sera tracée en fonction du paramètre  $\theta_3$ . Enfin on exprimera la durée d'action de l'insuline

Outils pour l'IF	Modèle LS2N
Compensatoire (ISF, CF) mg/dl/U	$\theta_2$
Basal U/min	$\frac{\theta_1}{\theta_2}$
CIR g / U	$\frac{\theta_2}{\theta_4}$

TABLE 3.1 – Expression des outils de l'IF d'après les paramètres du modèle

(DIA) à partir de ce même paramètre  $\theta_3$ .

Considérant une période de jeûne ( $U_r = 0$ ,  $x_5 = 0$  et  $x_4 = 0$ ), on écrit :

$$\dot{x}_1 = \theta_1 - \theta_2 x_2 \quad (3.15)$$

$$\dot{x}_2 = -\frac{1}{\theta_3} x_2 + \frac{1}{\theta_3} x_3 \quad (3.16)$$

$$\dot{x}_3 = -\frac{1}{\theta_3} x_3 + \frac{1}{\theta_3} u_i \quad (3.17)$$

L'injection d'insuline  $u_i$  étant la somme d'un débit basal et de bolus<sup>2</sup>, on a :  $u_i = U_b + \tilde{u}_i$ . Le modèle étant linéaire, on peut utiliser le théorème de superposition et écrire les états  $x_2$  et  $x_3$  sous la forme :

$$\begin{cases} x_3(u_i) = x_3(U_b) + x_3(\tilde{u}_i) = x_{3_{\text{eq}}} + \tilde{x}_3(t) \\ x_2(u_i) = x_2(U_b) + x_2(\tilde{u}_i) = x_{2_{\text{eq}}} + \tilde{x}_2(t) \end{cases} \quad (3.18)$$

En faisant l'hypothèse que le débit basal est correctement ajusté, et avec (3.10) on a :

$$U_b = \frac{\theta_1}{\theta_2} = x_{3_{\text{eq}}} = x_{2_{\text{eq}}} = \frac{\theta_1}{\theta_2} \quad (3.19)$$

Avec (3.19), l'équation (3.15) de la dynamique de la glycémie devient :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \theta_1 - \theta_2 x_2 = \theta_1 - \theta_2 (x_{2_{\text{eq}}} + \tilde{x}_2) \\ \dot{x}_1 &= \theta_1 - \theta_2 \left( \frac{\theta_1}{\theta_2} + \tilde{x}_2 \right) \\ \dot{x}_1 &= -\theta_2 \tilde{x}_2 \end{aligned} \quad (3.20)$$

L'IOB représente le nombre d'unités des bolus précédents qui sont toujours actifs, c'est à dire qui vont avoir une influence sur la glycémie. On peut écrire IOB(t) :

- soit comme la quantité qui a été injectée moins la quantité qui a déjà été utilisée,
- soit comme la quantité d'insuline (nombre d'unités) qui alimentera le sous-système glycémie en l'absence de nouvelle injection.

<sup>2</sup>Pour pouvoir faire la somme d'un débit basal et d'un bolus de nature impulsionnelle, on exprime le bolus  $\tilde{u}_i$  comme un débit supplémentaire temporaire

**Proposition 4.** *L'IOB peut s'écrire :  $IOB(t) = \theta_3 (\tilde{x}_3(t) + \tilde{x}_2(t))$*

*Démonstration.* En considérant le modèle décrit par (3.20), (3.16) et (3.17) et avec l'entrée correspondant au bolus  $\tilde{u}_i$ , selon les définitions précédentes, l'IOB s'écrit respectivement comme :

$$IOB(t) = \int_0^t (\tilde{u}_i(\tau) - \tilde{x}_2(\tau)|_{\tilde{u}_i(\tau) \neq 0}) d\tau \quad (3.21)$$

$$IOB(t) = \int_t^\infty \tilde{x}_2(\tau)|_{\tilde{u}_i(\tau)=0} d\tau \quad (3.22)$$

Ces deux écritures sont mathématiquement équivalentes. En effet, en ne considérant que l'influence des précédents bolus, on a  $\tilde{u}_i(\tau \geq t) = 0$ . Ainsi :

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \tilde{u}_i(\tau) d\tau &= \int_0^\infty \tilde{x}_2(\tau) d\tau = \int_0^t \tilde{x}_2(\tau)|_{\tilde{u}_i(\tau) \neq 0} d\tau + \int_t^\infty \tilde{x}_2(\tau)|_{\tilde{u}_i(\tau)=0} d\tau = \int_0^t \tilde{u}_i(\tau) d\tau \\ \int_t^\infty \tilde{x}_2(\tau)|_{\tilde{u}_i(\tau)=0} d\tau &= \int_0^t (\tilde{u}_i(\tau) - \tilde{x}_2(\tau)|_{\tilde{u}_i(\tau) \neq 0}) d\tau \end{aligned}$$

A l'aide de (3.16) et (3.17) on écrit :

$$\theta_3 (\dot{\tilde{x}}_3 + \dot{\tilde{x}}_2) = \tilde{u}_i - \tilde{x}_2 \quad (3.23)$$

En considérant qu'aucun bolus n'a été fait avant l'instant  $t = 0$ , on peut écrire  $\tilde{x}_3(0) = 0$  et  $\tilde{x}_2(0) = 0$ . Ainsi avec (3.21) et (3.23) :

$$\begin{aligned} IOB(t) &= \theta_3 \int_0^t (\dot{\tilde{x}}_3(\tau) + \dot{\tilde{x}}_2(\tau)) d\tau \\ IOB(t) &= \theta_3 (\tilde{x}_3(t) + \tilde{x}_2(t)) \end{aligned} \quad (3.24)$$

On a donc exprimé l'IOB en fonction de l'état. □

**Définition 1.** *La durée de l'action de l'insuline (DIA) est le temps au bout duquel  $IOB = 5\%$  comme l'ont fait les auteurs de [69].*

**Proposition 5.** *La durée d'action de l'insuline est  $DIA [h] = \frac{\theta_3 [min]}{12.66}$*

*Démonstration.* La courbe d'action de l'insuline donne l'IOB en % après l'injection d'un bolus. Avec  $\tilde{u}_i = U_0 \delta(t)$ , on calcule les solutions de (3.16) et de (3.17), soit :

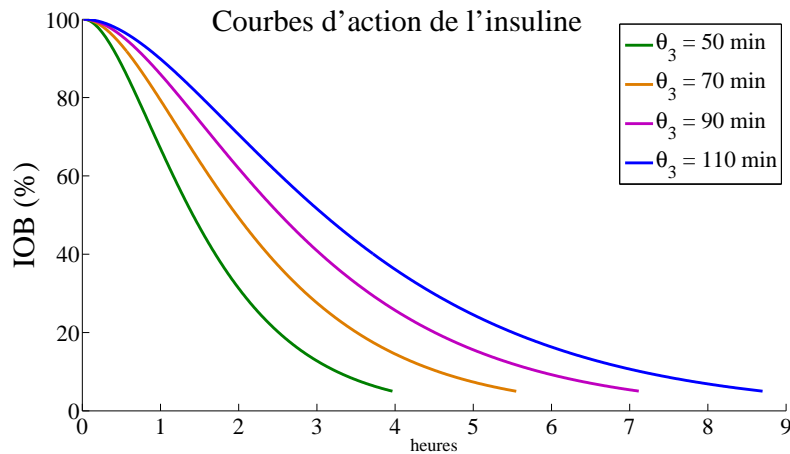
$$\begin{cases} \tilde{x}_3(t) = \frac{U_0}{\theta_3} e^{(-t/\theta_3)} \\ \tilde{x}_2(t) = \frac{U_0}{\theta_3^2} t \cdot e^{(-t/\theta_3)} \end{cases} \quad (3.25)$$

Soit avec (3.24) :

$$\begin{aligned} IOB(t) &= U_0 \left( e^{(-t/\theta_3)} + \frac{1}{\theta_3} t \cdot e^{(-t/\theta_3)} \right) \\ IOB\% = \frac{IOB(t)}{U_0} &= e^{(-t/\theta_3)} + \frac{1}{\theta_3} t \cdot e^{(-t/\theta_3)} \end{aligned} \quad (3.26)$$

A partir de (3.26) on peut tracer la courbe d'action de l'insuline pour différentes valeurs de  $\theta_3$ .

La monographie de l'insuline [67] donne une valeur de l'instant du pic d'insulinémie dans le plasma ( $\theta_3$ ) comprise entre 34 et 112 minutes lorsque la dose injectée est comprise entre 0.075 et 0.3 U/kg. On a

FIGURE 3.7 – Courbes d'action de l'insuline pour différentes valeur de  $\theta_3$ 

$\theta_3$ [min]	35	45	50	70	90	110
DIA	2 h 45	3 h 30	4 h	5 h 30	7 h 10	8 h 40

TABLE 3.2 – Durée d'action de l'insuline en fonction de l'instant  $\theta_3$  du pic d'insulinémie dans le plasma

reporté dans le Tableau 3.2 les différentes valeurs de DIA en fonction de  $\theta_3$ .

On a représenté la DIA en fonction de  $\theta_3$  sur la Figure 3.8. Nous avons ajusté une droite d'équation  $DIA = a\theta_3$  aux données (on a utilisé une relation linéaire en supposant que lorsque  $\theta_3$  tend vers 0, la DIA tend elle aussi vers 0).

La relation obtenue est :

$$DIA [h] = \frac{\theta_3 [\text{min}]}{12.66} \quad (3.27)$$

□

La DIA joue un rôle très important dans les calculateurs de bolus (Bolus Wizard) car c'est à partir de ce paramètre qu'est calculé l'IOB (§1.2.4). Lorsque la DIA est sous-évaluée le bolus proposé est trop élevé et précipite le patient vers l'hypoglycémie. Au contraire lorsque la DIA est sur-évaluée, le bolus proposé est trop faible et il n'y aura pas le retour désiré dans la zone d'euglycémie. Malgré son importance, la DIA est souvent mal estimée [15]. Ainsi la détermination de la DIA à partir du paramètre  $\theta_3$  est un résultat majeur.

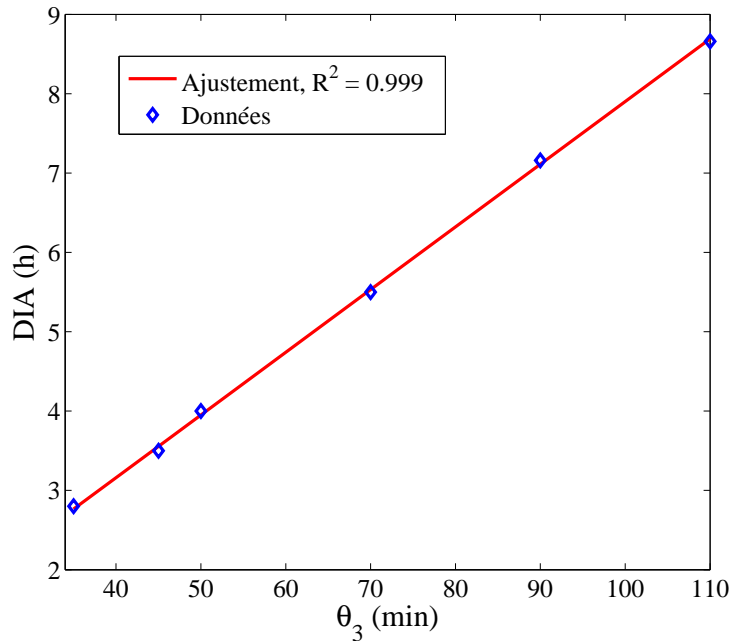
Une autre interprétation de l'IOB pour une période de jeûne est donnée en intégrant (3.20) :

$$\begin{aligned} \int_t^\infty \tilde{x}_1(\tau) d\tau &= -\theta_2 \int_t^\infty \tilde{x}_2(\tau) d\tau \\ x_1(t) - x_\infty &= \theta_2 \text{IOB}(t) \end{aligned} \quad (3.28)$$

Avec l'Eq. (3.28), l'IOB donne la chute prévue de glycémie due à l'insuline active résiduelle en période de jeûne et en l'absence de bolus à venir. On peut encore présenter cela comme :

$$x_\infty = x_1(t) - \theta_2 \text{IOB}(t) \quad (3.29)$$

L'IOB donne une prévision à long terme de la glycémie en période de jeûne et en l'absence de bolus à venir.

FIGURE 3.8 – Durée d'action de l'insuline en fonction de  $\theta_3$ 

### 3.7.3 De la linéarité

Un modèle linéaire peut sembler au premier abord simpliste voire naïf. Cependant la non-linéarité n'est pas un but *per se*. De plus, la linéarité est implicite dans les calculs de bolus (§1.2.4). Le bolus calculé (1.5) est la somme du bolus lié au niveau de glycémie (1.1), à celui de la prise de repas (1.3) et à l'insuline active résiduelle.

Il est démontré dans ce paragraphe que de la linéarité du modèle découle l'expression du calcul du bolus  $U_{\text{Bolus}}$ , identique à celui donné par les Assistants Bolus (1.5).

Soit à l'instant  $t_0$  :

- la glycémie  $G = x_1(t_0)$  est mesurée,
- $G_{\text{Target}} = x_1(\infty)$  est l'objectif glycémique,
- le débit basal  $U_b$  est correctement ajusté, soit  $U_b = \frac{\theta_1}{\theta_2}$ ,
- le nombre d'unités d'insuline active résiduelle est IOB,
- le repas contenant  $g_{\text{CHO}}$  grammes de glucide est pris,
- il n'y a pas de glucides résiduels ( $x_4 = x_5 = 0$ ).

Nous allons calculer  $\tilde{u}_i(t) = U_{\text{Bolus}}\delta(t_0)$  le bolus qui permettra d'atteindre l'objectif glycémique  $G_{\text{Target}}$  à l'issue de la digestion. Cette injection est superposée au débit basal  $U_b$ . On a alors  $u_i(t) = U_b + \tilde{u}_i(t)$ .

Avec (3.4) on écrit :

$$\dot{x}_1(t) = \theta_1 - \theta_2 x_2(t) + \theta_4 x_4(t)$$

La linéarité du sous-système insuline nous permet d'écrire :

$$x_2(u_i) = x_2(U_b) + x_2(\tilde{u}_i) = x_{2\text{eq}} + \tilde{x}_2(t)$$

Avec (3.19) on écrit :

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= \theta_1 - \theta_2 (x_{2\text{eq}} + \tilde{x}_2(t)) + \theta_4 x_4(t) \\ \dot{x}_1(t) &= -\theta_2 \tilde{x}_2(t) + \theta_4 x_4(t)\end{aligned}$$

En intégrant l'équation précédente entre  $t_0$  et  $\infty$ , il vient :

$$\begin{aligned}\int_{t_0}^{\infty} \dot{x}_1(t) dt &= \int_{t_0}^{\infty} -\theta_2 \tilde{x}_2(t) + \theta_4 x_4(t) dt \\ x_1(\infty) - x_1(t_0) &= -\theta_2 \left( \int_{t_0}^{\infty} \tilde{x}_2(t) - \frac{\theta_4}{\theta_2} x_4(t) dt \right) \\ \frac{x_1(t_0) - x_1(\infty)}{\theta_2} &= \int_{t_0}^{\infty} \tilde{x}_2(t) dt - \frac{\theta_4}{\theta_2} \int_{t_0}^{\infty} x_4(t) dt\end{aligned}$$

Soit :

$$\begin{aligned}\int_{t_0}^{\infty} \tilde{x}_2(t) dt &= \frac{x_1(t_0) - x_1(\infty)}{\theta_2} + \frac{\theta_4}{\theta_2} \int_{t_0}^{\infty} u_r(t) dt \\ \text{Avec } \int_{t_0}^{\infty} u_r(t) dt &= g_{\text{CHO}} \\ \text{on a : } \int_{t_0}^{\infty} \tilde{x}_2(t) dt &= \frac{x_1(t_0) - x_1(\infty)}{\theta_2} + \frac{g_{\text{CHO}}}{\theta_2/\theta_4}\end{aligned}$$

La linéarité du modèle permet d'appliquer le théorème de superposition :

$$\tilde{x}_2(t) = \tilde{x}_2(t)|_{\tilde{u}_i(t)=0} + \tilde{x}_2(t)|_{\tilde{u}_i(t) \neq 0} \quad (3.30)$$

D'où :

$$\begin{aligned}\int_{t_0}^{\infty} \tilde{x}_2(t)|_{\tilde{u}_i(t)=0} dt + \int_{t_0}^{\infty} \tilde{x}_2(t)|_{\tilde{u}_i(t) \neq 0} dt &= \frac{x_1(t_0) - x_1(\infty)}{\theta_2} + \frac{g_{\text{CHO}}}{\theta_2/\theta_4} \\ \int_{t_0}^{\infty} \tilde{x}_2(t)|_{\tilde{u}_i(t) \neq 0} dt &= \frac{x_1(t_0) - x_1(\infty)}{\theta_2} + \frac{g_{\text{CHO}}}{\theta_2/\theta_4} - \int_{t_0}^{\infty} \tilde{x}_2(t)|_{\tilde{u}_i(t)=0} dt \\ \int_{t_0}^{\infty} \tilde{u}_i(t) dt &= \frac{x_1(t_0) - x_1(\infty)}{\text{CF}} + \frac{g_{\text{CHO}}}{\text{CIR}} - \text{IOB}\end{aligned}$$

avec :

$$\int_{t_0}^{\infty} \tilde{u}_i(t) dt = \int_{t_0}^{\infty} U_{\text{Bolus}} \delta(t_0) dt = U_{\text{Bolus}}$$

on calcule les unités du bolus  $U_{\text{Bolus}}$  assurant que la glycémie atteint l'objectif à l'issue de la digestion :

$$\int_{t_0}^{\infty} \tilde{u}_i(t) dt = U_{\text{Bolus}} = \frac{G - G_{\text{Target}}}{\text{CF}} + \frac{g_{\text{CHO}}}{\text{CIR}} - \text{IOB}$$

qui est l'expression utilisée dans les calculateurs de bolus (1.1), (1.3), (1.5) !

### 3.7.4 Simulation d'un scénario d'IF

Le modèle a été établi en cohérence avec les principes de l'insulinothérapie fonctionnelle (§3.1). Nous avons montré que les paramètres du modèle permettent d'exprimer les outils de l'insulinothérapie (§3.7.1). Nous allons à présent simuler la dynamique du modèle sur un scénario d'IF. Pour cela nous allons créer un patient virtuel (PV) en générant un jeu de paramètres  $\theta_j$  à partir des valeurs standard de l'insulinothérapie. On considère un patient de 70 kg. L'annexe A indique des valeurs standard :

- du compensatoire CF = 50 mg/dl/U ;
- du basal journalier de 0.35 U/kg, soit  $0.35 \times 70 = 24.5 \text{ U}/24\text{h} = 1.02 \text{ U}/\text{h} = 0.017 \text{ U}/\text{min} = U_b$  ;
- des unités portions U/P = 2 U/20g<sub>CHO</sub>, soit CIR = 10 g<sub>CHO</sub>/U

A partir de ces valeurs on écrit avec les Eqs. (3.11), (3.12) et (3.10) :

$$\begin{cases} \theta_2 \text{ [mg/dl/U]} = \text{CF} \\ \theta_1 \text{ [mg/dl/min]} = U_b \text{ [U/min]} \times \theta_2 \\ \theta_4 \text{ [dl}^{-1}\text{]} = \frac{\theta_2}{\text{CIR}} \end{cases} \quad (3.31)$$

A partir des Figures 3.2 et 3.3 on choisira les pics d'action :

$$\begin{cases} \theta_3 \text{ [min]} = 60 \\ \theta_5 \text{ [min]} = 20 \end{cases} \quad (3.32)$$

On obtient au final :

$\theta_1$ [mg/dl/min]	$\theta_2$ [mg/dl/U]	$\theta_3$ [min]	$\theta_4$ [dl <sup>-1</sup> ]	$\theta_5$ [min]
0.85	50	60	5	20

On considère deux scénarii :

#### 1. Scénario n° 1

- A 10 :00 le patient arrive à jeun. La glycémie initiale est de 80 mg/dl ;
- de 10 :00 à 14 :00 le débit est de  $0.6 \times U_{bas}$  ;
- à 14 :00 on ajuste le débit à  $U_{bas}$  ;
- à 22 :00 un bolus compensatoire de 2 unités est administré ;
- à 08 :00 la glycémie du patient est de 100 mg/dl et il prend un petit déjeuner contenant 50 g de glucides ;
- le bolus est calculé à partir des outils de l'insulinothérapie soit une injection d'insuline donnée par l'Eq. (1.3) :

$$U_{\text{Carb}} = \frac{g_{\text{CHO}}}{\text{CIR}} = \frac{50}{10} = 5 \text{ U}$$

#### 2. Scénario n° 2

- A 10 :00 le patient arrive à jeun. La glycémie initiale est de 80 mg/dl ;
- de 10 :00 à 14 :00 le débit est de  $0.6 \times U_{bas}$  ;
- à 14 :00 on ajuste le débit à  $U_{bas}$  ;
- à 22 :00 un bolus compensatoire de 1 unité est administré ;
- à 08 :00 la glycémie du patient est de 150 mg/dl et il prend un petit déjeuner contenant 50 g de glucides ;



- le bolus est calculé à partir des outils de l'insulinothérapie soit une injection d'insuline donnée par l'Eq. (1.4) :

$$U_{inj} = U_{Carb} + U_{BG}$$

$$U_{inj} = \frac{g_{CHO}}{CIR} + \frac{G - G_{ref}}{CF}$$

$$U_{inj} = \frac{50}{10} + \frac{150 - 100}{50} = 6 \text{ U}$$

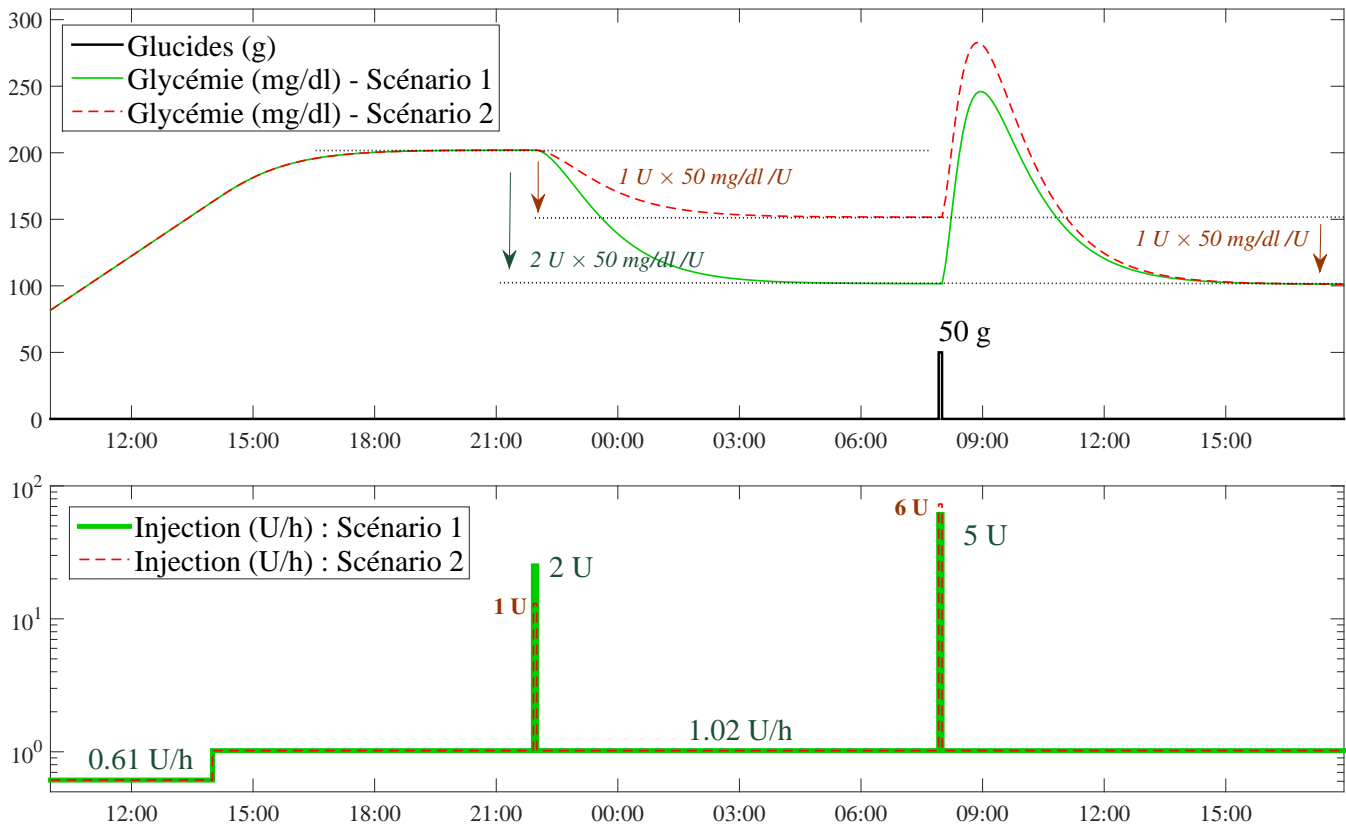


FIGURE 3.9 – Simulation du modèle sur deux scénarii d'IF

Sur la figure 3.9 nous pouvons observer les dynamiques cohérentes avec les principes énoncés au §1.2.4 et dans [2], [28] et [27] :

- lorsque le débit basal n'est pas correctement ajusté la glycémie dévie (elle augmente lorsque le débit est inférieur au débit de base et, à l'issue du régime transitoire, est constante lorsque le débit égale le débit de base) ;
- lorsque le débit est égal au débit de base, et à l'issue du régime transitoire, la glycémie se stabilise ;
- à 02 :00 un bolus de  $n$  unités afin de compenser l'hyperglycémie fait baisser celle-ci de  $n \times CF$  ;
- la glycémie est pratiquement stabilisée à 07 :00. La durée du régime transitoire est donc de l'ordre de grandeur de la DIA calculée par l'Eq. (3.27) ;
- dans le scénario n°1, le bolus injecté au moment du repas et évaluée à l'aide du CIR permet de faire revenir la glycémie à sa valeur avant le repas ;

- dans le scénario n°2, le bolus injecté est la somme de la quantité nécessaire pour revenir à valeur de la glycémie avant le repas, et d'une unité permettant de faire chuter la glycémie de CF. C'est effectivement le résultat observé, en cohérence avec la linéarité du modèle ;
- on retrouve la propriété de linéarité en comparant les deux scénarii : 7 unités sont injectées sous forme de bolus et réparties de manière différente selon le scénario. Les trajectoires sont différentes, mais partant du même point, la glycémie finale est identique.

Ainsi la simulation du modèle (3.4) sur un scénario simple donne des résultats conformes à l'observation clinique.

### 3.7.5 Domaine de validité du modèle

Nous allons à présent tenter de définir le domaine de validité de ce modèle. Nous allons montrer que les états  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_4$  et  $x_5$  représentant des débits sont garantis positifs par la structure du modèle. Par contre cette même structure ne garantit pas la positivité de l'état  $x_1$  qui représente la concentration de sucre dans le sang (positive par définition). Nous montrerons également à l'aide du scénario de jeûne et de celui de repas sans bolus (utilisés sur le simulateur UVA/Padova au §2.4) que la sortie n'est pas bornée. Pour étudier la positivité de l'état nous commençons par introduire des notions liées aux systèmes positifs.

**Définition 2.** *Le système*

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) = Cx(t) \end{cases} \quad (3.33)$$

où  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $B \in \mathbb{R}^{n \times m}$ ,  $C \in \mathbb{R}^{p \times n}$ , est *internement positif* si pour tout  $x(0) \in \mathbb{R}_+^n$  et  $u(t) \in \mathbb{R}_+^m$ , la trajectoire de l'état  $x(t) \in \mathbb{R}_+^n$  et la sortie  $y(t) \in \mathbb{R}_+^p$ .

**Théorème 1.** [70] *Le système (3.33) est internement positif si et seulement si :*

1. *A est une matrice Metzler,*
2.  *$B \in \mathbb{R}_+^{n \times m}$ ,  $C \in \mathbb{R}_+^{p \times n}$*

**Définition 3.** *Une matrice  $H = h_{ij} \in \mathbb{R}^{q \times l}$  est Metzler si  $h_{ij} \geq 0$  pour tout  $i \neq j$*

Les dynamiques des états  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_4$  et  $x_5$  sont données par :

$$\begin{cases} \dot{x}_{2345} = A_{i,r}x_{2345} + B_{i,r} \begin{pmatrix} u_i(t) \\ u_r(t) \end{pmatrix} \\ y_i = C_i x_{2345} \end{cases}$$

où  $A_{i,r} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix}$  est Metzler,  $B_{i,r} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^{4 \times 2}$ ,  $u_i(t)$  et  $u_r(t)$  sont des entrées positives, et la matrice  $C_i = \mathbb{I}_{4 \times 4} \in \mathbb{R}_+^{4 \times 4}$ .

En vertu du Théorème 1 les états  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_4$  et  $x_5$  sont positifs.

Pour analyser la positivité de  $x_1$  nous mettons la représentation d'état (3.4) sous la forme (3.33) en créant une entrée endogène représentant l'activité du foie et égale à 1 :

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \dot{x}_3(t) \\ \dot{x}_4(t) \\ \dot{x}_5(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \theta_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ u_i(t) \\ u_r(t) \end{pmatrix} \quad (3.34)$$

$$y(t) = x_1(t)$$

Soit

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = A_\theta X(t) + B_\theta^* \begin{pmatrix} 1 \\ U(t) \end{pmatrix} \\ Y(t) = C X(t) \end{cases} \quad (3.35)$$

La matrice  $A_\theta$  n'est pas Metzler (le terme hors diagonale  $-\theta_2$  est négatif), le système n'est donc pas internement positif. Comme les états  $x_2, x_3, x_4$  et  $x_5$  sont positifs, on en déduit que la structure du modèle n'assure pas la positivité de l'état  $x_1$  qui représente la glycémie.

Afin d'assurer la positivité, on modifie l'équation de la dynamique de  $x_1$  comme suit :

$$\dot{x}_1 = \theta_1 - \theta_2 x_2 \cdot P(x_1) + \theta_4 x_4 \quad \text{où} \quad \begin{cases} P(x_1) = 1 \text{ si } x_1 > 0 \\ P(x_1) = 0 \text{ si } x_1 \leq 0 \end{cases} \quad (3.36)$$

Analysons à présent deux scénarii :

### 1. Scénario de jeûne

- Partant d'une glycémie de 150 mg/dl, le débit basal donné par (3.10) est infusé. Le même scénario est répété avec 1.15 fois le basal et 0.85 fois le basal.
- Le débit basal donné par (3.10) est infusé lorsque les glycémies initiales sont de 250 mg/dl, 150 mg/dl et 50 mg/dl

### 2. Scénario de repas sans bolus

Partant de 80 mg/dl, et avec le débit basal infusé, 3 repas de 45 g, 70 g et 80 g de glucides ayant lieu respectivement à 08 :00, 12 :00 et 18 :00 sont pris sans injection supplémentaire d'insuline.

C'est le patient virtuel défini au §3.7.4 qui sera utilisé pour ces scénarii. La Figure 3.10 illustre les résultats du scénario de jeûne.

Nous observons que :

- lorsque le débit basal n'est pas correctement ajusté la glycémie dévie (elle augmente lorsque le débit est inférieur au débit de base et diminue lorsque le débit est supérieur au débit de base). Ce résultat est l'illustration de l'équilibre instable du modèle démontré par l'Eq. (3.9).
- Lorsque le débit est égal au débit basal, la glycémie est constant quelque soit sa valeur.
- Lorsque la glycémie est faible (ici 50 mg/dl), ce comportement est contraire à l'observation clinique et au phénomène lié aux hormones de contre-régulation (c.f. §1.2.2) qui ont tendance à faire remonter naturellement la glycémie.

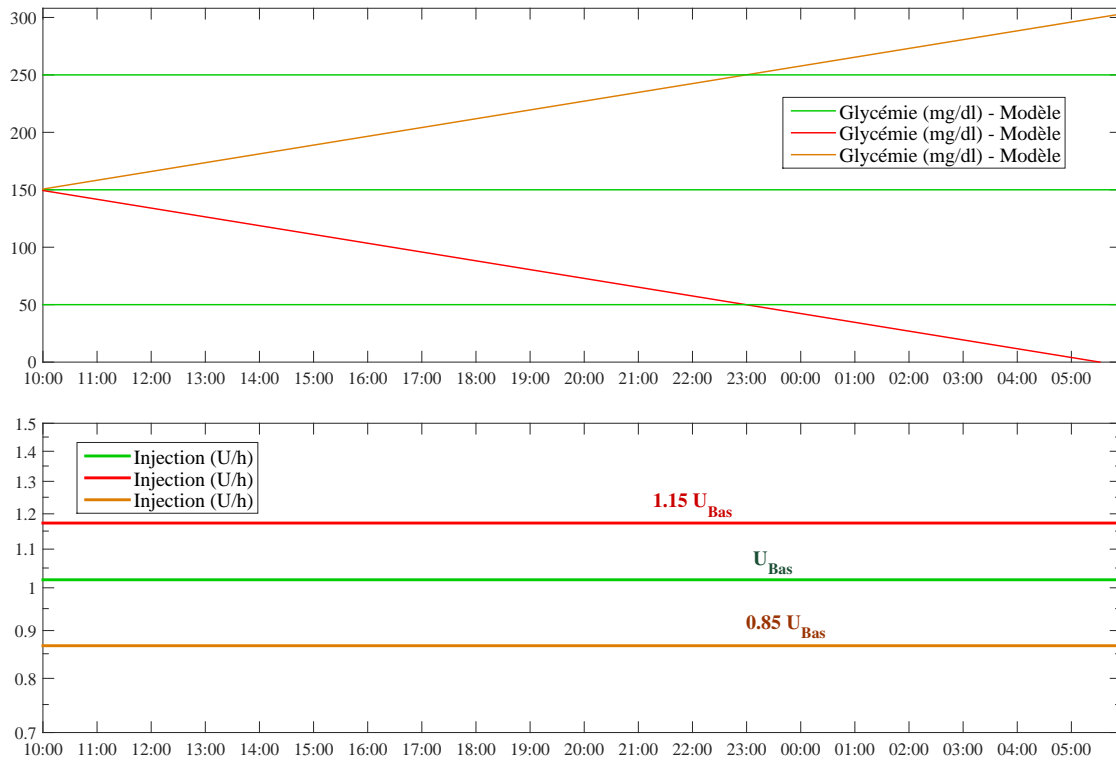


FIGURE 3.10 – Effet d’un débit constant d’insuline sur le PV durant un jeûne

- Lorsque le débit est supérieur au débit de base, la glycémie simulée par le modèle chute et peut atteindre des valeurs négatives (après 05 :00). Cela illustre le résultat précédent.
- Lorsque le débit est inférieur au débit de base, la glycémie simulée augmente indéfiniment. Cela est contraire aux valeurs maximales observées (1100 mg/dl en mesure de glycémie intraveineuse lors du diagnostic du diabète).

La Figure 3.11 illustre les résultats du scénario avec repas et sans bolus. Nous observons que :

- la glycémie augmente jusqu’à la fin de la digestion et ne retombe pas. Le basal n’a aucun effet sur la variation de glycémie, il assure qu’en période de jeûne la glycémie reste constante.
- A la suite des 3 repas la glycémie atteint des valeurs très élevées qui ne sont limitées par aucune équation du modèle.

Une des forces de ce modèle réside dans les points d’équilibre et leur instabilité. Ces points sont différents de ceux des modèles historiques présentés au chapitre 2 comme illustré sur la Figure 3.12.

Nous avons montré que l’état  $x_1$  peut devenir négatif. Ce résultat peut être vu comme une faiblesse du modèle. Cependant avant d’être nulle (puis de manière irréaliste négative) la glycémie deviendrait inférieure à 70 mg/dl, 50 mg/dl, puis 30 mg/dl rapprochant le patient d’un coma hypoglycémique et dans un cas critique du décès (§1.2.3). Il est évident que le modèle présenté à ce chapitre ainsi que ceux présentés au chapitre précédent n’ont pas pour objet de décrire ces phénomènes. Avec l’équation (3.36), nous avons cependant proposé une solution au problème de positivité.

Nous avons également vu que l’état  $x_1$  n’est pas borné. Ce point pourrait constituer une critique. Pour autant au delà de certaines valeur de glycémie le patient risque le coma cétonique, voire le décès (§1.2.3). Là encore, le modèle n’a pas la prétention d’être valable pour ces cas extrêmes.

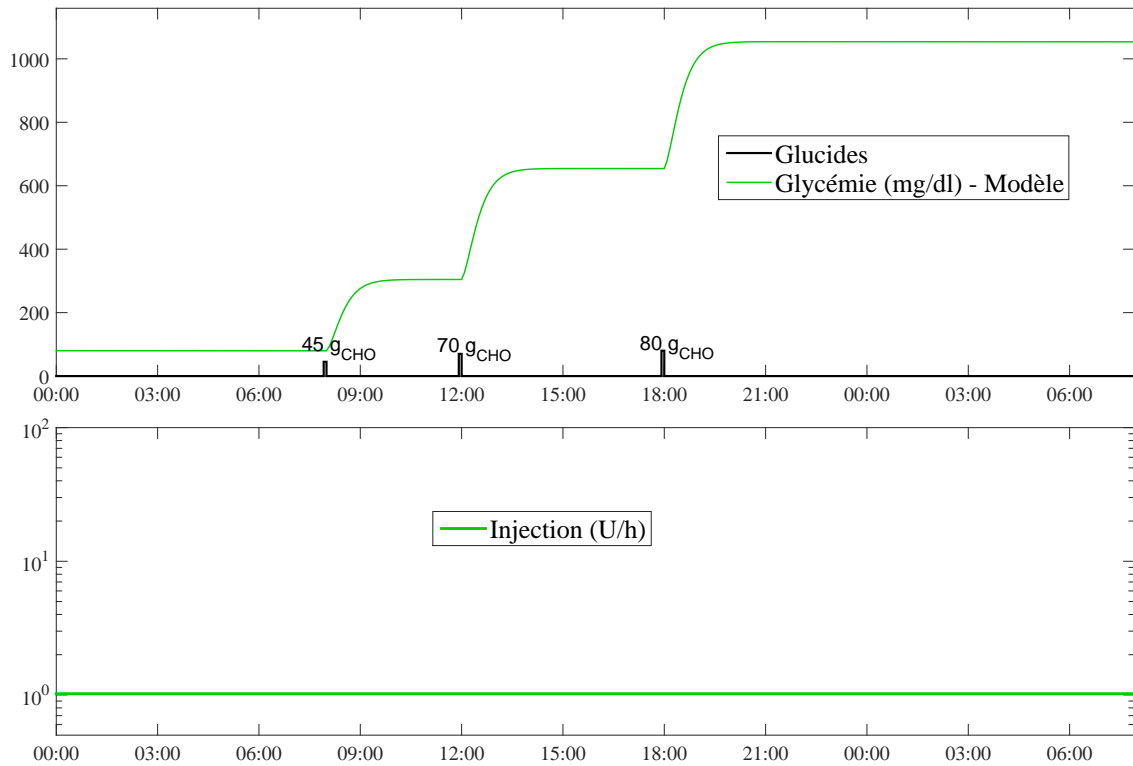


FIGURE 3.11 – Comportement du PV avec 3 repas et sans bolus

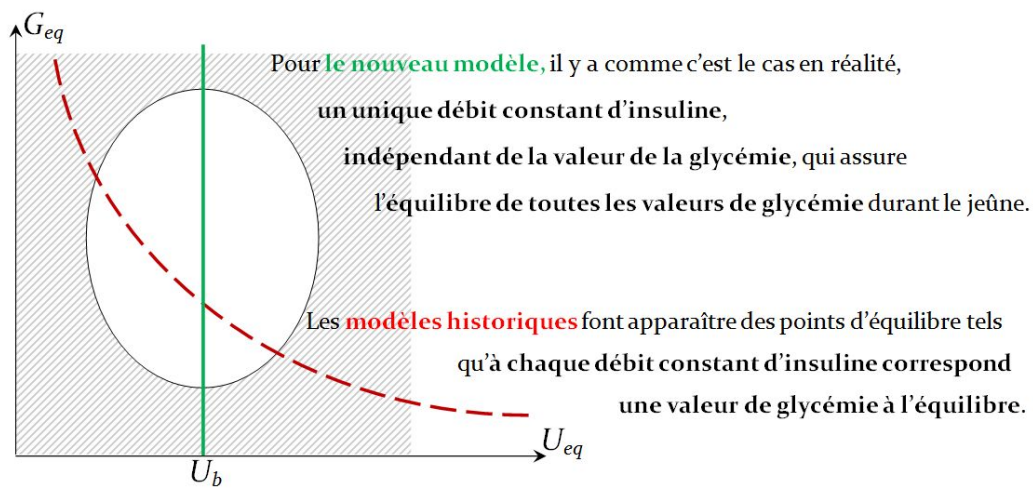


FIGURE 3.12 – Points d'équilibre du nouveau modèle et des modèles historiques

Aux vues de ces deux scénarii, le domaine de validité du modèle est restreint. Lorsque la glycémie est faible, le rôle des hormones de contre-régulation n'est pas pris en compte ; on propose de limiter le domaine de validité dans les valeurs faibles à 70 mg/dl (seuil d'hypoglycémie). La glycémie n'est pas bornée ; on propose de limiter le domaine de validité dans les valeurs élevées à 400 mg/dl (valeur maximale des mesures disponibles sur les capteurs CGM).

### 3.7.6 Identifiabilité et observabilité

#### Identifiabilité

On se pose ici la question de savoir si le modèle a la propriété suivante : est-il possible de déterminer les paramètres  $\theta_j$  du modèle à partir des entrées  $u_i(t)$ ,  $u_r(t)$  et de la sortie  $y(t)$  lorsque l'état  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$ ,  $x_3(t)$ ,  $x_4(t)$ ,  $x_5(t)$  est connu et disponible ?

Ceci est vrai si les dérivées partielles  $\frac{\partial y^{(i)}}{\partial \theta_j}$  forment 5 équations linéairement indépendantes, ou de manière équivalente si la matrice Jacobienne est de rang plein, soit :

$$\text{Rang } \mathcal{J}y^{(i)}(x, \theta) = \text{Rang} \left( \frac{\partial y^{(i)}}{\partial \theta_j} \right) = \dim \Theta$$

On exprime les dérivées temporelles de la sortie  $y(t)$  :

$$y(t) = x_1(t) \quad (3.37)$$

$$\dot{y}(t) = \dot{x}_1(t) = \theta_1 - \theta_2 x_2(t) + \theta_4 x_4(t) \quad (3.38)$$

$$\ddot{y}(t) = \ddot{x}_1(t) = -\theta_2 \dot{x}_2(t) + \theta_4 \dot{x}_4(t) \quad (3.39)$$

avec

$$\dot{x}_2 = -\frac{1}{\theta_3} x_2 + \frac{1}{\theta_3} x_3$$

$$\dot{x}_3 = -\frac{1}{\theta_3} x_3 + \frac{1}{\theta_3} u_i$$

$$\dot{x}_4 = -\frac{1}{\theta_5} x_4 + \frac{1}{\theta_5} x_5$$

$$\dot{x}_5 = -\frac{1}{\theta_5} x_5 + \frac{1}{\theta_5} u_r$$

on peut écrire :

$$\ddot{y}(t) = \frac{\theta_2}{\theta_3} x_2 - \frac{\theta_2}{\theta_3} x_3 - \frac{\theta_4}{\theta_5} x_4 + \frac{\theta_4}{\theta_5} x_5 \quad (3.40)$$

Puis vient :

$$y^{(3)}(t) = -\frac{\theta_2}{\theta_3^2} x_2 + 2\frac{\theta_2}{\theta_3^2} x_3 - \frac{\theta_2}{\theta_3^2} u_i + \frac{\theta_4}{\theta_5^2} x_4 - 2\frac{\theta_4}{\theta_5^2} x_5 + \frac{\theta_4}{\theta_5^2} u_r \quad (3.41)$$

$$y^{(4)}(t) = \frac{\theta_2}{\theta_3^3} x_2 - 3\frac{\theta_2}{\theta_3^3} x_3 + 2\frac{\theta_2}{\theta_3^3} u_i - \frac{\theta_2}{\theta_3^2} \dot{u}_i - \frac{\theta_4}{\theta_5^3} x_4 + 3\frac{\theta_4}{\theta_5^3} x_5 - 2\frac{\theta_4}{\theta_5^3} u_r + \frac{\theta_4}{\theta_5^2} \dot{u}_r \quad (3.42)$$

$$y^{(5)}(t) = -\frac{\theta_2}{\theta_3^4} x_2 + 4\frac{\theta_2}{\theta_3^4} x_3 - 3\frac{\theta_2}{\theta_3^4} u_i + 2\frac{\theta_2}{\theta_3^3} \dot{u}_i - \frac{\theta_2}{\theta_3^2} \ddot{u}_i + \frac{\theta_4}{\theta_5^4} x_4 - 4\frac{\theta_4}{\theta_5^4} x_5 + 3\frac{\theta_4}{\theta_5^4} u_r - 2\frac{\theta_4}{\theta_5^3} \dot{u}_r + \frac{\theta_4}{\theta_5^2} \ddot{u}_r \quad (3.43)$$

Ces équations sont linéairement indépendantes si la matrice Jacobienne (§Annexe B) est de rang plein. Cela est vérifié si les entrées  $u_i$ ,  $u_r$ , leurs dérivées premières et secondes sont non nulles.

### Observabilité

On cherche à savoir si l'état peut être correctement estimé à l'instant courant lorsque les paramètres  $\theta_j$  du modèle sont connus : c'est la propriété d'observabilité. On utilise pour cela la matrice d'observabilité  $\mathcal{O}$  :

$$\mathcal{O} = \mathcal{J}y_x^{(i)}(x, \theta) = \begin{pmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ CA^3 \\ CA^4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & \frac{\theta_2}{\theta_3} & -\frac{\theta_2}{\theta_3} & -\frac{\theta_4}{\theta_5} & \frac{\theta_4}{\theta_5} \\ 0 & -\frac{\theta_2}{\theta_3^2} & 2\frac{\theta_2}{\theta_3^2} & \frac{\theta_4}{\theta_5^2} & -2\frac{\theta_4}{\theta_5^2} \\ 0 & \frac{\theta_2}{\theta_3^3} & -3\frac{\theta_2}{\theta_3^3} & -\frac{\theta_4}{\theta_5^3} & 3\frac{\theta_4}{\theta_5^3} \end{pmatrix}$$

L'état est observable si la matrice d'observabilité est de rang plein, ou de manière équivalente si le déterminant de la matrice d'observabilité est différent de zéro :

$$\text{Rang } \mathcal{O} = \text{Rang } \mathcal{J}y_x^{(i)}(x, \theta) = \text{Rang} \left( \frac{\partial y^{(i)}}{\partial x_j} \right) = \dim X$$

$$\text{Det}(\mathcal{O}) \neq 0$$

$$\text{Det}(\mathcal{O}) = \frac{\theta_2^2 \theta_4^2}{\theta_3 \theta_5} \left( \frac{1}{\theta_5^4} - \frac{4}{\theta_3 \theta_5^3} + \frac{6}{\theta_3^2 \theta_5^2} - \frac{4}{\theta_3^3 \theta_5} + \frac{1}{\theta_3^4} \right) \quad (3.44)$$

En comparant les figures 3.2 et 3.3, on remarque que les constantes de temps de la digestion  $\theta_5$  et celle de la diffusion de l'insuline  $\theta_3$  ne sont pas du même ordre de grandeur.

Si  $\theta_3 \neq \theta_5$  (cas le plus probable) la matrice d'observabilité est de rang 5 et l'état est "génériquement" observable. On observe sur la Figure 3.13 que le déterminant tend rapidement vers zéro lorsque  $\theta_3$  et  $\theta_5$  sont du même ordre de grandeur et que le déterminant augmente pour  $\theta_3 \ll \theta_5$  ou  $\theta_3 \gg \theta_5$ .

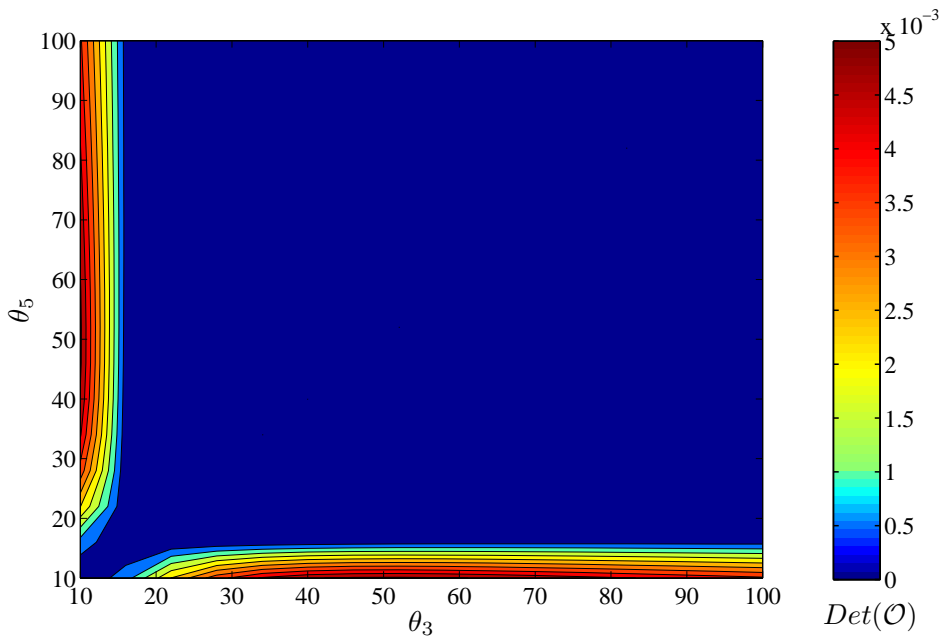


FIGURE 3.13 – Déterminant de la matrice d'observabilité pour  $\theta_2 = 50$  mg/dl/U et  $\theta_4 = 5$  /dl

Si  $\theta_3 = \theta_5$  le déterminant de la matrice d'observabilité est nul et son rang est égal à 3. Dans ce cas on

calcule alors la partie inobservable  $\mathcal{N}$  avec  $\dim \mathcal{N} = 2$  :

$$\begin{aligned}\mathcal{N} &= \text{Ker} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & \frac{\theta_2}{\theta_3} & -\frac{\theta_2}{\theta_3} & -\frac{\theta_4}{\theta_3} & \frac{\theta_4}{\theta_3} \end{pmatrix} \\ \mathcal{N} &= \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \theta_4 & 0 \\ 0 & \theta_4 \\ \theta_2 & 0 \\ 0 & \theta_2 \end{pmatrix} \\ \mathcal{N} &= \langle e_2 + e_4 | e_3 + e_5 \rangle\end{aligned}$$

$x_2$  et  $x_4$  ne sont pas séparément observables ainsi que  $x_3$  et  $x_5$ . On pourra alors observer  $x_2$  et  $x_3$  (c'est à dire connaître  $x_2(0)$  et  $x_3(0)$ ) sur un épisode de jeûne glucidique puis observer  $x_4$  et  $x_5$  sur une période comportant des repas.

### Identifiabilité et observabilité conjoints

Peut-on déterminer les paramètres  $\theta_j$  du modèle à partir des entrées  $u_i(t)$ ,  $u_r(t)$  et de la sortie  $y(t) = x_1(t)$  lorsque l'état  $x_2(t)$ ,  $x_3(t)$ ,  $x_4(t)$ ,  $x_5(t)$  est inconnu ?

Cette propriété est vérifiée si :

$$\text{Rang}_{x,\theta} \mathcal{J}y^{(i)}(x, \theta) = \text{Rang} \left( \frac{\partial y^{(i)}}{\partial x_j^T} \middle| \frac{\partial y^{(i)}}{\partial \theta_l^T} \right) = \dim X + \dim \Theta$$

La matrice Jacobienne est de rang plein si  $\theta_3 \neq \theta_5$  et si les entrées  $u_i$ ,  $u_r$  et leurs dérivées successives (jusqu'au rang 7) sont non nulles.

## 3.8 Conclusion

Nous avons montré que le modèle possède des propriétés statiques indéniables puisque ses points d'équilibre sont cohérents avec ce qui est observé cliniquement. De plus il est possible de calculer les outils de l'insulinothérapie à partir de ses paramètres. Cela rend le modèle directement utilisable pour conseiller les patients sur leurs injections. La simulation d'un scénario classique d'IF montre que ce modèle, qui reste très simple dans sa structure, comporte de bonnes propriétés dynamiques puisqu'il peut simuler le comportement entrées (repas & injections) - sortie (glycémie) observé expérimentalement. Néanmoins il existe des limitations et nous avons proposé un domaine de validité du modèle. En définitive, c'est l'ajustement du modèle aux données cliniques qui permettra de valider ses propriétés dynamiques. Ce sera l'objet du chapitre suivant.





# Identification

<b>4.1</b>	<b>Structure des données</b>	<b>73</b>
<b>4.2</b>	<b>Principe de l'identification</b>	<b>74</b>
4.2.1	Discrétisation du modèle	75
4.2.2	Algorithme pour l'estimation des paramètres à état initial connu	76
4.2.3	Algorithme pour l'estimation des paramètres et de l'état initial	78
4.2.4	Test de l'algorithme sur un patient virtuel	79
<b>4.3</b>	<b>Identification de données de patients réels</b>	<b>84</b>
<b>4.4</b>	<b>Essais cliniques</b>	<b>102</b>
4.4.1	Identification LPV	102
4.4.2	Premiers résultats	104
<b>4.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>106</b>

L'identifiabilité à partir de données cliniques standard fait partie des propriétés du modèle. Ce chapitre sera donc dédié à l'identification du modèle qui procurera un jeu de paramètres permettant de dresser le profil IF du patient. En effet, rappelons que les paramètres du modèle permettent de calculer les outils de l'IF (basal, ISF ou CF, CIR) ainsi que la durée d'action de l'insuline. En fin de chapitre nous présenterons les premiers résultats des essais cliniques qui ont pour but de valider l'ensemble du processus : *du modèle au diagnostic...*

## 4.1 Structure des données

L'identification des paramètres du modèle se fait à partir de données usuellement disponibles :

- une mesure de glycémie (mg/dl) toutes les cinq minutes ;
- les glucides (g) contenus dans les repas ;
- les injections d'insuline (U/h).

La Figure 4.1 montre la structure de ces données. On peut remarquer sur cet exemple :

- des mesures capillaires de glycémies (points) permettant de calibrer l'appareil de mesure en continu ;
- une perte du signal de la mesure de glycémie en continu (lundi vers 18h) ;
- les injections d'insuline : *bolus* superposés au schéma du *débit basal* ;
- des interruptions du débit d'insuline (durant les hypoglycémies).

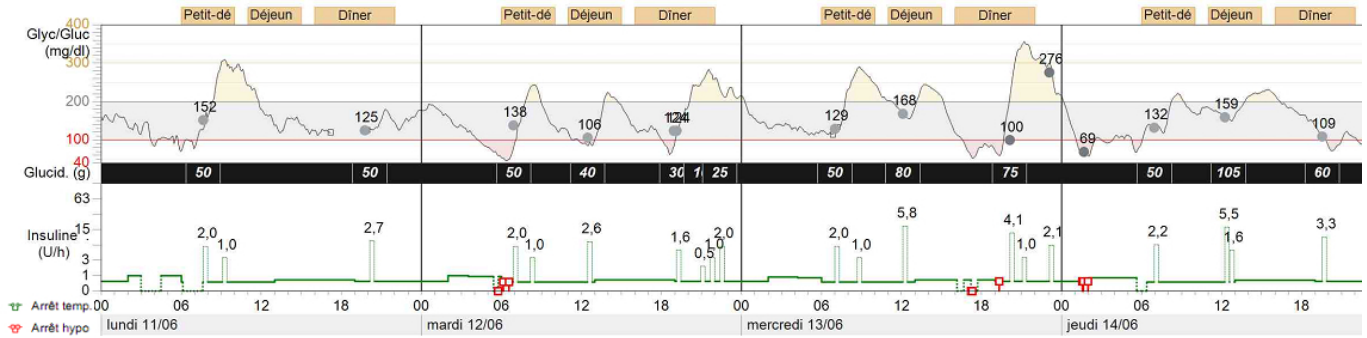


FIGURE 4.1 – Exemple de données cliniques - Source CHU de Nantes.

## 4.2 Principe de l'identification

L'identification consiste à comparer la mesure de glycémie provenant du capteur  $y[k]$  avec la sortie du système simulée  $\hat{y}(\theta)[k]$  en utilisant les mêmes entrées  $u[k] = \begin{pmatrix} u_i[k] & u_r[k] \end{pmatrix}^T$  (injections et repas) que le patient, comme l'illustre la Figure 4.2. L'identification résultera d'un processus d'optimisation où l'on minimisera l'écart entre ces deux sorties et où la solution sera le vecteur de paramètres ( $\theta^*$ ) qui minimise un critère sur l'ensemble des données. Le critère  $J_n$  utilisé est celui des moindres carrés de l'erreur de sortie  $\epsilon(\theta)[k]$  sur l'ensemble des  $n$  échantillons de mesure (on travaille sous hypothèse de bruit blanc) :

$$J_n(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (y[k] - \hat{y}(\theta)[k])^2 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \epsilon^2(\theta)[k] \quad (4.1)$$

$$\theta^* = \text{Arg min}_{\theta} (J_n)$$

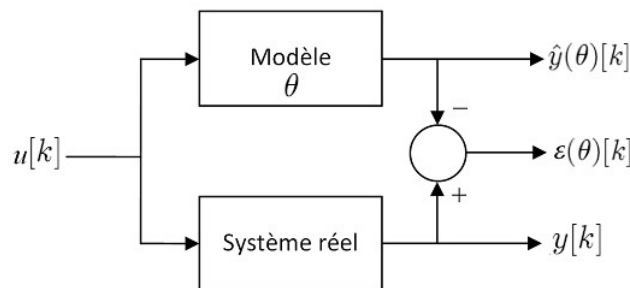


FIGURE 4.2 – Erreur de sortie

La méthode de Newton [71] consiste à diminuer la valeur du critère  $J_n$  en faisant une récurrence sur le vecteur de paramètres  $\theta$  de la manière suivante :

$$\theta(i+1) = \theta(i) - \gamma_i \text{Hess}^{-1} J_n(\theta(i)) G_n(\theta(i)) \quad (4.2)$$

où  $G_n$  est le gradient du critère  $J_n$  soit :

$$\begin{aligned} G_n(\theta) &= \text{grad}_{\theta} J_n(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \text{grad}_{\theta} \epsilon^2(\theta)[k] \\ G_n(\theta) &= \frac{2}{n} \sum_{k=1}^n \epsilon(\theta)[k] \text{grad}_{\theta} \epsilon(\theta)[k] \end{aligned} \quad (4.3)$$

et où Hessien s'écrit :

$$\begin{aligned} \text{Hess } J_n(\theta) &= \text{grad}_{\theta} G_n(\theta) \\ \text{Hess } J_n(\theta) &= \frac{2}{n} \sum_{k=1}^n \text{grad}_{\theta} \epsilon(\theta)[k] \text{grad}_{\theta}^T \epsilon(\theta)[k] + \frac{2}{n} \sum_{k=1}^n \epsilon(\theta)[k] \text{Hess } \epsilon(\theta)[k] \end{aligned} \quad (4.4)$$

En pratique, le Hessien n'est pas forcément défini positif. La méthode de Gauss-Newton consiste à remplacer le Hessien (4.4) de la récurrence (4.2) par une approximation  $\hat{H}_n$  garantie définie positive de manière à assurer la convergence de l'algorithme [71]. L'approximation  $\hat{H}_n$  est obtenue en négligeant le second terme de l'expression précédente.  $\hat{H}_n$  prend alors la forme d'une norme :

$$\hat{H}_n(\theta) = \frac{2}{n} \sum_{k=1}^n \text{grad}_{\theta} \epsilon(\theta)[k] \text{grad}_{\theta}^T \epsilon(\theta)[k] \quad (4.5)$$

et on obtient la relation de récurrence :

$$\theta(i+1) = \theta(i) - \gamma_i \hat{H}_n^{-1}(\theta(i)) \cdot G_n(\theta(i)) \quad (4.6)$$

qui garantit la convergence de l'algorithme. La récurrence est initialisée par un vecteur  $\theta(0)$ . La profondeur de descente  $\gamma_i$  est choisie à l'aide d'une procédure monodimensionnelle. On arrête la récurrence lorsque la différence  $\|\theta(i+1) - \theta(i)\|$  est inférieure à une tolérance donnée ou au delà d'un certain nombre d'itérations.

### 4.2.1 Discrétisation du modèle

Les données cliniques étant discrètes (typiquement un point toutes les 5 minutes pour la mesure), il est nécessaire de disposer d'une représentation discrète du modèle avant de pouvoir en identifier les paramètres.

Avec  $T_s$  la période d'échantillonnage, on discrétise la représentation d'état à l'aide de la méthode d'Euler :

$$\dot{X}(kT_s) \simeq \frac{X((k+1)T_s) - X(kT_s)}{T_s} \quad (4.7)$$

On a avec l'Eq. (3.5) et avec (4.7) :

$$\begin{aligned} \dot{X}(kT_s) &= A_{\theta} X(kT_s) + B_{\theta} U(kT_s) + E_{\theta} \\ \frac{X((k+1)T_s) - X(kT_s)}{T_s} &= A_{\theta} X(kT_s) + B_{\theta} U(kT_s) + E_{\theta} \\ X((k+1)T_s) &= (A_{\theta} T_s + \mathbb{I}) X(kT_s) + B_{\theta} T_s U(kT_s) + E_{\theta} T_s \end{aligned}$$

Le modèle simulé donne l'estimation de l'état, noté  $\hat{X}_\theta$ , car elle dépend évidemment du vecteur de paramètres  $\theta$ . En notant  $X[k] = X(kT_s)$ , le modèle discret sera donc simulé avec :

$$\begin{cases} \hat{X}_\theta[k] = (A_\theta T_s + \mathbb{I}) \hat{X}_\theta[k-1] + B_\theta T_s U[k-1] + E_\theta T_s = f(\hat{X}_\theta[k-1], \theta) \\ \hat{Y}_\theta[k] = C \hat{X}_\theta[k] = \hat{x}_{1\theta}[k] \end{cases} \quad (4.8)$$

Soit avec l'Eq. (3.4) :

$$\hat{X}_\theta[k] = \begin{pmatrix} 1 & -\theta_2 T_s & 0 & \theta_4 T_s & 0 \\ 0 & 1 - \frac{T_s}{\theta_3} & \frac{T_s}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 - \frac{T_s}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 - \frac{T_s}{\theta_5} & \frac{T_s}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 - \frac{T_s}{\theta_5} \end{pmatrix} \hat{X}_\theta[k-1] + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ \frac{T_s}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \frac{T_s}{\theta_5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_i[k-1] \\ u_r[k-1] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \theta_1 T_s \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (4.9)$$

## 4.2.2 Algorithme pour l'estimation des paramètres à état initial connu

La relation de récurrence (4.6) est initialisée avec un vecteur de paramètres  $\theta(0)$ . Pour calculer les  $\theta(i)$  successifs, il est nécessaire de déterminer le gradient  $G_n$  donné par (4.3), ainsi que le Hessien défini positif  $\hat{H}_n$  donné par (4.5).  $\epsilon_\theta[k]$  est calculé par simple soustraction. Il reste donc à calculer :  $\text{grad}_\theta \epsilon_\theta[k]$ .

Avec (4.1) on peut écrire :

$$\text{grad}_\theta \epsilon_\theta[k] = -\text{grad}_\theta \hat{y}_\theta[k]$$

Pour faire ce calcul, il faut exprimer le gradient de l'estimation de la sortie à l'échantillon  $k$ .

$$\begin{aligned} \hat{y}_\theta[k] &= C \hat{X}_\theta[k] \\ \text{grad}_\theta \hat{y}_\theta[k] &= \text{grad}_\theta C \hat{X}_\theta[k] \end{aligned}$$

En posant  $\Psi_k(\theta) = \text{grad}_\theta \hat{y}_\theta[k]$ , et avec (4.3) et (4.5) il vient :

$$\Psi_k(\theta) = \mathcal{J}_\theta^T \hat{X}_\theta[k] C^T \quad (4.10)$$

$$G_n(\theta) = -\frac{2}{n} \sum_{k=1}^n \epsilon_\theta[k] \Psi_k(\theta) \quad (4.11)$$

$$\hat{H}_n(\theta) = \frac{2}{n} \sum_{k=1}^n \Psi_k(\theta) \cdot \Psi_k(\theta)^T \quad (4.12)$$

où le Jacobien s'exprime à l'aide de l'Eq (4.8) et l'Eq. (4.9) par :

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_\theta \hat{X}_\theta[k] &= \mathcal{J}_\theta \left( f(\hat{X}_\theta[k-1], \theta) \right) \\ &= \mathcal{J}_{\hat{X}} \left( f(\hat{X}_\theta[k-1], \theta) \right) \mathcal{J}_\theta \hat{X}_\theta[k-1] + \mathcal{J}_\theta f(\theta) \\ \mathcal{J}_\theta \hat{X}_\theta[k] &= (A_\theta T_s + \mathbb{I}) \mathcal{J}_\theta \hat{X}_\theta[k-1] + \mathcal{J}_\theta f(\theta) \end{aligned}$$

il vient :

$$\mathcal{J}_\theta f(\theta) = \begin{pmatrix} T_s & -T_s \hat{x}_2[k-1] & 0 & T_s \hat{x}_4[k-1] & 0 \\ 0 & 0 & \frac{T_s}{\theta_3^2} (\hat{x}_2 - \hat{x}_3) [k-1] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{T_s}{\theta_3^2} (\hat{x}_3 - u_i) [k-1] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{T_s}{\theta_5^2} (\hat{x}_4 - \hat{x}_5) [k-1] \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{T_s}{\theta_5^2} (\hat{x}_5 - u_r) [k-1] \end{pmatrix}$$

Le terme initial du Jacobien sera initialisé à 0 :  $\mathcal{J}_{\hat{X}_\theta}[0] = O_{5 \times 5}$

Avec (4.1), (4.10), (4.11) et (4.12) l'algorithme s'écrit :

**Données :**  $n$  échantillons des entrées  $u_i, u_r$  et de la sortie  $y$

**Résultat :** le vecteur de paramètre  $\theta^*$

Initialisation;

$\theta = \theta(0)$ ;

Calcul de  $J_n(\theta)$ ,  $G_n(\theta)$  et  $\hat{H}_n(\theta)$ ;

**Répéter**

$\gamma = 1$ ;

    direction =  $\hat{H}_n^{-1}(\theta) G_n(\theta)$ ;

**Répéter**

$\theta^* = \theta - \gamma \times \text{direction}$ ;

        Calcul de  $J_n(\theta^*)$ ,  $G_n(\theta^*)$  et  $\hat{H}_n(\theta^*)$ ;

$\gamma = \gamma/2$ ;

**jusqu'à ce que**  $J_n(\theta^*) < J_n(\theta)$ ;

$J_n(\theta) = J_n(\theta^*)$ ;

$G_n(\theta) = G_n(\theta^*)$ ;

$\hat{H}_n(\theta) = \hat{H}_n(\theta^*)$ ;

$\theta = \theta^*$ ;

**jusqu'à ce que critère d'arrêt;**

Le vecteur initial  $\theta(0)$  est déterminé en utilisant les valeurs standard des outils de l'insulinothérapie :

- ISF standard : 50 mg/dl /U =  $\theta_2(0)$ ,
- Basal standard : 0.35 U/kg/ 24 h = 0.35M U/24h =  $\frac{0.35M}{24 \times 60}$  U/min =  $\frac{\theta_1}{\theta_2} \Rightarrow \theta_1(0) = \frac{0.35M}{24 \times 60} \theta_2(0)$ ,
- U/P standard = 2 soit CIR standard 10 g<sub>CHO</sub>/ U =  $\frac{\theta_2}{\theta_4} \Rightarrow \theta_4(0) = \frac{\theta_2(0)}{10}$ ,
- Pic d'action de l'insuline : 60 min =  $\theta_3(0)$ ,
- Pic de digestion : 35 min =  $\theta_5(0)$ .

Ici le vecteur d'état initial  $X[0]$  est supposé connu. Cela peut être vraisemblablement dans le cas où le premier point correspond à la période postabsorptive (i.e. le matin après douze heures de jeûne) et que le débit basal est constant depuis plusieurs heures (aucun bolus n'a été fait depuis le dîner la veille). Dans ces conditions l'état initial sera :

$$X[0] = \begin{pmatrix} y[0] & u_i[0] & u_r[0] & 0 & 0 \end{pmatrix}^T$$

Cependant cette hypothèse risque d'être contraignante pour l'identification de données cliniques. Aussi un algorithme estimant les paramètres et l'état initial est développé.

### 4.2.3 Algorithme pour l'estimation des paramètres et de l'état initial

Il s'agit à présent de déterminer le vecteur de paramètres  $\theta^*$  qui minimise le critère  $J_n$  des moindres carrés de l'erreur de sortie lorsque l'état initial  $X[0]$  est inconnu. Pour cela on fera la minimisation du critère par rapport à  $\theta$  et à l'estimation de l'état initial.

On note  $\eta$  l'estimation de l'état initial :  $\eta = \hat{X}[0]$ . L'algorithme reprend la méthode de récurrence du Quasi-Newton.

$$\begin{aligned}
 J_n(\theta, \eta) &= \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (y[k] - \hat{y}_{\theta, \eta}[k])^2 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \epsilon_{\theta, \eta}^2[k] \\
 \Psi_k(\theta, \eta) &= \underset{\theta, \eta}{\text{grad}} \hat{y}_{\theta, \eta}[k] = -\underset{\theta, \eta}{\text{grad}} \epsilon_{\theta, \eta}[k] \\
 G_n(\theta, \eta) &= -\frac{2}{n} \sum_{k=1}^n \epsilon_{\theta, \eta}[k] \Psi_k(\theta, \eta) \\
 \hat{H}_n(\theta, \eta) &= \frac{2}{n} \sum_{k=1}^n \Psi_k(\theta, \eta) \Psi_k(\theta, \eta)^T \\
 \begin{pmatrix} \theta(i+1) \\ \eta(i+1) \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \theta(i) \\ \eta(i) \end{pmatrix} - \gamma_i \hat{H}_n^{-1}(\theta(i), \eta(i)) G_n(\theta(i), \eta(i)) \\
 \begin{pmatrix} \theta^* \\ \eta^* \end{pmatrix} &= \underset{\theta, \eta}{\text{Arg min}}(J_n)
 \end{aligned}$$

On calculera  $\Psi_k(\theta, \eta) = \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}}^T \hat{X}_{\theta, \eta}[k] C^T$  avec :

$$\begin{aligned}
 \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}} \hat{X}_{\theta, \eta}[k] &= \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}} \left( f(\hat{X}_{\theta, \eta}[k-1], \theta, \eta) \right) \\
 &= \underset{\hat{X}}{\mathcal{J}} \left( f(\hat{X}_{\theta, \eta}[k-1], \theta, \eta) \right) \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}} \hat{X}_{\theta, \eta}[k-1] + \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}} f(\theta, \eta) \\
 \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}} \hat{X}_{\theta, \eta}[k] &= (A_\theta T_s + \mathbb{I}) \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}} \hat{X}_{\theta, \eta}[k-1] + \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}} f(\theta, \eta)
 \end{aligned}$$

$$\text{où } \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}} f(\theta, \eta) = \begin{pmatrix} \underset{\theta}{\mathcal{J}} f(\theta) & O_{5 \times 5} \end{pmatrix}$$

Le terme initial du Jacobien est initialisé à :

$$\begin{aligned}
 \underset{\theta, \eta}{\mathcal{J}} \hat{X}_{\theta, \eta}[0] &= \begin{pmatrix} O_{5 \times 5} & \mathbb{I}_{5 \times 5} \end{pmatrix} \\
 \text{car on a } \frac{\partial \hat{x}_i(\theta)[0]}{\partial \eta_i} &= 1
 \end{aligned}$$

L'algorithme est initialisé avec un vecteur  $\begin{pmatrix} \theta(0) \\ \eta(0) \end{pmatrix}$ .

Le vecteur initial des paramètres  $\theta(0)$  est le même que pour l'identification seule (§4.2.2).

Le vecteur initial de l'état  $\eta(0)$  est l'état au repos, soit  $\eta(0) = \begin{pmatrix} y[0] & u_i[0] & u_i[0] & 0 & 0 \end{pmatrix}^T$

### 4.2.4 Test de l'algorithme sur un patient virtuel

Avant d'utiliser l'algorithme sur des données réelles, il faut s'assurer qu'il fonctionne correctement. Pour ce faire, on utilise un patient virtuel. Ce patient virtuel (PV) est généré par un jeu de paramètres (c.f. Tableau 4.1) calculés en utilisant les Eqs. (3.31) et (3.27) à partir de valeurs d'outils IF réalistes. Le modèle est simulé avec (4.9).

Outils de l'IF réalistes				Paramètres du PV				
ISF	Basal	CIR	DIA	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$	$\theta_4$	$\theta_5$
mg/dl/U	U/h	g <sub>CHO</sub> / U	h	mg/dl/min	mg/dl/U	min	/dl	min
70	0.73	18	4 h 55	0.86	70	62	3.8	26

TABLE 4.1 – Paramètres du patient virtuel

Le scénario (illustré sur la Figure 4.3) est établi à partir d'une série réelle d'entrées (repas & injections).

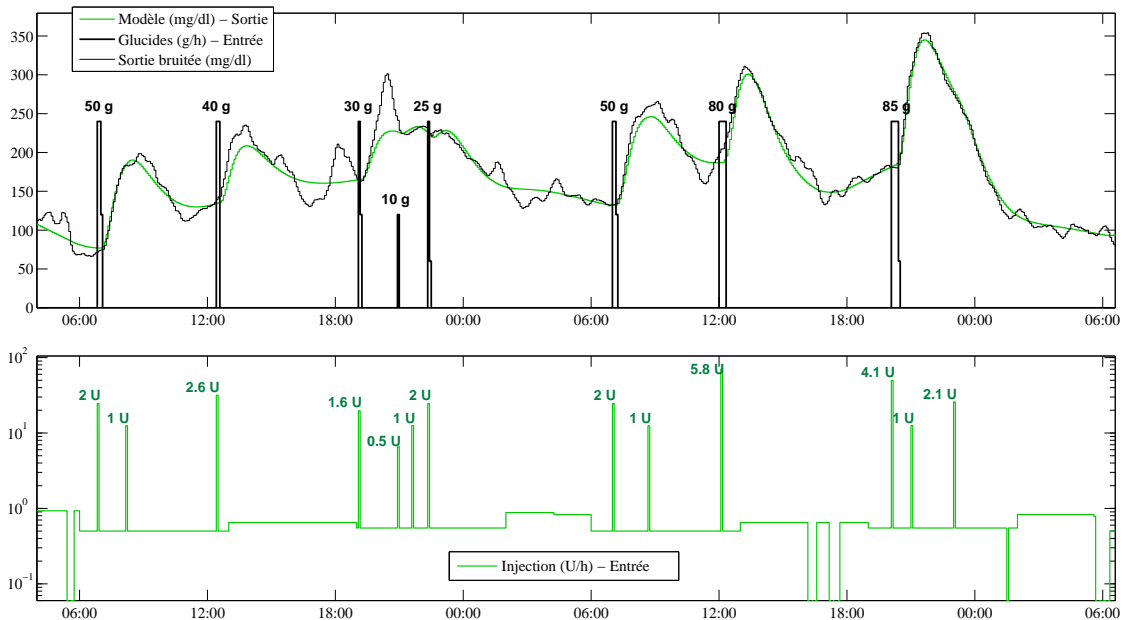


FIGURE 4.3 – Holter glycémique du patient virtuel

Dans le cadre de données cliniques, on ne connaît pas l'état initial. C'est donc l'algorithme d'identification des paramètres lorsque l'état initial est inconnu qui est testé. On fera le test dans 2 cas :

- état initial estimé, mesure non bruitée ;
- état initial estimé, mesure bruitée.

Lorsque la mesure est non bruitée, l'algorithme doit en toute logique s'ajuster exactement car le modèle utilisé pour générer le PV est exactement celui dont dispose l'algorithme d'identification. Pour tester l'algorithme avec la mesure bruitée, on utilisera un bruit additif typique d'un capteur de glucose [72]. La différence entre le profil estimé et le profil connu du patient virtuel nous permet d'apprécier la robustesse de l'algorithme.

La première étude consiste à déterminer la durée minimale d'enregistrement qu'il est nécessaire d'analyser afin d'obtenir une estimation fiable des outils IF.



### Recherche du nombre d'échantillons nécessaires à une identification correcte

Nous allons commencer par rechercher le nombre d'échantillons nécessaires à réaliser une identification correcte, c'est à dire assurant la justesse du profil ressortant de l'identification.

La plage de données utilisée commence à 07 :30 le premier jour (30 minutes après le petit-déjeuner de 50 g et le bolus de 2 U). Ce point initial a donc des états  $X[0]$  différents de l'état au repos  $\eta(0)$  utilisé pour initialiser l'algorithme.

$$X[0] = \begin{pmatrix} 129 & 0.022 & 0.027 & 0.75 & 0.51 \end{pmatrix}^T \quad \eta(0) = \begin{pmatrix} 129 + bruit[0] & 0.01 & 0.01 & 0.00 & 0.00 \end{pmatrix}^T$$

a) On commence par tester l'algorithme avec une mesure non bruitée.

Le premier repas est à 12 :30. En deçà d'une fenêtre de 5 heures pour l'identification, l'entrée repas  $u_r$  est nulle de manière persistante et l'algorithme ne parvient pas à converger.

A partir d'une fenêtre de 6 heures (soit 72 échantillons avec une période d'échantillonnage à 5 minutes) et pour toutes les fenêtres de durées supérieures l'algorithme converge ( $\sqrt{J_n} = \sigma_{fit} < 10^{-6}$  mg/dl) et donne le profil exact du patient virtuel.

b) On teste alors l'algorithme avec la mesure bruitée sur des fenêtres dont la durée est supérieure à 6 heures. On choisit des durées successives de 8 heures, 12 heures, 18 heures, 24 heures, 30 heures et 40 heures. Ici 100 réalisations du bruit sont effectuées sur chaque taille de fenêtre. On présente la médiane des outils de l'IF et la valeur moyenne de l'écart type  $\sigma = \sqrt{J_n}$  sur l'ajustement (*fit*).

PV	8 h	12 h	18 h	24 h	30 h	40 h
ISF = 70	92	102	71	71	73	70
Basal = 0.73	0.61	0.73	0.75	0.74	0.74	0.73
DIA = 4h 55 min	5h	5h 05 min	4h 55 min	5h 05 min	5h 05 min	4h 55 min
CIR = 18	16	18	19	19	19	19
$\theta_5 = 26$	25	26	23	26	26	26
$\sigma_{fit}$ mg/dl	12	13	10	10	12	11

TABLE 4.2 – Valeur médiane des Outils IF estimés en fonction du nombre d'échantillons utilisés pour l'identification

Le Tableau 4.2 permet de dire que ce n'est qu'à partir de 18 heures de données disponibles que la médiane des valeurs estimées des outils IF devient juste. La présentation des résultats sous forme de boîtes à moustaches sur la Figure 4.4 permet de faire une analyse plus approfondie<sup>1</sup>. Les outils IF y sont normalisés par la valeur utilisée pour simuler le PV. Ainsi lorsque le rapport vaut 1, l'estimation est réputée juste. On peut remarquer que l'estimation est très sensible au bruit en deçà de 18 heures de données. En effet à moins de 18 heures d'enregistrement, l'étendu de la boîte montre que les valeurs estimées vont largement du simple au double et qu'il n'est pas exclu d'estimer des paramètres négatifs. On observe que la taille des boîtes, et donc la sensibilité de l'estimation au bruit, diminue avec la longueur de la plage de données utilisée.

<sup>1</sup>La boîte indique les données comprises entre le 25<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentile. Un trait rouge représente la médiane. Les barres indiquent les données à 1.5 fois la taille de la boîte au delà du premier et du troisième quartile, soit 99.3 % des données lorsque celles-ci sont normalement distribuées. Les croix rouges représentent les données en dehors de cette étendue et sont considérées comme aberrantes.

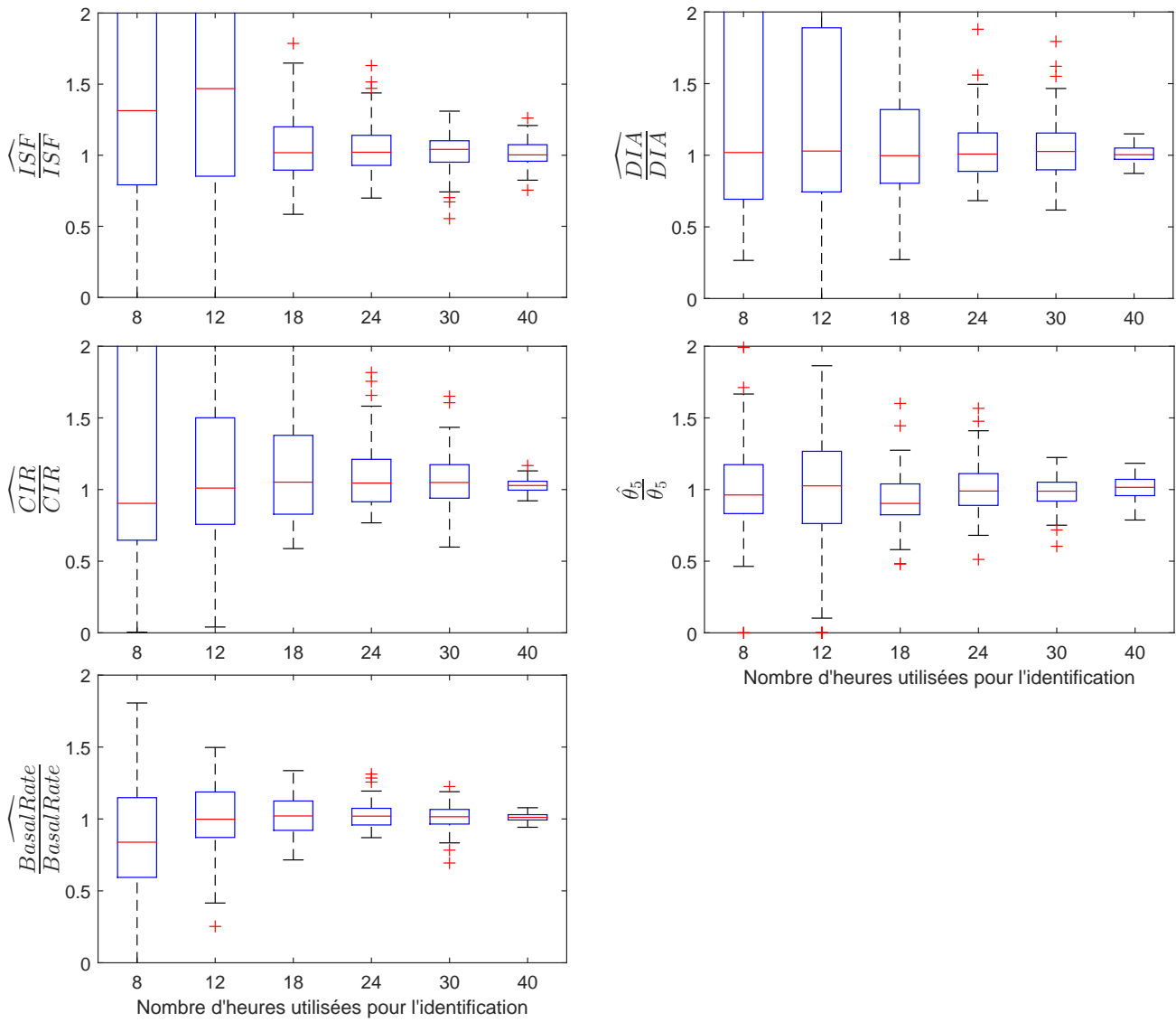


FIGURE 4.4 – Diagramme en boîte des Outils IF - normalisés - estimés en fonction de la longueur de plage de données utilisée

Si à partir de 18 heures d'enregistrement, la médiane des outils IF est voisine de la valeur vraie, l'estimation reste très sensible au bruit. En effet, pour le CIR et pour  $\theta_3$ , 50% des valeurs estimées sont à  $\pm 30\%$  et l'étendue des valeurs trouvées montre qu'il est encore possible d'estimer les outils (CIR, ISF,  $\theta_3$ ) avec 50% d'erreur. Pour autant on ne trouve plus de valeur négatives. A partir de 24 heures de données disponibles, l'étendue des valeurs estimées se réduit significativement : 50% des valeurs estimées se trouvent dans un intervalle de  $\pm 15\%$ . A 40 heures de données utilisées, un autre cap est franchi : 50% des valeurs estimées se trouvent dans un intervalle de l'ordre de  $\pm 10\%$  et 99% des valeurs estimées se trouvent dans un intervalle de l'ordre de  $\pm 20\%$ . Cela peut sembler représenter beaucoup d'échantillons, mais il faut également considérer que les entrées du modèles sont peu versatiles. L'entrée repas est nulle presque partout. L'entrée injection est pratiquement constante partout mis à part aux instant des repas.

En conclusion, et sous hypothèse de stationnarité du modèle (les paramètres  $\theta_j$  sont constants au cours du temps), la durée d'enregistrement à utiliser pour analyser le profil du patient doit être la plus longue possible et au moins de l'ordre de 24 heures.

### Identification état initial inconnu et validation croisée

Ici nous présentons une identification suivie d'une validation croisée. Lors de l'identification le modèle utilise une série de données pour déterminer le vecteur de paramètres optimal. Une autre série de données est utilisée pour comparer la sortie simulée (avec ce vecteur optimal) et la sortie réelle : c'est la validation croisée. L'identification des paramètres (ajustement du modèle aux données) est réalisée sur les 2/3 des points et le tiers des points restant est utilisé pour effectuer une validation croisée (CV).

A l'issue de l'ajustement l'algorithme renvoie le paramètre optimal  $\theta^*$ , avec le critère  $J_n(\theta^*)$ , le gradient  $G_n(\theta^*)$  et le Hessien  $\hat{H}_n(\theta^*)$ , permettant d'écrire  $\theta^* = \hat{\theta} \pm \Delta_\theta$ . Dans le cadre de l'hypothèse d'un bruit blanc, on peut calculer la matrice de variance/covariance des paramètres comme :

$$\text{Var}(\theta^*) = \frac{1}{n} J_n(\theta^*) \hat{H}_n^{-1}(\theta^*) \quad (4.13)$$

L'écart-type  $\sigma$  est donné par la racine carré des termes diagonaux de (4.13). On donnera alors la précision  $\Delta_\theta$  sur chaque paramètre comme étant  $3\sigma$  :

$$\theta^* = \hat{\theta} \pm \Delta_\theta = \hat{\theta} \pm 3 \times \sqrt{\frac{1}{n} \text{diag} \left( J_n \hat{H}_n^{-1} \right)} \quad (4.14)$$

Les outils IF sont déterminés par les Eqs. (3.10), (3.11), (3.12) et (3.27). On cherche la précision associée à ces outils IF. Soit  $IF = \phi(\theta)$  l'expression de l'outil IF. En faisant l'approximation de  $\phi$  par son développement limité au voisinage de  $\hat{\theta}$ , on écrit :

$$\phi(\theta) = \phi(\hat{\theta}) + \mathcal{J}_\theta \phi(\hat{\theta}) (\theta - \hat{\theta}) \quad (4.15)$$

L'Equation (4.15) nous permet de calculer l'espérance de  $IF$  et sa variance :

$$\begin{aligned} \text{E}(\phi(\theta)) &= \phi(\hat{\theta}) + \mathcal{J}_\theta \phi(\hat{\theta}) \text{E}(\theta - \hat{\theta}) \\ \text{E}(\phi(\theta)) &= \phi(\hat{\theta}) \\ \text{Var}(\phi(\theta)) &= \text{E} \left( \left[ \phi(\hat{\theta}) - \text{E}(\phi(\theta)) \right] \left[ \phi(\hat{\theta}) - \text{E}(\phi(\theta)) \right]^T \right) \\ \text{Var}(\phi(\theta)) &= \text{E} \left( \mathcal{J}_\theta \phi(\hat{\theta}) (\theta - \hat{\theta}) (\theta - \hat{\theta})^T \mathcal{J}_\theta^T \phi(\hat{\theta}) \right) \\ \text{Var}(\phi(\theta)) &= \mathcal{J}_\theta \phi(\hat{\theta}) \text{E} \left( (\theta - \hat{\theta}) (\theta - \hat{\theta})^T \right) \mathcal{J}_\theta^T \phi(\hat{\theta}) \\ \text{Var}(\phi(\theta)) &= \mathcal{J}_\theta \phi(\hat{\theta}) \text{Var}(\theta) \mathcal{J}_\theta^T \phi(\hat{\theta}) \end{aligned} \quad (4.17)$$

Pour le débit basal  $U_b = \frac{\theta_1}{\theta_2} = \phi(\theta_1, \theta_2)$  on a  $\mathcal{J}_\theta \phi(\theta) = \left( \frac{1}{\theta_2} \quad -\frac{\theta_1}{\theta_2^2} \right)$  et :

$$\begin{aligned} \text{Var}(U_b) &= \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta_2} & -\frac{\theta_1}{\theta_2^2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho \sigma_1 \sigma_2 \\ \rho \sigma_1 \sigma_2 & \sigma_2^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta_2} \\ -\frac{\theta_1}{\theta_2^2} \end{pmatrix} \\ \text{Var}(U_b) &= \frac{1}{\hat{\theta}_2^2} \left( \sigma_1^2 - 2\rho \frac{\hat{\theta}_1}{\hat{\theta}_2} \sigma_1 \sigma_2 + \frac{\hat{\theta}_1^2}{\hat{\theta}_2^2} \sigma_2^2 \right) \end{aligned} \quad (4.18)$$

On aura donc :

$$\begin{aligned}\Delta_{U_b} &= 3\sigma_{U_b} = 3\sqrt{\text{Var}(U_b)} \\ \Delta_{U_b} &= \frac{3}{\hat{\theta}_2} \sqrt{\sigma_1^2 - 2\rho \frac{\hat{\theta}_1}{\hat{\theta}_2} \sigma_1 \sigma_2 + \frac{\hat{\theta}_1^2}{\hat{\theta}_2^2} \sigma_2^2}\end{aligned}\quad (4.19)$$

$$\Delta_{CF} = \Delta_{\theta_2} \quad (4.20)$$

$$\Delta_{CIR} = \frac{3}{\hat{\theta}_4} \sqrt{\sigma_2^2 - 2\rho \frac{\hat{\theta}_2}{\hat{\theta}_4} \sigma_2 \sigma_4 + \frac{\hat{\theta}_2^2}{\hat{\theta}_4^2} \sigma_4^2} \quad (4.21)$$

$$\Delta_{DIA} = \frac{\Delta_{\theta_3}}{12.66} \quad (4.22)$$

La plage de données utilisée commence à 07 :30 le premier jour (30 minutes après le petit-déjeuner de 50 g et le bolus de 2 U). L'identification est réalisée sur 378 points (31 h 30 min)<sup>2</sup> et la validation croisée sur les 189 points restants (15 h 45 min). Lors de l'identification des données cliniques, nous ne disposerons que d'une seule réalisation. Pour cette raison, nous présentons les résultats sur 5 réalisations séparées du bruit. Les valeurs des outils IF sont présentés avec leur incertitude. Dans tous les cas, on donnera l'écart type  $\sigma = \sqrt{J_n}$  entre les données simulées et la mesure bruitée. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.3.

PV	Bruit 1	Bruit 2	Bruit 3	Bruit 4	Bruit 5
	$\widehat{IF} \pm \Delta_{IF}$				
ISF = 70	72 ± 5	74 ± 5	58 ± 4	73 ± 5	68 ± 5
Basal = 0.73	0.73 ± 0.01	0.73 ± 0.01	0.72 ± 0.02	0.65 ± 0.01	0.74 ± 0.01
DIA = 4h 55'	5h 12' ± 30'	4h 35' ± 35'	5h 40' ± 40'	3h 40' ± 20'	4h 40' ± 30'
CIR = 18	18 ± 1	18 ± 1	18 ± 0.3	15 ± 0.1	18 ± 1
$\theta_5 = 26$	25 ± 1	27 ± 1	23 ± 1	26 ± 1	24 ± 2
$\sigma_{fit}$ mg/dl	11	11	10	11	13
$\sigma_{CV}$ mg/dl	15	12	15	50	20

TABLE 4.3 – Patient Virtuel, état initial inconnu : Outils IF estimés

On observe sur le Tableau 4.3 que les outils IF sont bien estimés. On observe également que la valeur vraie des outils IF peut ne pas appartenir à l'intervalle défini par la valeur estimée  $\widehat{IF}$  assortie de l'incertitude  $\Delta_{IF}$ . Cela est tout à fait cohérent avec l'étude précédente dont les résultats sont présentés en Fig. 4.4. On a montré que lorsque la fenêtre de données est de l'ordre de 30 heures cela n'exclut pas d'obtenir des valeurs écartées de la médiane voire des valeurs aberrantes.

## Conclusions

Lorsque la mesure est non bruitée, l'algorithme donne la valeur exacte des paramètres. Avec la mesure bruitée, nous avons déterminé qu'une fenêtre de donnée de l'ordre de 30 heures est nécessaire pour assurer une estimation correcte des outils IF et qu'à partir d'une fenêtre de 40 heures l'estimation devenait bonne (indépendamment de la précision qui lui est assortie). La dernière étude présente le calcul des incertitudes sur les outils IF ainsi que l'identification avec la validation croisée qui sera reprise pour attester de la qualité du modèle à prédire les données futures.

<sup>2</sup>Cette durée est cohérente avec la conclusion de l'étude précédente

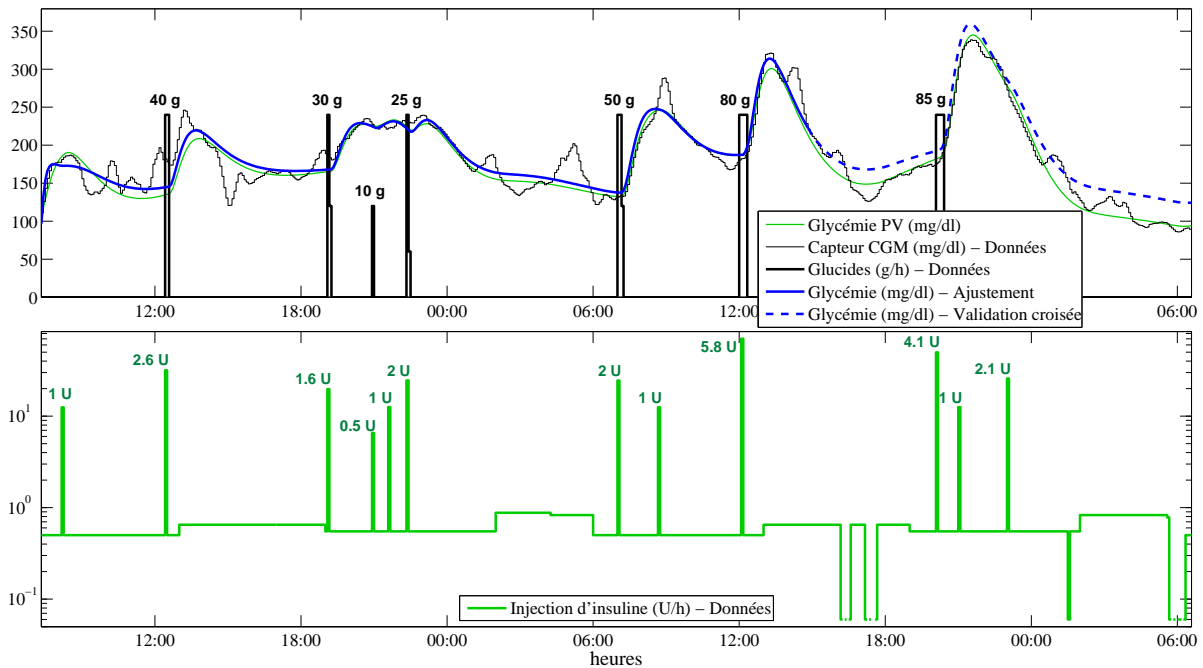


FIGURE 4.5 – Patient Virtuel : ajustement aux données et validation croisée

### 4.3 Identification de données de patients réels

Les données standard (mesure en continu de glycémie, injection d'insuline, glucides dans l'assiette) de 15 patients diabétiques de type 1 ont été fournies par les CHU de Nantes et Rennes. Tous les patients portaient une pompe à insuline ainsi qu'un capteur CGM donnant une mesure toutes les 5 minutes. 9 enregistrements sont ceux de patients hospitalisés pour un séjour d'éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle. 6 enregistrements sont ceux de patients portant le dispositif dans leur vie de tous les jours.

Les apports glucidiques des repas des patients en séjour IF étaient estimés par des diététiciens et il n'y a pas eu d'activité physique. Les autres patients ont estimé les glucides dans l'assiette par eux-même et l'activité physique n'a pas été renseignée.

Le Tableau 4.4 montre le profil des patients. On peut remarquer un large éventail d'âge (entre 19 et 67 ans), de poids, d'IMC et d'années de diabète (entre 2 et 33) parmi les différents profils. La population est répartie de manière équilibrée entre les femmes et les hommes.

Le Tableau 4.5 indique les outils IF utilisés par ces patients. Alors que dans la plupart des cas il existe plusieurs valeurs de débits de base au cours de la journée (généralement entre 2 et 4) comme présenté Figure 1.8, on donne dans ce tableau des indicateurs journaliers utilisés par les médecins (Basal en U/24h, Bolus par jour, dose totale par jour, ratio Basal/dose totale et Bolus/dose totale). Les valeurs des CIR sont indiquées pour chaque repas : petit-déjeuner ; déjeuner ; dîner. Le basal journalier est également indiqué en U/kg a mettre en relation avec les valeurs standard comprises entre 0.30 et 0.40 U/kg/24h (c.f. Annexe A). On notera que trois patients (BC, HS et JG) n'utilisent pas les outils de l'IF (NC : *non communiqué*).

Les pages suivantes présentent l'identification LTI (*Linear time invariant*) des données cliniques de ces 15 patients. Le résultat de chaque identification est un vecteur optimal  $\theta^*$  permettant de calculer le profil IF (*Basal, CIR, CF, DIA*) de chaque patient ainsi qu'une validation croisée permettant d'apprécier la validité du modèle sur le long terme.

Patients hospitalisés						Patients en ambulatoire					
Patient	Age	Sexe	Poids [kg]	IMC [kg/m <sup>2</sup> ]	Année de diabète	Patient	Age	Sexe	Poids [kg]	IMC [kg/m <sup>2</sup> ]	Année de diabète
<b>IF2</b>	30	M	72	20.8	4	<b>BC</b>	24	F	57	23.1	20
<b>IF3</b>	38	M	94	29	12	<b>BM</b>	41	F	58	22	32
<b>IF4</b>	32	M	89	29.1	25	<b>HS</b>	32	F	62	24.5	11
<b>IF5</b>	24	F	66	24	11	<b>JG</b>	67	M	73	26.8	30
<b>IF6</b>	61	M	91	28.1	33	<b>LR</b>	31	M	54	18.6	21
<b>IF7</b>	28	F	53	20.7	23	<b>SP</b>	40	F	63	26.5	28
<b>IF9</b>	38	F	68	24.1	8						
<b>BE</b>	24	F	73	28	13						
<b>DD</b>	19	M	76	23	2						

TABLE 4.4 – Profil des patients

Patient	Basal [U/kg/24h]	Basal [U/24h]	Bolus [U/24h]	Total [U/24h]	Basal Total	Bolus Total	CF mg/dl/U	CIR <sub>Pdj ; Dej ; Din</sub> g/U
<i>Hospitalisés</i>								
<b>IF2</b>	0.32	23.3	66.2	89.5	0.26	0.74	30	6 ; 8 ; 8
<b>IF3</b>	0.40	37.6	41.5	79.1	0.48	0.52	40	6 ; 16 ; 10
<b>IF4</b>	0.34	30.1	25	55.1	0.55	0.45	40	7 ; 11 ; 11
<b>IF5</b>	0.36	23.8	27.5	51.3	0.46	0.54	50	8 ; 10 ; 8
<b>IF6</b>	0.27	24.8	32.8	57.6	0.43	0.57	40	7 ; 8 ; 8
<b>IF7</b>	0.33	17.3	44.2	61.5	0.28	0.72	40	5 ; 7 ; 5
<b>IF9</b>	0.19	13.0	31.6	44.6	0.29	0.71	40	7 ; 10 ; 7
<b>BE</b>	0.33	24.0	58.2	82.2	0.29	0.71	25	3.3 ; 4 ; 3.3
<b>DD</b>	0.32	24.0	39.6	63.6	0.38	0.62	40	5 ; 11 ; 9
<i>Ambulatoires</i>								
<b>BC</b>	0.16	9.4	36.5	45.9	0.20	0.80	NC	NC
<b>BM</b>	0.29	17.0	22.1	39.1	0.43	0.57	50	25 ; 20 ; 20
<b>HS</b>	0.51	31.8	15.5	47.3	0.67	0.33	NC	NC
<b>JG</b>	0.27	20.0	32.2	52.2	0.38	0.62	NC	NC
<b>LR</b>	0.26	14.3	13.3	27.6	0.52	0.48	50	13 ; 13 ; 16
<b>SP</b>	0.29	18.0	24.5	32.5	0.42	0.58	40	6 ; 10 ; 10

TABLE 4.5 – Profil IF des patients

## Patient IF2

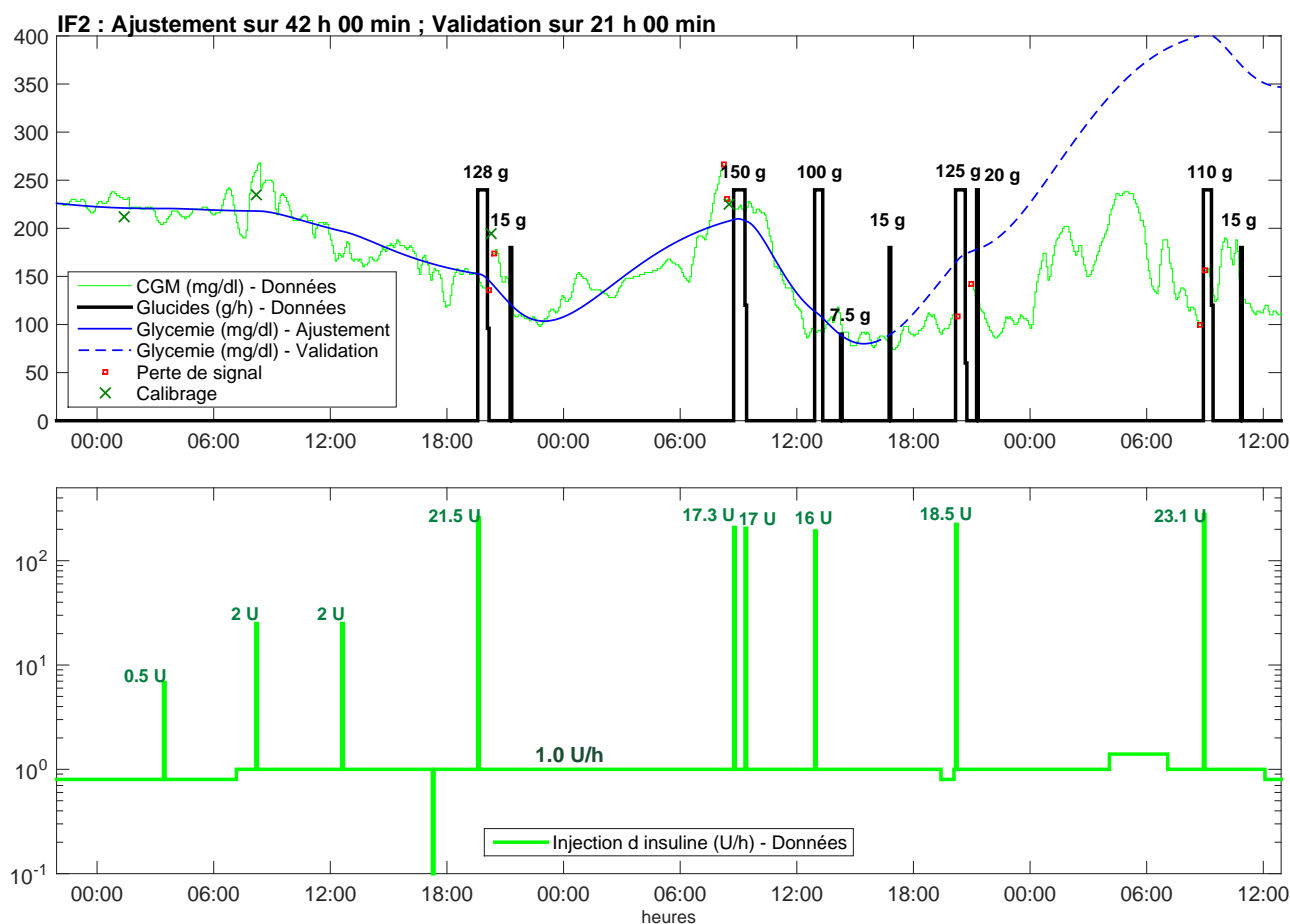


FIGURE 4.6 – Identification LTI du patient IF2

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj; Dej; Dîn</sub>
IF2	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.32	23.3	66.2	0.26	0.74	30	6 ; 8 ; 8
<b>LTI</b>	0.29	20.5	90.7	0.18	0.82	13	5

TABLE 4.6 – Profil de IF2 d'après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $13 \pm 2$  mg/dl/U ; Basal =  $0.85 \pm 0.03$  U/h ; CIR =  $5 \pm 1$  g/U ; DIA =  $10 \text{ h} \pm 1 \text{ h}$

L'écart type est de  $\sigma_{Aju} = 17$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 160$  mg/dl en validation croisée.

La période utilisée pour l'ajustement contient une période de près de 24 heures de jeûne glucidique. Durant cette phase les entrées (injections et repas) sont pauvres et n'excitent pas le système. Ainsi, malgré l'utilisation d'une plage de donnée pour l'identification excédant largement les 30 heures, les paramètres estimés peuvent être très éloignés de la réalité. La validation croisée va dans le sens de cette analyse.

**Patient IF3**

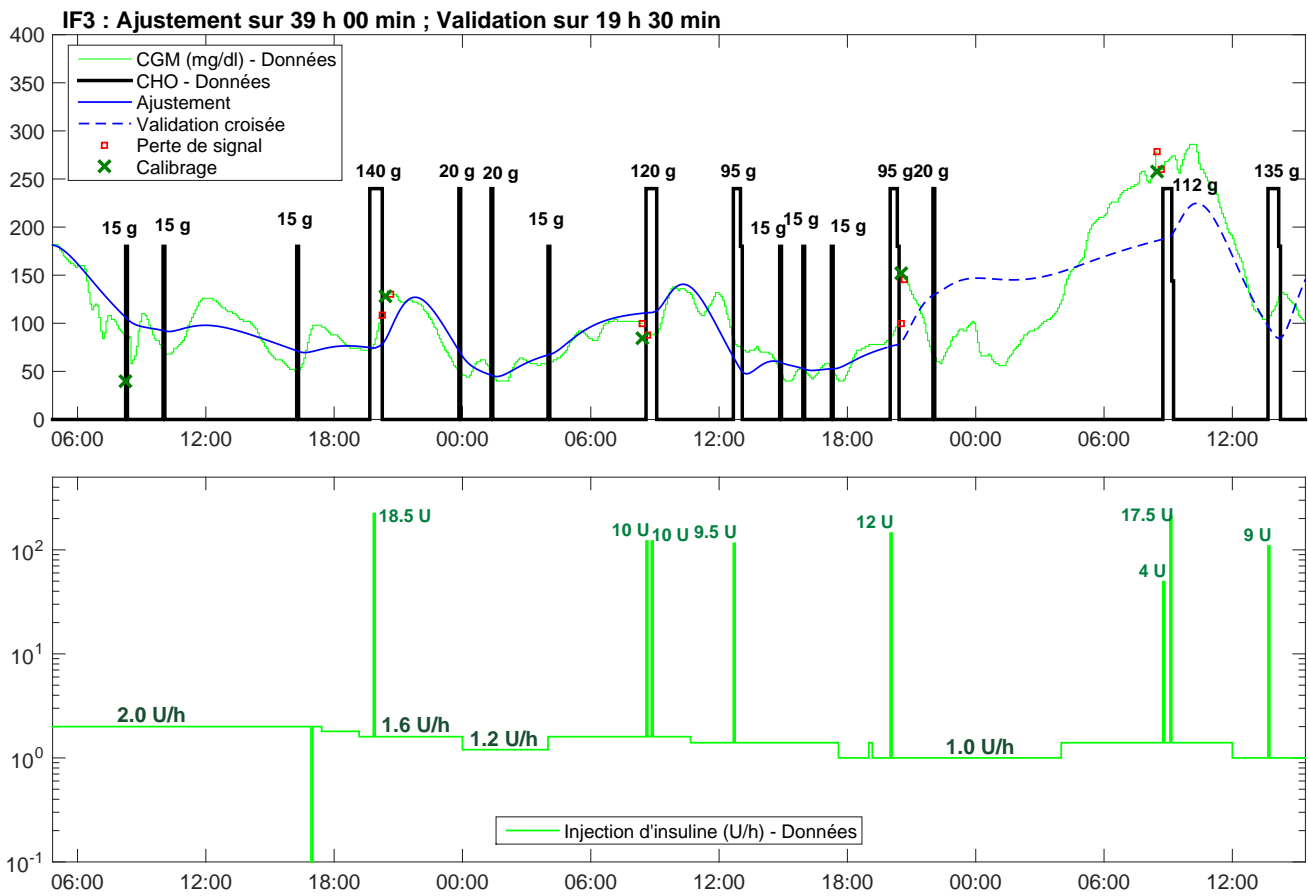


FIGURE 4.7 – Identification LTI du patient IF3

Patient	Basal	Bolus	Total	Basal Total	Bolus Total	CF	CIR <sub>Pdj ; Dej ; Dîn</sub>
IF3	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]	[U/24h]	[U/24h]	mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.40	37.6	41.5	79.1	0.48	0.52	40 ; 6 ; 16 ; 10
<b>LTI</b>	0.41	38.8	40.5	79.3	0.49	0.51	20 ; 10

TABLE 4.7 – Profil de IF3 d’après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF = 20 ± 1 mg/dl/U ; Basal = 1.62 ± 0.03 U/h ; CIR = 10 ± 0.4 g/U ; DIA = 8 h ± 20 min

L’écart type est de  $\sigma_{Aju} = 16$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 51$  mg/dl en validation croisée.

Au début de la plage d’identification, il s’agit d’un jeûne glucidique. Ce jeûne est interrompu par de nombreux épisodes de resucrage. La dose de 1.6 U/h est cohérente en ce sens avec l’évolution du réglage du débit de base (passant de 2 U/h à 1 U/h). La dose de 1.6 U/h est également cohérente avec la phase de validation croisée. Sur cette phase, lorsque le débit de base vaut 1.4 U/h (entre 04 :00 et 12 :00) la glycémie augmente montrant que le débit est trop faible à ce moment de la journée. Le CIR de 6 g/U conduit le patient à injecter 20 U d’insuline (2 fois 10 U) lors du repas de 120 g. Ce sera manifestement trop car il y aura de nombreuses hypoglycémies dans le reste de la journée.



## Patient IF4

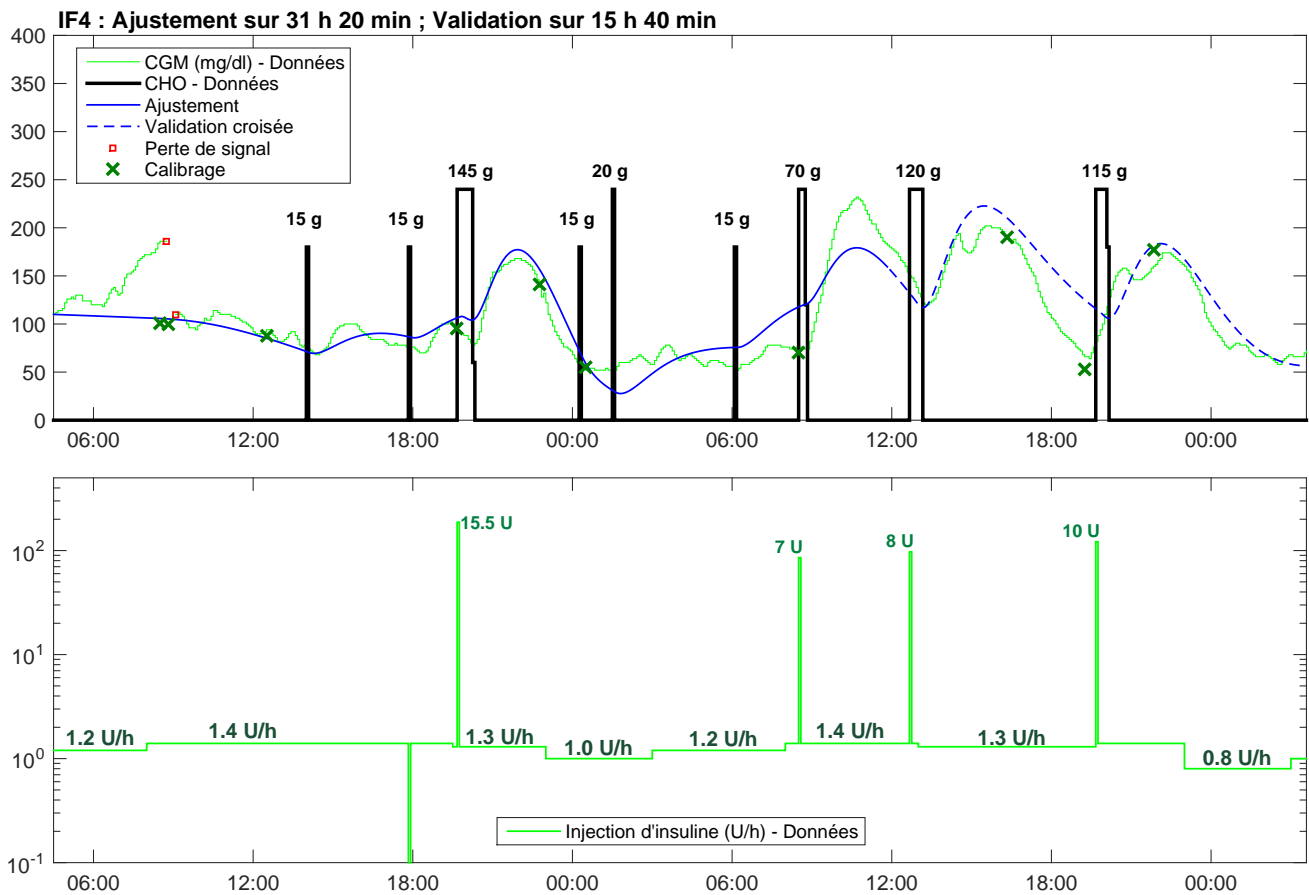


FIGURE 4.8 – Identification LTI du patient IF4

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj; Dej; Dîn</sub>
IF4	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.34	30.1	55.1	0.55	0.45	40	7 ; 11 ; 11
<b>LTI</b>	0.32	28.3	57.2	0.49	0.51	51	12

TABLE 4.8 – Profil de IF4 d'après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $51 \pm 7$  mg/dl/U ; Basal =  $1.18 \pm 0.01$  U/h ; CIR =  $12 \pm 0.5$  g/U ; DIA =  $8 \text{ h} \pm 30 \text{ min}$

L'écart type est de  $\sigma_{Aju} = 24$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 28$  mg/dl en validation croisée.

L'ajustement du modèle à la courbe est très bon et la validation croisée donne de très bonnes prédictions de la glycémie sur une durée de plus de 15 heures. L'algorithme préconise de modifier le ration Basal/Bolus, tout en gardant une dose journalière équivalente.

**Patient IF5**

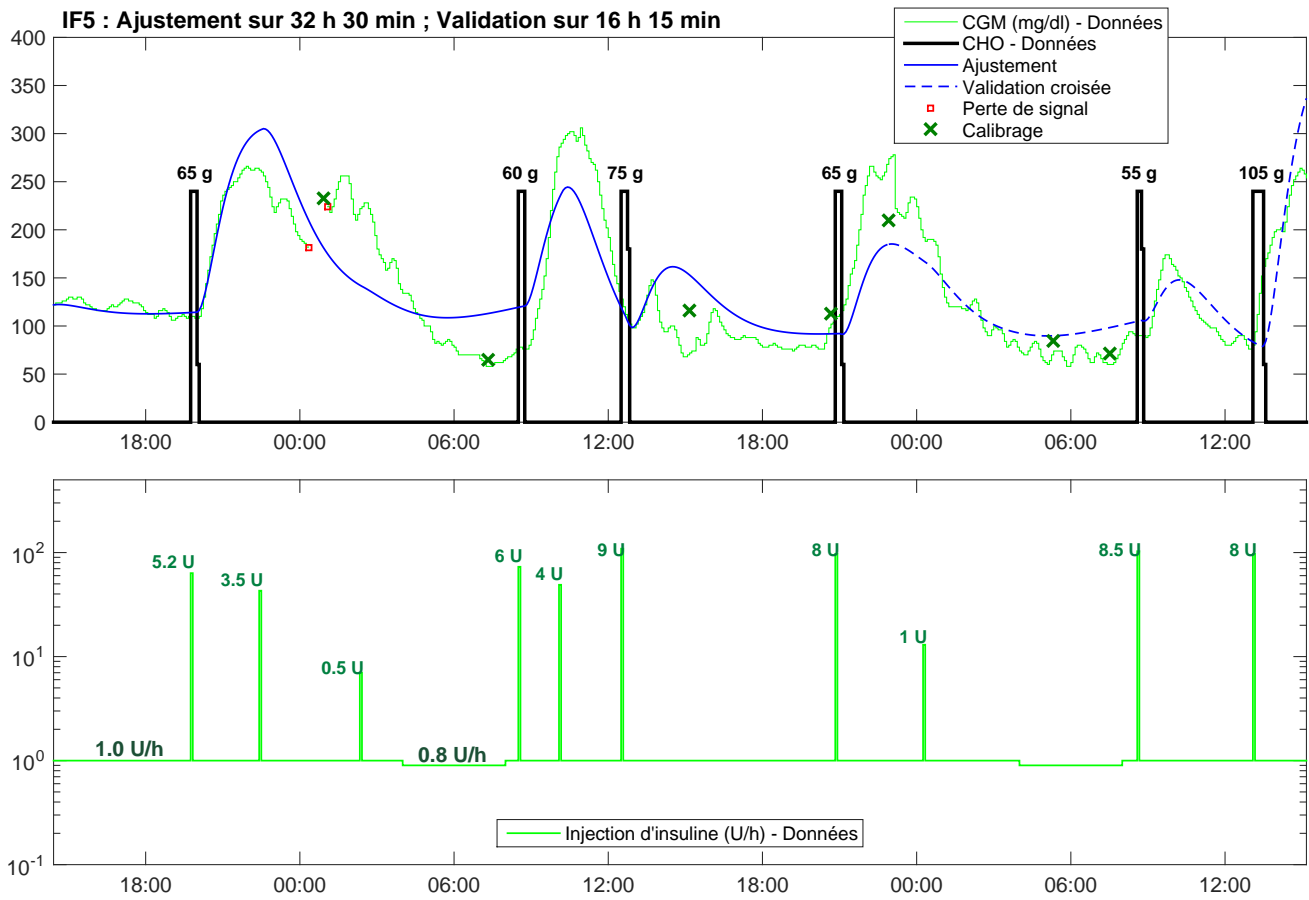


FIGURE 4.9 – Identification LTI du patient IF5

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj; Dej; Dîn</sub>
IF5	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.36	23.8	51.3	0.46	0.54	50	8 ; 10 ; 8
<b>LTI</b>	0.38	24.9	51.3	0.49	0.51	50	8

TABLE 4.9 – Profil de IF5 d’après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $50 \pm 6$  mg/dl/U ; Basal =  $1.03 \pm 0.01$  U/h ; CIR =  $7.6 \pm 0.4$  g/U ; DIA =  $5 \text{ h} \pm 25 \text{ min}$

L’écart type est de  $\sigma_{Aju} = 42$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 31$  mg/dl en validation croisée.

On observe en général un bon ajustement. Cependant, l’allure de la glycémie du patient montre des dynamiques différentes selon les repas.

## Patient IF6

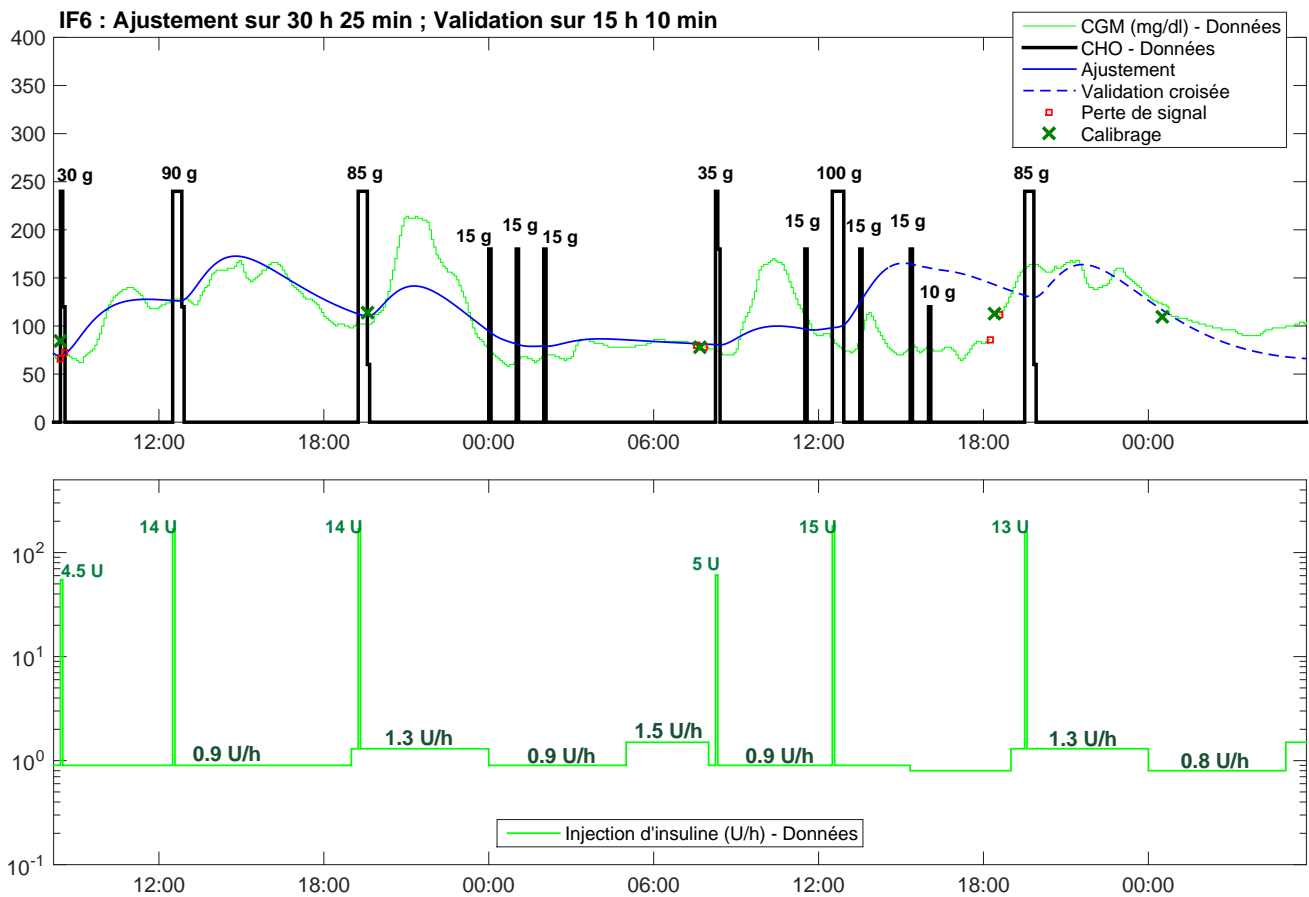


FIGURE 4.10 – Identification LTI du patient IF6

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj; Dej; Dîn</sub>
IF6	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.27	24.8	32.8	0.43	0.57	40	7 ; 8 ; 8
<b>LTI</b>	0.33	29.9	25.2	0.54	0.46	13	10

TABLE 4.10 – Profil de IF6 d'après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

$$\text{CF} = 13 \pm 2 \text{ mg/dl/U}; \quad \text{Basal} = 1.25 \pm 0.2 \text{ U/h}; \quad \text{CIR} = 10 \pm 2 \text{ g/U}; \quad \text{DIA} = 12 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$$

L'écart type est de  $\sigma_{Aju} = 26 \text{ mg/dl}$  en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 44 \text{ mg/dl}$  en validation croisée.

La durée d'action de l'insuline n'est pas réaliste. Pour autant la valeur basse de son estimation n'est pas aberrante. La monographie de l'insuline [67] donne une valeur maximale de pic d'action de l'insuline ( $\theta_3$ ) égale à 112 minutes ce qui correspond, avec l'Eq. (3.27), à une durée d'action de l'insuline de 9 heures.

**Patient IF7**

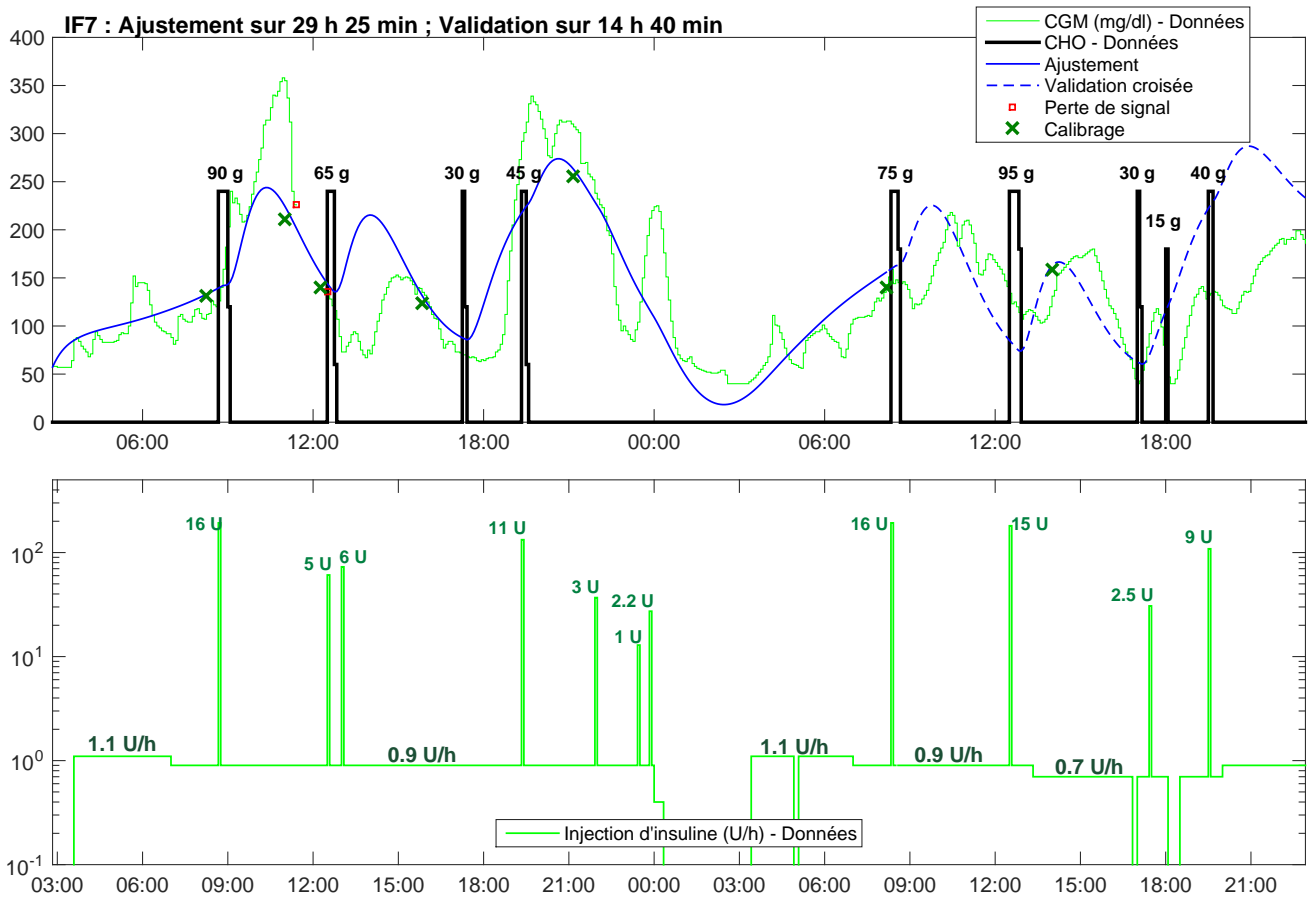


FIGURE 4.11 – Identification LTI du patient IF7

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj; Dej; Dîn</sub>
IF7	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.33	17.3	44.2	0.28	0.72	40	5 ; 7 ; 5
<b>LTI</b>	0.66	35	29.3	0.54	0.46	40	8

TABLE 4.11 – Profil de IF7 d’après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $40 \pm 5$  mg/dl/U ; Basal =  $1.46 \pm 0.01$  U/h ; CIR =  $8 \pm 0.5$  g/U ; DIA =  $6 \text{ h} \pm 30 \text{ min}$

L’écart type est de  $\sigma_{Aju} = 48$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 68$  mg/dl en validation croisée.

L’ajustement du modèle semble médiocre. Pour autant l’excursion de glycémie à la fin de la première journée vers 00 :00 que le modèle ne retranscrit pas semble être due à une prise alimentaire (resucrage ?) non renseignée et accompagnée d’un bolus.

## Patient IF9

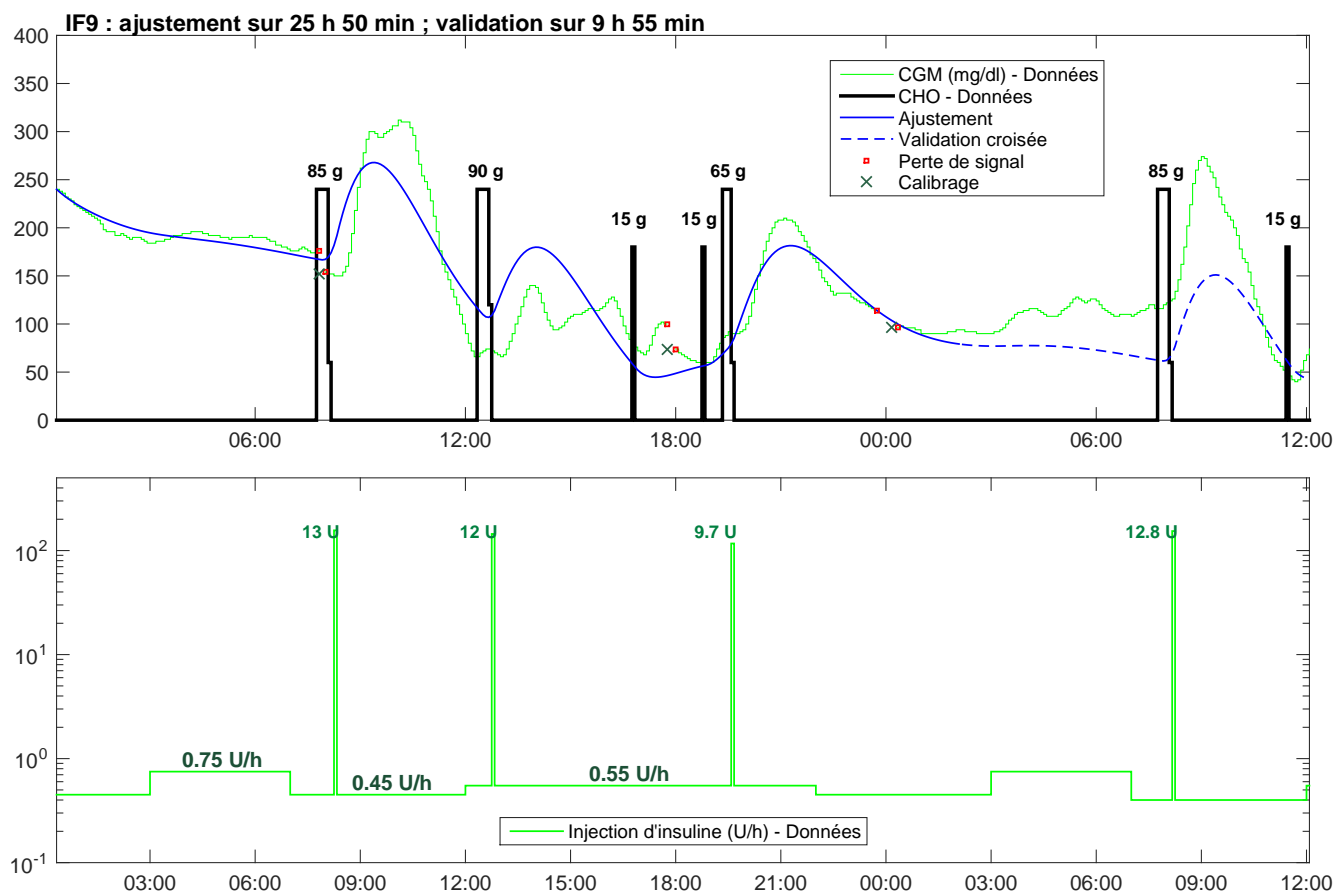


FIGURE 4.12 – Identification LTI du patient IF9

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj; Dej; Dîn</sub>
IF9	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.19	13.0	31.6	0.29	0.71	40	7 ; 10 ; 7
<b>LTI</b>	0.20	13.8	28.9	0.32	0.68	49	8.5

TABLE 4.12 – Profil de IF9 d'après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $49 \pm 6$  mg/dl/U ; Basal =  $0.57 \pm 0.03$  U/h ; CIR =  $8.5 \pm 0.4$  g/U ; DIA = 6 h 10 min  $\pm$  25 min

L'écart type est de  $\sigma_{Aju} = 29$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 51$  mg/dl en validation croisée.

La validation croisée s'étend sur une durée inférieure à la moitié de la durée utilisée pour l'identification car on se trouve en fin d'enregistrement.

**Patient BE**

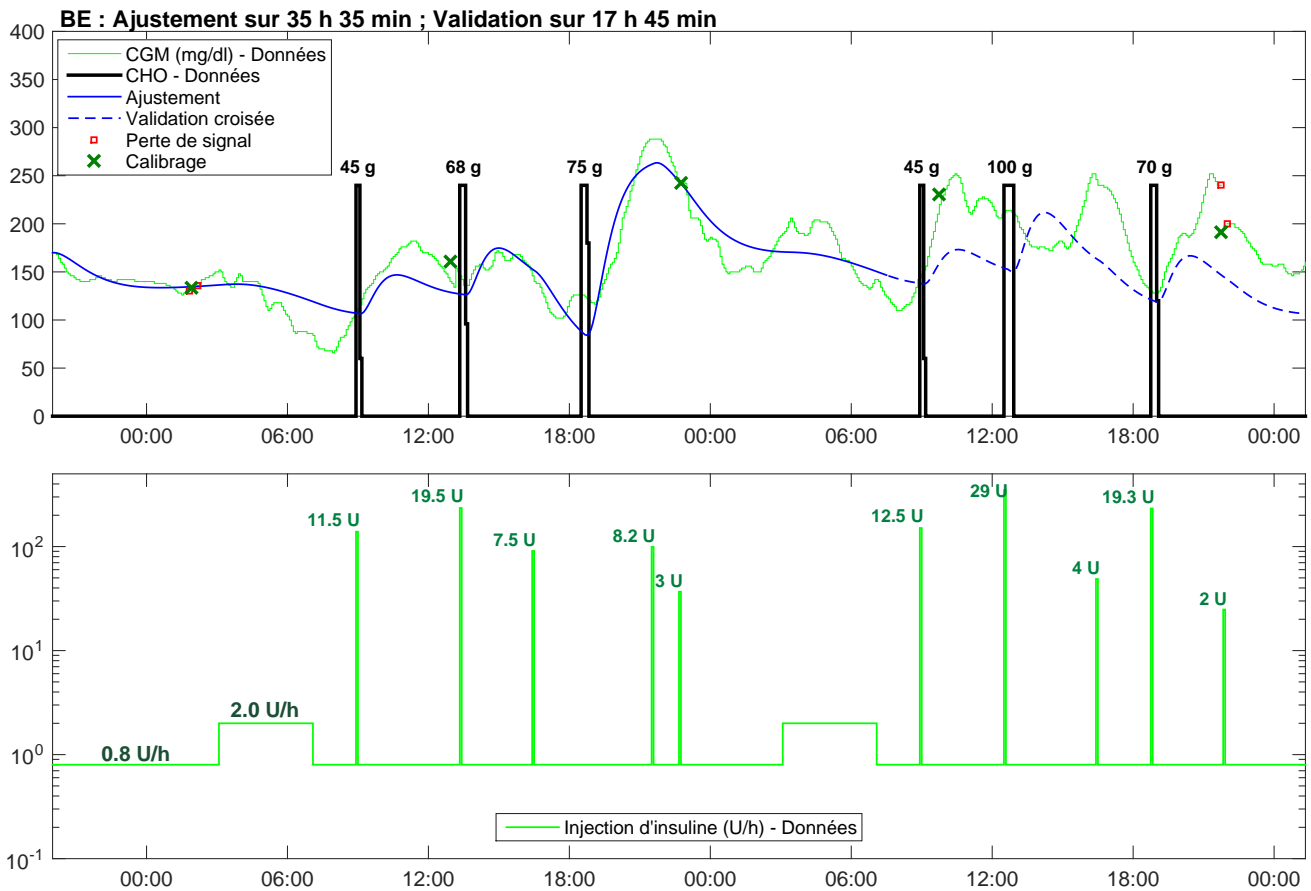


FIGURE 4.13 – Identification LTI du patient BE

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj</sub> ; Dej; Dîn
BE	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.33	24.0	58.2	0.29	0.71	25	3.3 ; 4 ; 3.3
<b>LTI</b>	0.33	24.0	56.8	0.30	0.70	10	3.6

TABLE 4.13 – Profil de BE d’après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $10 \pm 1$  mg/dl/U ; Basal =  $1 \pm 0.08$  U/h ; CIR =  $3.6 \pm 0.4$  g/U ; DIA = 4 h 40 min  $\pm$  25 min

L’écart type est de  $\sigma_{Aju} = 21$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 50$  mg/dl en validation croisée.

La patiente utilise deux débits de base très différents entre la journée (0.8 U/h) et la nuit (2.0 U/h). Un réglage spécifique pour la nuit est souvent utilisé pour contrer le phénomène de l’aube [29]. L’identification d’un paramètre moyen donne un débit basal constant sur 24 heures et ne permet pas de saisir des dynamiques liées au phénomène de l’aube ou du crépuscule.

## Patient DD

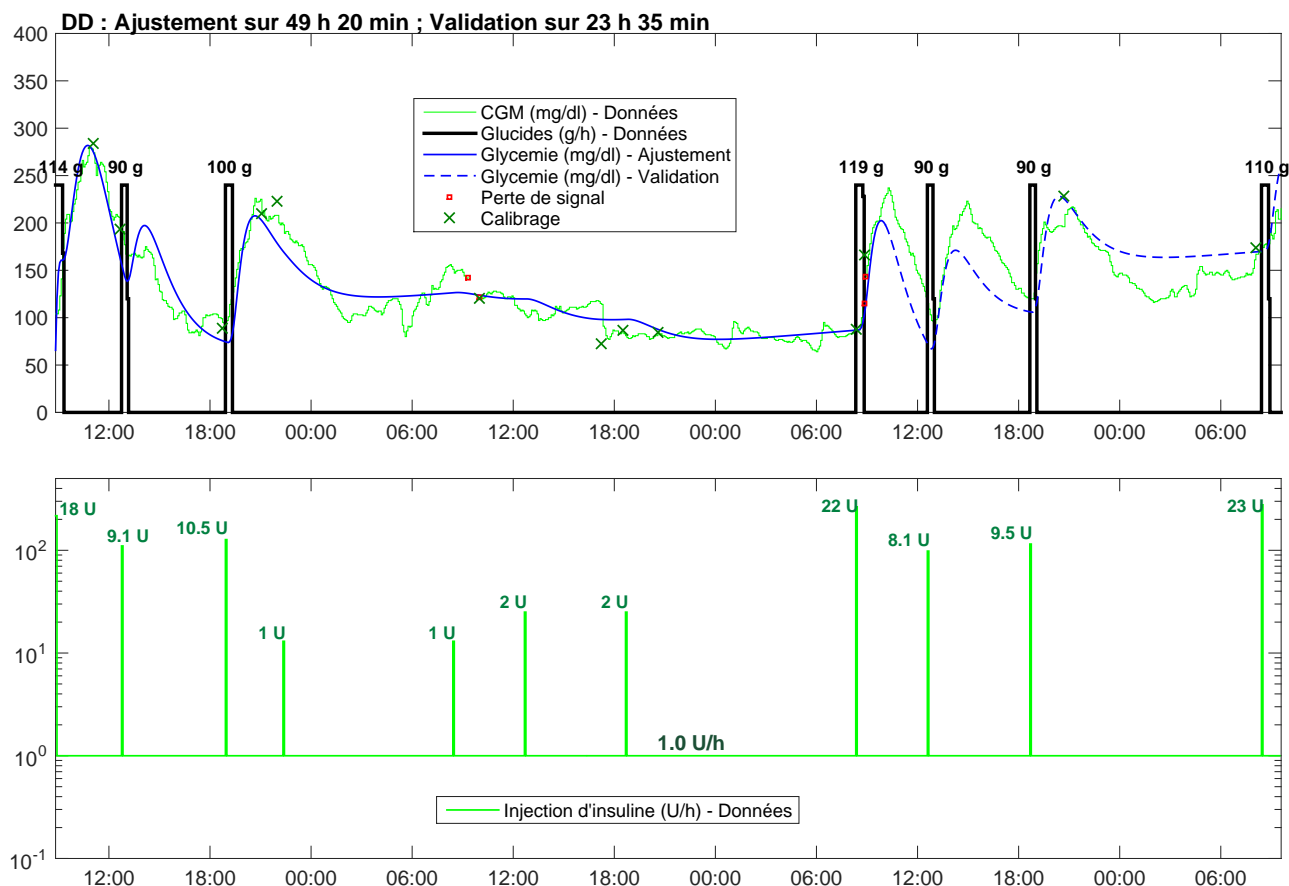


FIGURE 4.14 – Identification LTI du patient DD

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	$\text{CIR}_{\text{Pdj; Dej; Din}}$
DD	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.32	24.0	39.6	0.38	0.62	40	5 ; 11 ; 9
<b>LTI</b>	0.35	26.3	42.8	0.38	0.62	15	7

TABLE 4.14 – Profil de DD d'après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

$\text{CF} = 15 \pm 3 \text{ mg/dl/U}$  ;  $\text{Basal} = 1.1 \pm 0.3 \text{ U/h}$  ;  $\text{CIR} = 7 \pm 0.3 \text{ g/U}$  ;  $\text{DIA} = 6 \text{ h } 20 \text{ min} \pm 20 \text{ min}$

L'écart type est de  $\sigma_{Aju} = 17 \text{ mg/dl}$  en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 33 \text{ mg/dl}$  en validation croisée.

Le débit de base programmé dans la pompe est de 1.0 U/h. Lors de la période de jeûne glucidique, le patient fait cinq unités de compensatoire. Sur les 24 heures, la quantité d'insuline injectée aura donc été  $24 \text{ h} \times 1.0 \text{ U/h} + 5 \text{ U} = 29 \text{ U}$ , soit 1.2 U/h. Le débit de base de 1.1 U/h semble donc convenable.

**Patient BC**

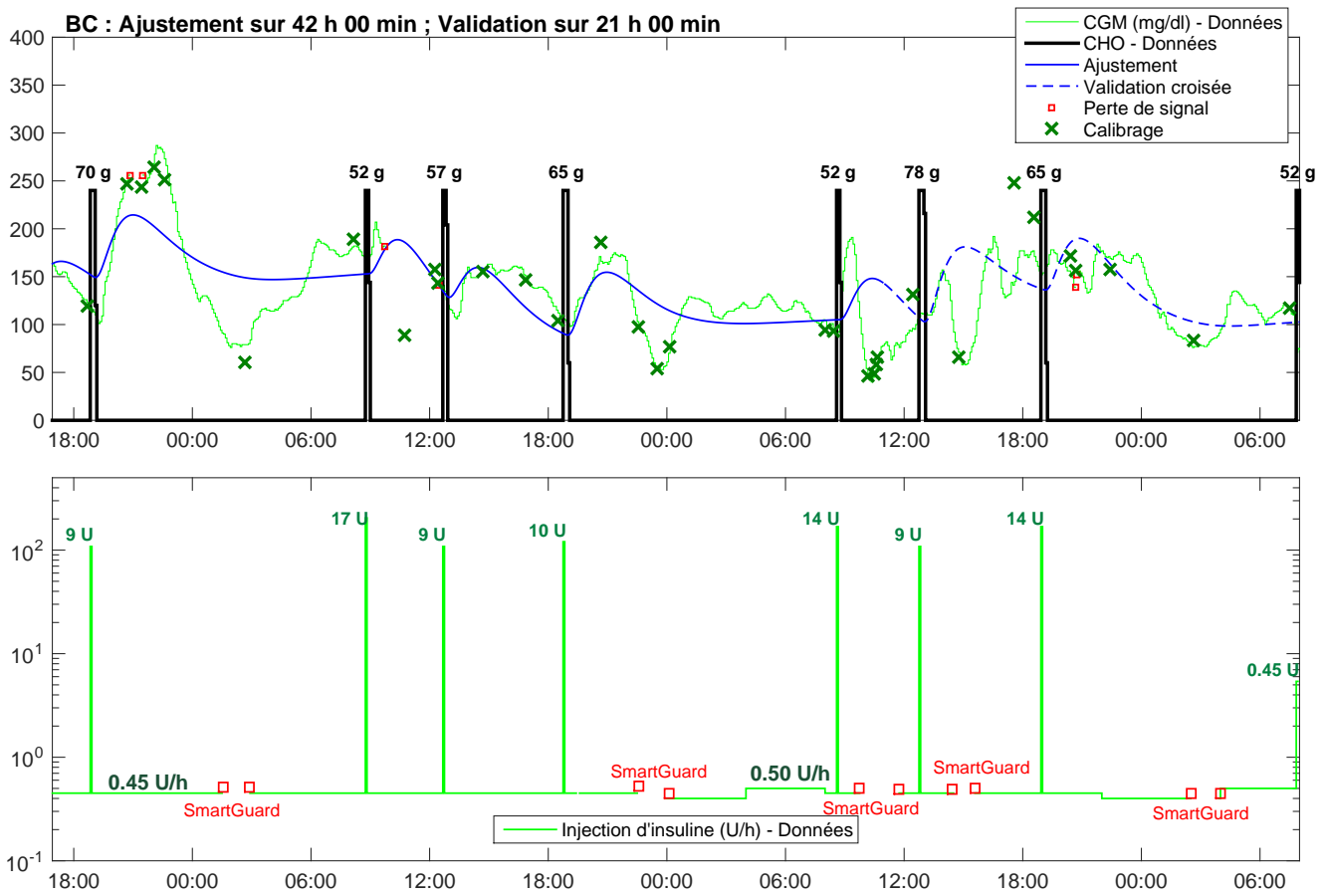


FIGURE 4.15 – Identification LTI du patient BC

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj</sub> ; Dej; Dîn
BC	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.16	9.4	36.5	0.20	0.80	NC	NC
<b>LTI</b>	0.22	12.7	31	0.29	0.71	13	6

TABLE 4.15 – Profil de BC d’après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $13 \pm 2$  mg/dl/U ; Basal =  $0.53 \pm 0.07$  U/h ; CIR =  $6 \pm 1$  g/U ; DIA =  $9 \text{ h} \pm 1 \text{ h}$

L’écart type est de  $\sigma_{Aju} = 35$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 37$  mg/dl en validation croisée.

On remarque ici que le modèle donne un comportement moyen mais que des dynamiques rapides de la glycémie ne sont pas reproduites par le modèle.



**Patient BM**

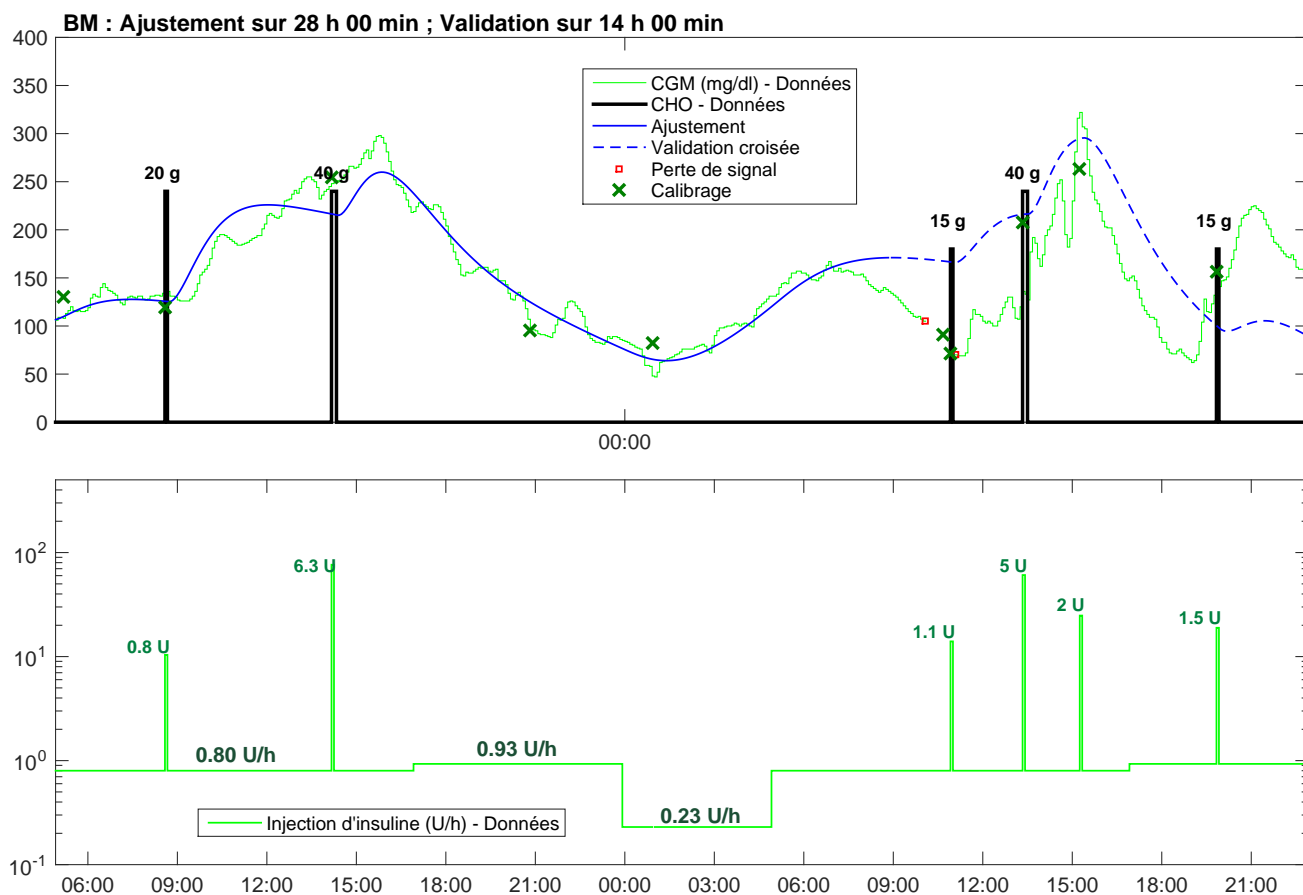


FIGURE 4.16 – Identification LTI du patient BM

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj; Dej; Dîn</sub>
	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>BM</b>	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]				
<b>Actuel</b>	0.29	17.0	22.1	0.43	0.57	50	25 ; 20 ; 20
<b>LTI</b>	0.29	16.6	26.9	0.38	0.62	59	7

TABLE 4.16 – Profil de BM d’après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $59 \pm 3$  mg/dl/U ; Basal =  $0.69 \pm 0.01$  U/h ; CIR =  $7.1 \pm 0.4$  g/U ; DIA = 5 h 35 min  $\pm$  25 min

L’écart type est de  $\sigma_{Aju} = 18$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 69$  mg/dl en validation croisée.

Les CIR trouvé par l’estimation des paramètres varie fortement avec ceux du patient. Pour autant, lors des deux repas de 40 g l’injection est de l’ordre de 5.6 unités d’insuline, ce qui ne correspond pas à un CIR de 20 mais à une valeur de  $40 \text{ g} / 5.6 \text{ U} \simeq 7 \text{ g/U}$ .

**Patient HS**

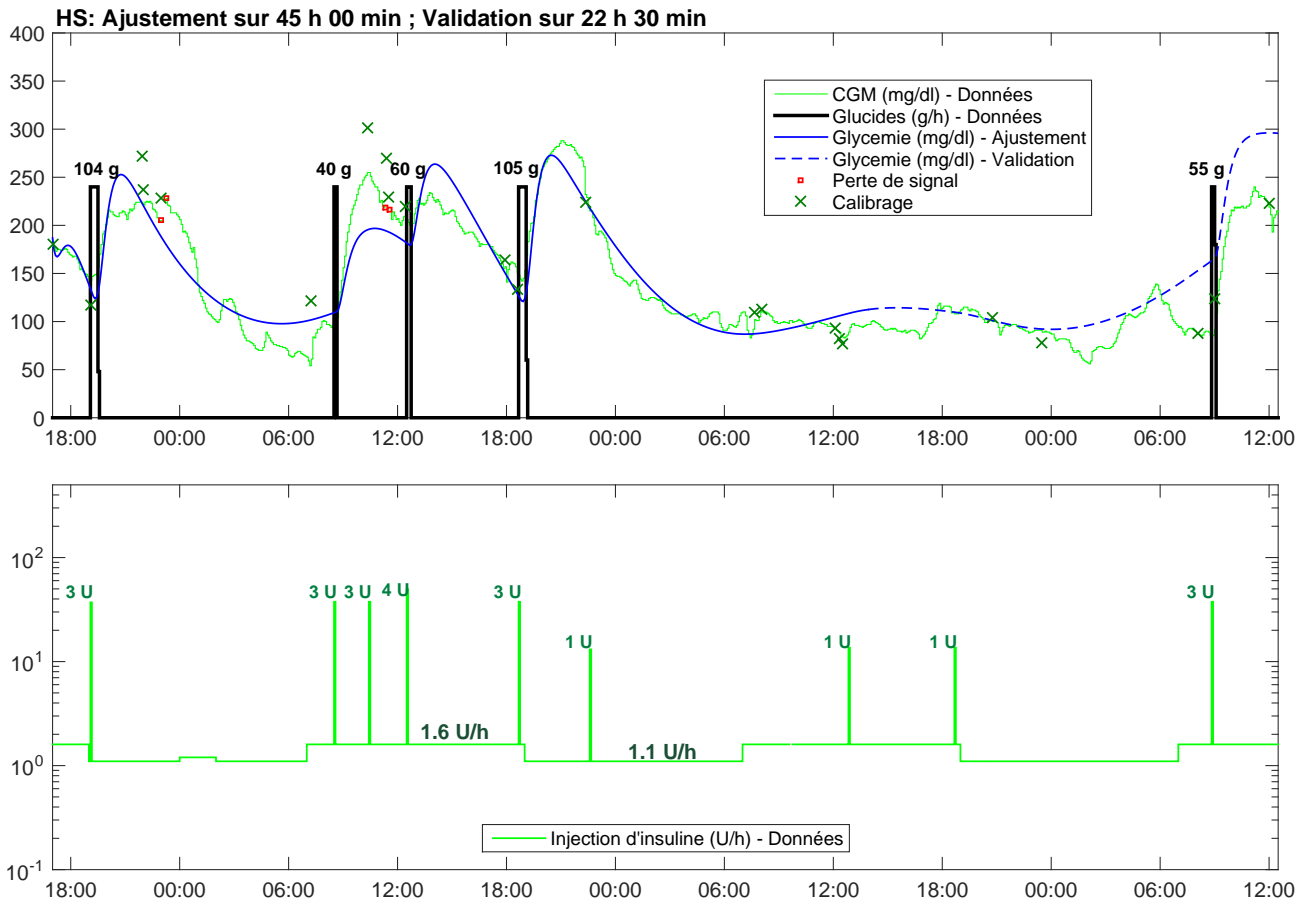


FIGURE 4.17 – Identification LTI du patient HS

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj; Dej; Dîn</sub>
HS	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.51	31.8	47.3	0.67	0.33	NC	NC
<b>LTI</b>	0.59	36.8	46.4	0.79	0.21	50	24

TABLE 4.17 – Profil de HS d’après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $50 \pm 3$  mg/dl/U ; Basal =  $1.5 \pm 0.6$  U/h ; CIR =  $24 \pm 0.6$  g/U ; DIA = 22 h

L’écart type est de  $\sigma_{Aju} = 23$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 35$  mg/dl en validation croisée.

Malgré le bon ajustement, la durée d’action de l’insuline donnée par l’estimation des paramètres est irréaliste. Il conviendrait ici de mettre en place une identification où les paramètres seraient contraints.

## Patient JG

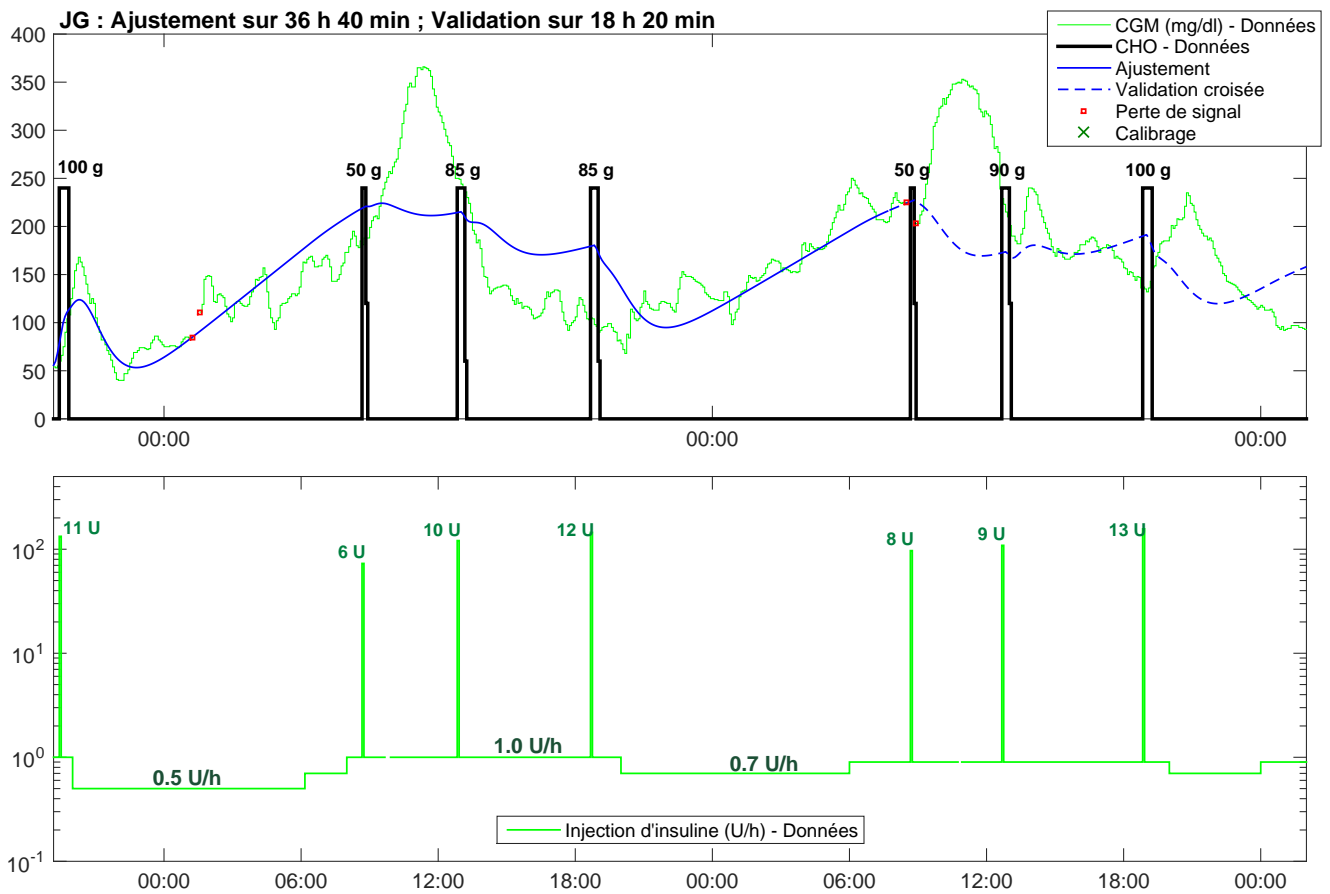


FIGURE 4.18 – Identification LTI du patient JG

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	$\text{CIR}_{\text{PdJ; Dej; Din}}$
JG	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.27	20	32.2	0.38	0.62	NC	NC
<b>LTI</b>	0.41	30.2	20	0.6	0.4	25	12

TABLE 4.18 – Profil de JG d'après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $25 \pm 3$  mg/dl/U ; Basal =  $1.26 \pm 0.01$  U/h ; CIR =  $12 \pm 0.5$  g/U ; DIA =  $3 \text{ h } 20 \text{ min} \pm 30 \text{ min}$

L'écart type est de  $\sigma_{Aju} = 45$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 69$  mg/dl en validation croisée.

On observe que le modèle ne s'ajuste pas bien aux données durant la digestion du petit-déjeuner. On voit que lors des deux matinées, la dynamique de ce repas est bien différente des autres. Cela est certainement dû à la composition du repas (sucres rapides, index glycémique élevé). Il serait intéressant de tester un algorithme qui estimerait la dynamique et le CIR propre à chaque repas [31].

**Patient LR**

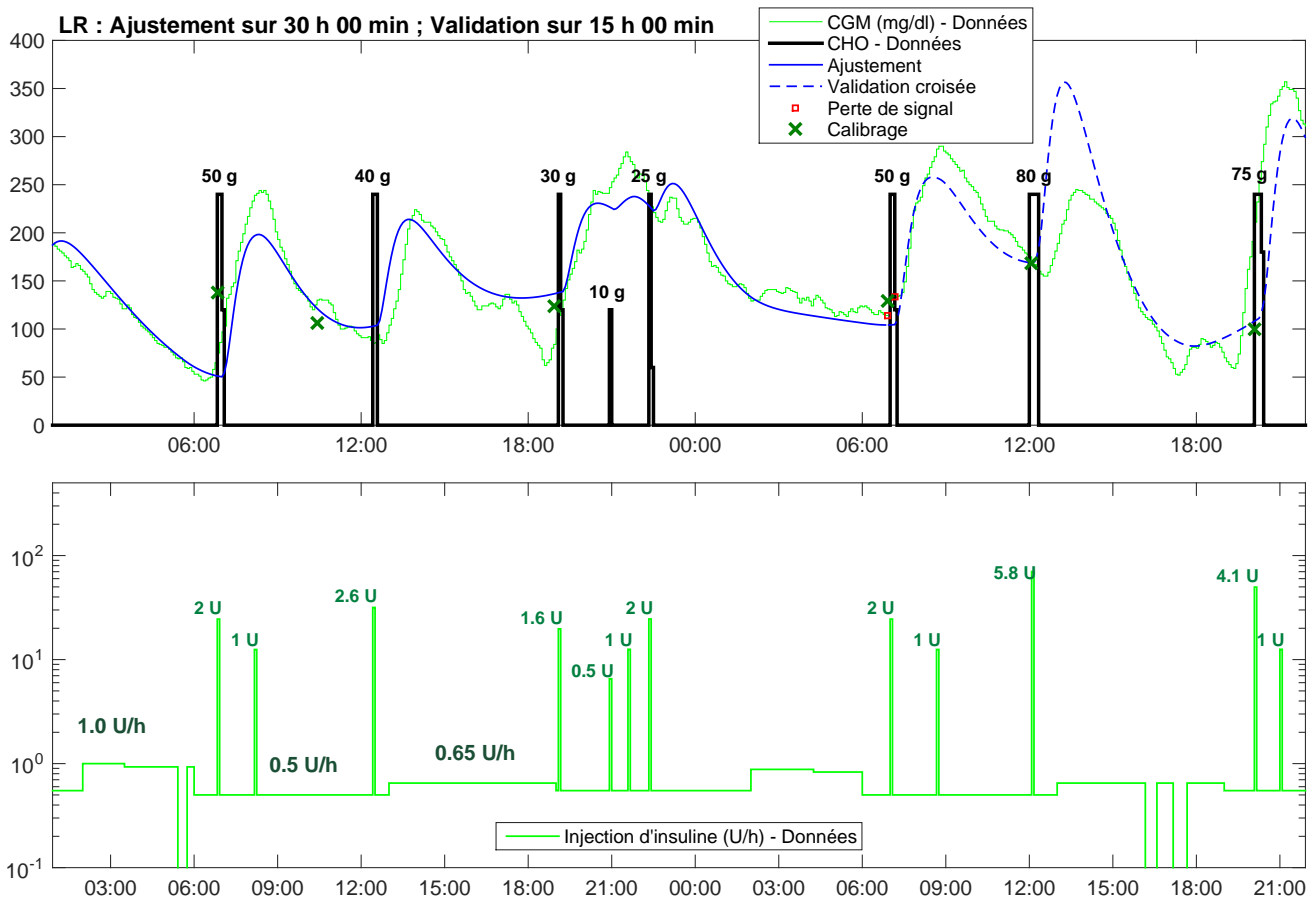


FIGURE 4.19 – Identification LTI du patient LR

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj</sub> ; Dej; Dîn
LR	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.26	14.3	13.3	0.52	0.48	50	13 ; 13 ; 16
<b>LTI</b>	0.35	19	8.5	0.69	0.31	94	22

TABLE 4.19 – Profil de LR d’après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $94 \pm 10$  mg/dl/U ; Basal =  $0.79 \pm 0.03$  U/h ; CIR =  $22 \pm 0.6$  g/U ; DIA = 6 h 40 min  $\pm$  40 min

L’écart type est de  $\sigma_{Aju} = 23$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 55$  mg/dl en validation croisée.

Le modèle s’ajuste bien aux données. On remarque cependant durant la validation croisée que le repas de 80 g et l’injection qui s’en suit ont certainement dû être surestimés. En conséquence une hypoglycémie arrive aux alentours de 18 :00. On peut penser que les resucrages ne sont pas indiqués car la glycémie remonte ensuite fortement et avant que le repas soit renseigné.

Patient SP

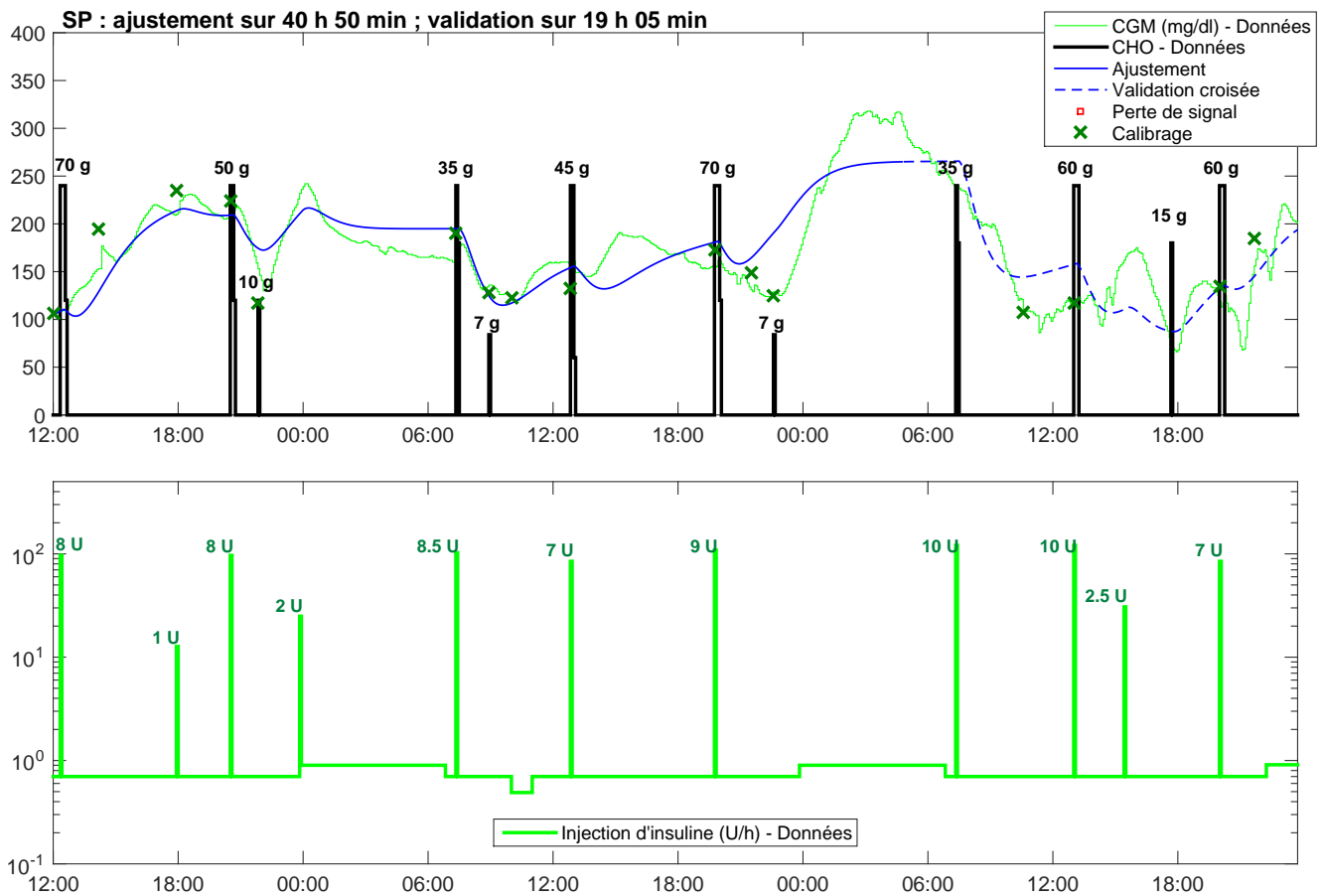


FIGURE 4.20 – Identification LTI du patient SP

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj</sub> ; Dej; Dîn
SP	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.29	18.0	24.5	0.42	0.58	40	6 ; 10 ; 10
<b>LTI</b>	0.33	20.9	24.3	0.46	0.54	26	7

TABLE 4.20 – Profil de SP d’après identification LTI

Les outils IF estimés sont :

CF =  $26 \pm 3$  mg/dl/U ; Basal =  $0.87 \pm 0.02$  U/h ; CIR =  $6.7 \pm 0.4$  g/U ; DIA = 3 h 40 min  $\pm$  25 min

L’écart type est de  $\sigma_{Aju} = 27$  mg/dl en ajustement et de  $\sigma_{CV} = 30$  mg/dl en validation croisée.

Avec un pic d’action de l’insuline ( $\hat{\theta}_3$ ) égale à 47 minutes et un pic de la digestion ( $\hat{\theta}_5$ ) égale à 60 minutes, cette patiente a un profil particulier où l’insuline agit plus vite que les glucides. Chez 12 à 20 % des personnes atteintes de diabète de type 1, la gastroparésie ralentit la digestion [73]. Le rapport  $\frac{\hat{\theta}_3}{\hat{\theta}_5} < 1$  pourrait être un diagnostic de cette pathologie.

## Conclusion

Pour cette série de 15 données cliniques standard, l'identification a été réalisée sur un total de près de 540 heures soit près de 36 heures/patient en moyenne. L'écart type moyen entre le modèle et les données est de 27.4 mg/dl sachant que la déviation standard des capteurs CGM est de l'ordre de 10 mg/dl [72]. La validation croisée a été menée sur la moitié de la durée de l'ajustement soit 17 heures 30 minutes en moyenne<sup>3</sup> avec un écart type moyen de 54 mg/dl. A titre de comparaison la prédiction sur un horizon de 1 heure a donné un écart type moyen de 30 mg/dl dans [57].

Dans la plupart des cas la dose totale journalière proposée à l'issue de l'identification est très proche de celle utilisée par le patient. C'est souvent une distribution différente entre Basal et Bolus qui est proposée. Le compensatoire (CF) utilisé par les patients est très standard et celui proposé à l'issue de l'identification est beaucoup plus diversifié comme le montre la Figure 4.3.

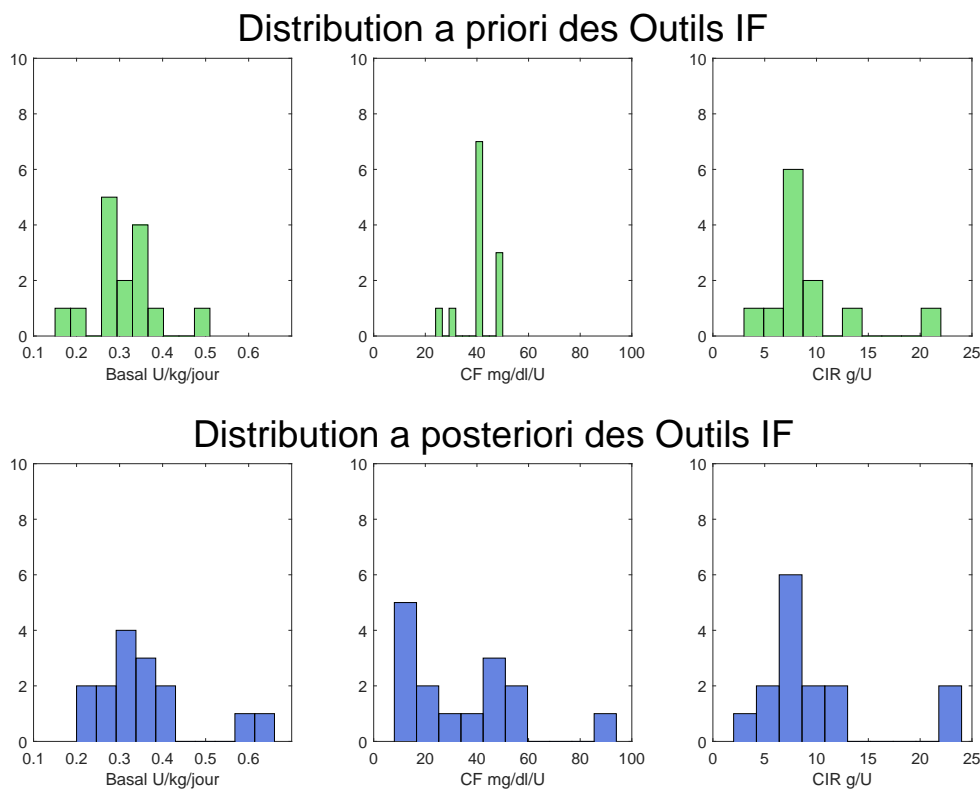


FIGURE 4.21 – Distribution des Outils IF avant et après identification

Bien que l'algorithme soit non contraint, les valeurs des outils IF sont dans l'intervalle attendu. L'algorithme a pu estimer la DIA. Les valeurs du pic d'action de l'insuline données par la monographie [67] se situent entre 34 et 112 minutes donnant, avec l'Eq (3.27), une DIA allant de 3 à 9 heures. Mis à part le cas des patients IF6 et HS, l'algorithme a donné des durées d'action dans cet intervalle.

Le calcul d'un paramètre moyen ne permet pas d'estimer un schéma de débits de base qui est lié à des phénomènes hormonaux (phénomène de l'aube [29], du crépuscule §1.2.4.a) ni d'estimer plusieurs valeurs de CIR liées à la variabilité de l'index glycémique des repas et de leur temps de digestion [31] (§1.2.4.c).

<sup>3</sup>la moyenne ne fait pas 18 heures car pour les patients IF9 et DD la validation croisée est arrêtée par la fin de l'enregistrement.

## 4.4 Essais cliniques

Afin d'évaluer si les outils IF estimés correspondent bien aux besoins en insuline du patient, des essais cliniques, financés par la Société Francophone du Diabète (SFD) sont actuellement en cours avec le CHU de Nantes. Lors de ces essais, les outils IF déterminés par l'algorithme sont proposés (après accord des médecins) aux patients.

Le nombre de patients participant à l'étude sera de 40. Ils porteront tous un capteur CGM et une pompe. L'étude sera en ambulatoire, où le patient renseigne lui même la quantité de glucide de ces repas ainsi que tout autre évènement (activité physique, maladie...).

### 4.4.1 Identification LPV

En identifiant des paramètres pouvant varier dans le temps il est possible d'estimer :

- un schéma basal (*c.f.* Figure 1.8) que les patients utilisent avec une programmation sur 24 heures de plusieurs valeurs de débit (typiquement trois) afin d'éviter des variations de la glycémie liées par exemple à des phénomènes hormonaux (§1.2.4.a) ;
- des unités-portion (ou CIR) propres à chaque repas (§1.2.4.c).

Pour ces essais cliniques, nous avons développé un algorithme LPV (*Linear Parameter-Varying*) qui estime des paramètres qui varient avec le temps. Les hypothèses suivantes ont été utilisées en accord avec les médecins :

- la sensibilité à l'insuline(CF), qui peut varier avec la maladie, l'activité physique... est considérée constante sur la durée des enregistrements (1 semaine),
- la durée d'action de l'insuline<sup>4</sup> est considérée constante (le cathéter est changé tous les 3 jours).

L'algorithme d'identification doit proposer un diagnostic aux médecins. Ce diagnostic est directement tiré des outils IF estimés par l'algorithme. Avec des données de plusieurs jours, il est probable que les jours se suivent mais ne se ressemblent pas. Si les outils IF suivent cette variabilité, il ne sera pas possible de poser un diagnostic. Aussi, nous avons posé une contrainte forte pour l'algorithme : les jours se suivent et se ressemblent, à deux créneaux identiques de la journée correspondent les mêmes outils IF. L'algorithme estimera donc :

- une unique valeur de CF ( $\theta_2$ ),
- une unique valeur de DIA (proportionnelle à  $\theta_3$ ),
- trois valeurs de CIR et de  $\theta_5$  (une par type de repas i.e. petit-déjeuner, déjeuner, dîner),
- un schéma de basal journalier.

Les CIR sont fonction de  $\theta_2$  et  $\theta_4$  et le temps de digestion fonction de  $\theta_5$ . Le paramètre  $\theta_2$  étant considéré constant, on identifiera un couple de valeur ( $\theta_4$  ;  $\theta_5$ ) pour chaque type de repas.

Le débit de base est fonction de  $\theta_2$  et  $\theta_1$ . Le schéma basal étant programmé sur 24 heures, et le paramètre  $\theta_2$  étant considéré constant, nous chercherons une variation circadienne du paramètre  $\theta_1$ .

Pour illustrer le fonctionnement de l'algorithme, les données des patients BE (qui utilise un débit de base très différent entre jour et nuit) et JG (qui a des dynamiques singulières lors du petit-déjeuner) ont été analysées avec cet algorithme.

---

<sup>4</sup>qui peut dépendre du site d'infusion

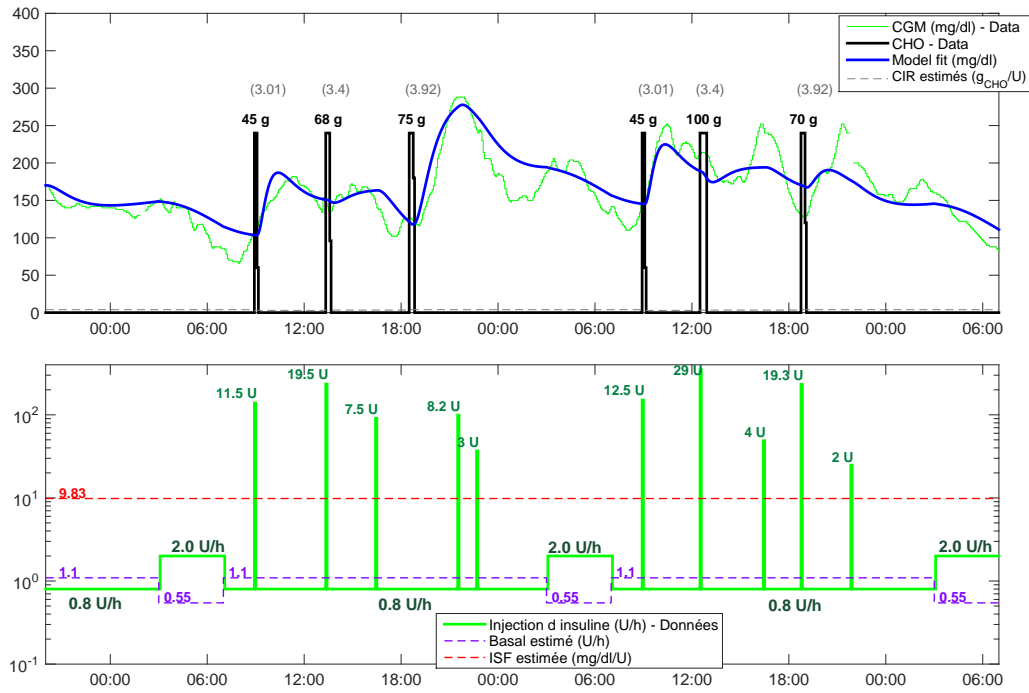


FIGURE 4.22 – Identification LPV du patient BE

Pour BE, la quantité journalière de basal est la même mais la répartition proposée est différente.

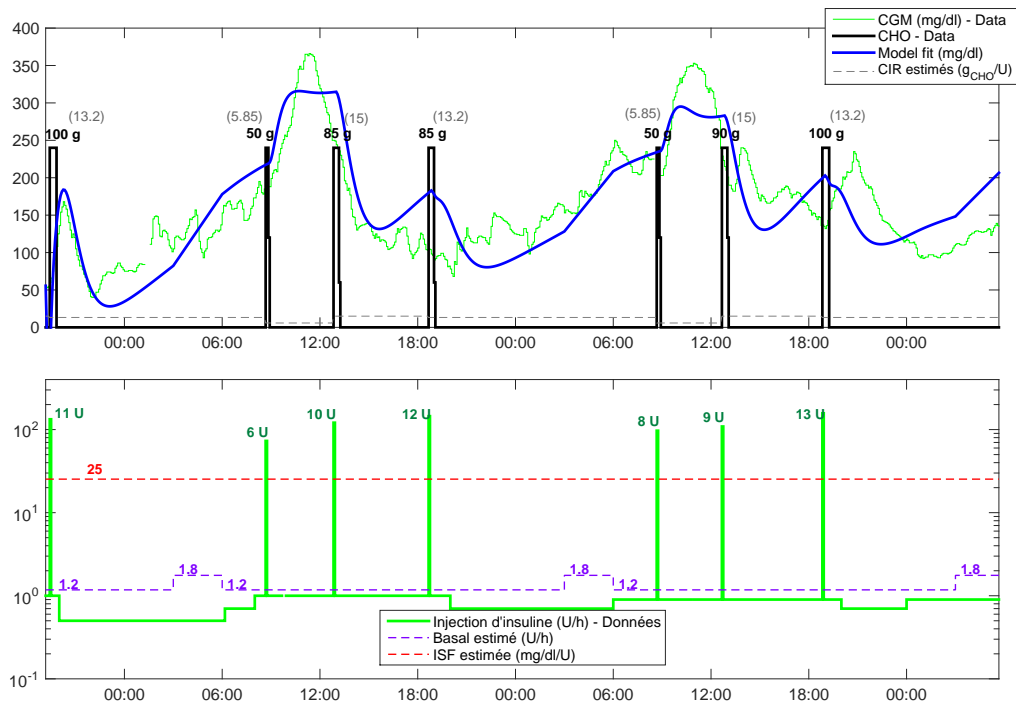


FIGURE 4.23 – Identification LPV du patient JG

Pour JG, le CIR estimé du matin (5.85) est très différent de ceux estimés pour le reste de la journée (15 et 13.2). Le schéma basal estimé propose d'augmenter le débit en fin de nuit (entre 03 :00 et 06 :00) de manière cohérente avec un phénomène de l'aube visible sur ce créneau.



### 4.4.2 Premiers résultats

A ce jour seuls deux patients ont été admis (PitSab et DarAnd). Nous présentons de manière succincte les premiers résultats.

#### Patient PitSab

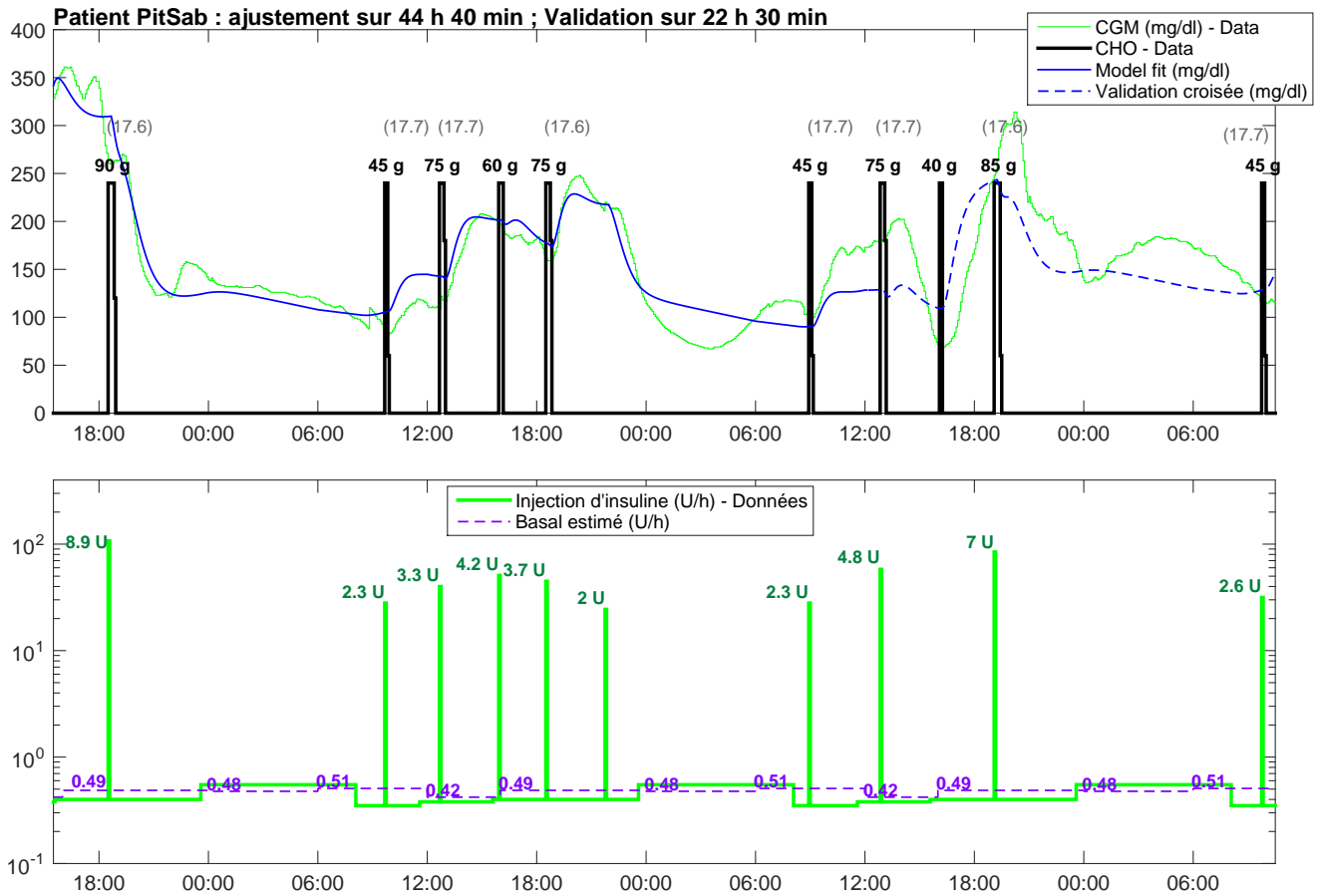


FIGURE 4.24 – Identification LPV du patient PitSab

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	$\text{CIR}_{\text{Pdj ; Dej ; Din}}$
PitSab	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.16	10.6	18	0.28	0.72	NC	NC
<b>LPV</b>	0.18	11.5	11.9	0.49	0.51	55	17.7 ; 17.7 ; 17.6

TABLE 4.21 – Profil de PitSab d’après identification LPV

DIA = 3 h 00 min

$\sigma_{Aju} = 22 \text{ mg/dl}$

$\sigma_{CV} = 39 \text{ mg/dl}$

**Patient DarAnd**

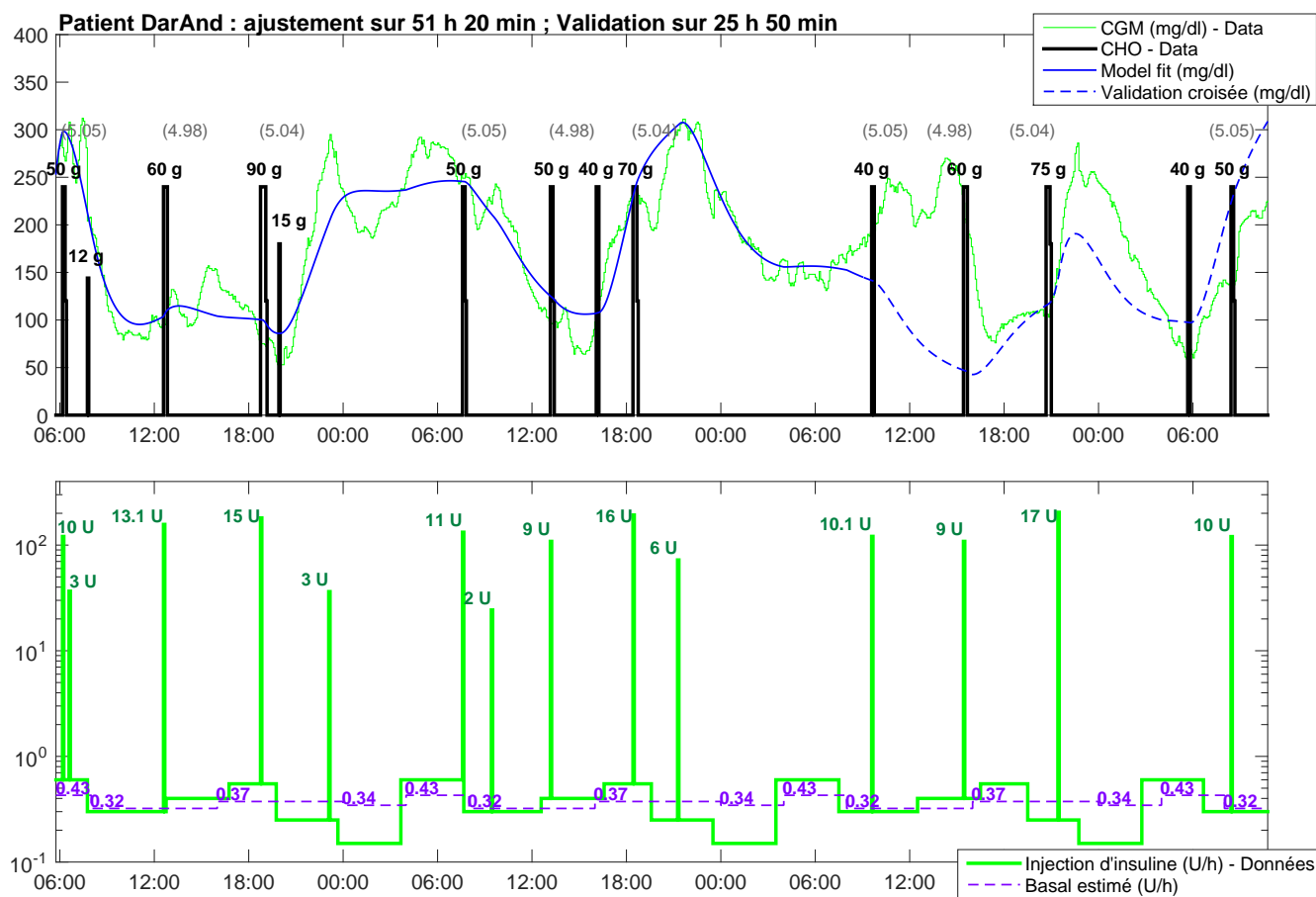


FIGURE 4.25 – Identification LPV du patient DarAnd

Patient	Basal	Bolus	Total	$\frac{\text{Basal}}{\text{Total}}$	$\frac{\text{Bolus}}{\text{Total}}$	CF	CIR <sub>Pdj</sub> ; Dej ; Dîn
DarAnd	[U/kg/24h]	[U/24h]	[U/24h]			mg/dl/U	g/U
<b>Actuel</b>	0.13	8.7	41.9	0.17	0.83	NC	NC
<b>LPV</b>	0.13	8.7	30.7	0.22	0.78	40	5.1 ; 5.0 ; 5.0

TABLE 4.22 – Profil de DarAnd d’après identification LPV

DIA = 8 h 00 min

$\sigma_{Aju} = 28 \text{ mg/dl}$

$\sigma_{CV} = 76 \text{ mg/dl}$

## 4.5 Conclusion

L'identification du modèle a été réalisée sur un total de près de 540 heures de données cliniques standard. Le modèle s'ajuste correctement aux données sur des plages en moyenne de 36 heures (au minimum 25 heures et 49 heures au maximum). L'écart type moyen entre le modèle et les données est de 27.4 mg/dl à mettre en relation avec déviation standard des capteurs CGM qui est de l'ordre de 10 mg/dl. Une validation croisée a été menée sur la moitié de la durée de l'ajustement. Le modèle donne une prédiction des glycémies futures avec un écart type moyen de 54 mg/dl sur 17 heures 30 minutes en moyenne. Le modèle démontre ainsi qu'il possède de bonnes propriétés dynamiques en plus de ses propriétés statiques. L'ajustement sur de telles durées est à comparer à un ajustement sur 6 heures obtenu avec des données standards par les auteurs de [51] et ce sans validation croisée.

Bien que l'algorithme soit non contraint, les valeurs des outils IF sont dans l'intervalle attendu. Cependant dans certains cas les valeurs estimées peuvent être aberrantes. Un algorithme contraint est envisagé pour résoudre ce problème.

Le calcul d'un paramètre moyen ne permet pas de rendre compte des dynamiques qui interviennent ponctuellement (phénomène de l'aube, du crépuscule) ou de la variabilité de l'index glycémique des repas et de leur temps de digestion. Un algorithme estimant des paramètres variants à été présenté permettant d'estimer un CIR pour chaque repas de la journée et d'estimer le débit basal selon un schéma quotidien. Cet algorithme est utilisé dans le cadre d'essais cliniques qui doivent évaluer si les outils IF estimés correspondent bien aux besoins en insuline du patient.

Les constantes de temps de l'action de l'insuline et de la digestion sont normalement telles que  $\theta_3 > \theta_5$  (c.f. Figures 3.2 et 3.3). Un rapport des paramètres identifiés tel que  $\frac{\hat{\theta}_3}{\hat{\theta}_5} < 1$  pourrait servir d'aide au diagnostic de la gastroparésie.

L'ordre de grandeur de l'écart type de l'erreur sur la phase d'ajustement (25 mg/dl) étant supérieur à la déviation standard du capteur CGM (10 mg/dl), nous pouvons en déduire qu'il existe des dynamiques existantes et non modélisées. L'objet du Chapitre 5 est la proposition d'ajout de nouvelles dynamiques au modèle et l'extension de son domaine de validité.

## Futurs travaux de modélisation

<b>5.1</b>	<b>Extension du domaine de validité du modèle</b>	<b>107</b>
5.1.1	Modélisation de la contre-régulation	108
5.1.2	Modélisation de la dynamique du foie	109
5.1.3	Modélisation de l'action des cétones	112
5.1.4	Saturations	112
5.1.5	Gastroparésie	113
<b>5.2</b>	<b>Développement d'un simulateur</b>	<b>113</b>
<b>5.3</b>	<b>Modélisation dans le cadre du diabète de type 2</b>	<b>114</b>
<b>5.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>115</b>

### 5.1 Extension du domaine de validité du modèle

Les chapitres précédents ont présenté un modèle élémentaire. Malgré sa simplicité nous avons montré qu'il possède des propriétés statiques et dynamiques qui en font un modèle dont le domaine de validité s'étend sur plusieurs jours et pour des excursions glycémiques allant de 70 mg/dl à 400 mg/dl. Nous allons ici présenter quelques pistes permettant d'étendre le domaine de validité, en conservant ses propriétés fondamentales, et tout en gardant une formulation simple.

Pour cela la partie affine du modèle ( $\theta_1$ ) est remplacée par un gain  $\theta_1$  multipliant une entrée  $u_{\text{endogène}}$  égale à 1 lorsque le système est à l'équilibre et que la glycémie est supérieure à 70 mg/dl (c'est la représentation proposée par (3.34)). Ainsi, à jeun et pour les glycémies supérieures à 70 mg/dl, le modèle étendu aura les propriétés du modèle initial.

Gardant la structure de base de la Figure 3.1, la structure du sous-système glycémie sera alors celle de la Figure 5.1.

Il faut garder à l'esprit que ce qui suit constitue des perspectives et qu'il sera notamment nécessaire d'obtenir des données cliniques pour rendre ces propositions plus pertinentes.

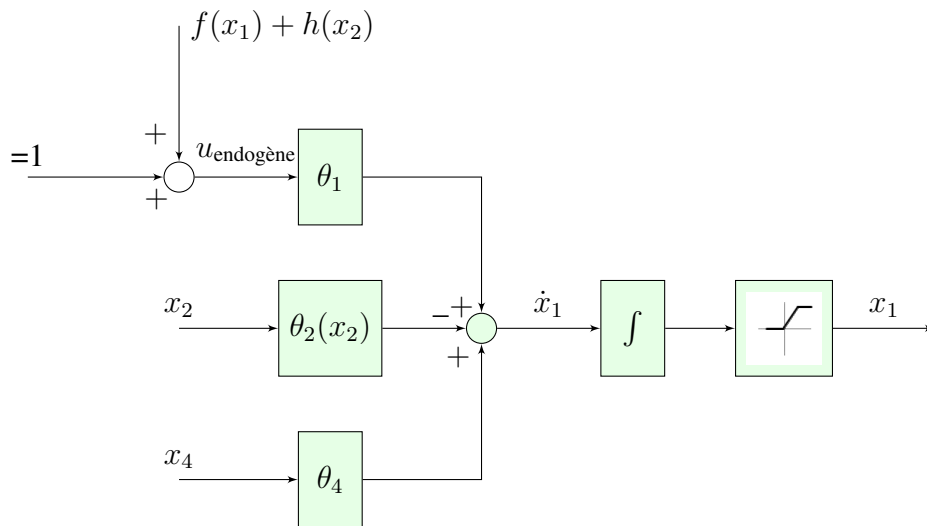


FIGURE 5.1 – Forme étendue du sous-système glycémique

### 5.1.1 Modélisation de la contre-régulation

Nous avons vu §3.7.5 que, contrairement à ce qui est observé cliniquement, le débit basal maintient la glycémie du modèle constante même pour ses faibles valeurs. Les hormones de contre-régulation (adrénaline, cortisol, glucagon) sécrétées lors du stress hypoglycémique (§1.2.2), ne font jusqu' alors pas partie du modèle. Pour ce faire, nous proposons de décrire  $f(x_1)$  de la manière suivante :

- pour les valeurs de glycémie ( $x_1$ ) supérieures à 70 mg/dl,  $f(x_1)$  sera nulle,
- pour les valeurs de glycémie inférieures à un seuil  $G_{\text{seuil}}$ ,  $f(x_1)$  sera positive. Ce seuil est réputé varier avec l'équilibre glycémique<sup>1</sup>.

On peut représenter alors l'allure de  $f(x_1)$  par une courbe avec une hystérésis.

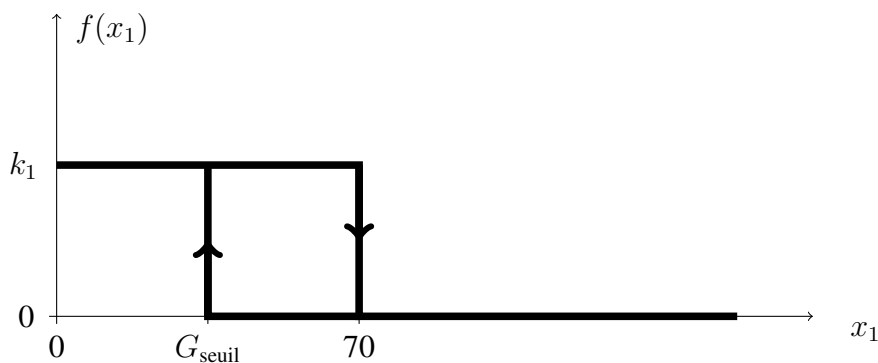


FIGURE 5.2 – Entrée endogène de contre-régulation

A partir de la Figure 5.2, l'entrée  $u_{\text{endogène}} = 1 + f(x_1)$  peut alors s'exprimer par :

$$u_{\text{endogène}} = \begin{cases} 1 & \text{pour } x_1 \geq 70 \text{ mg/dl} \\ 1 + k_1 & \text{pour } x_1 \leq G_{\text{seuil}} \text{ mg/dl} \end{cases} \quad (5.1)$$

<sup>1</sup>une personne qui a tendance à être régulièrement en hyperglycémie ressentira les "hypoglycémies" dès 100 mg/dl ; tandis qu'une personne régulièrement en hypoglycémie peut n'être en situation de stress hypoglycémique qu'à partir 40 mg/dl

Le cas où  $G_{\text{seuil}} < x_1 < 70$  étant déterminé par les évènements passés.

Avec l'entrée endogène, il existe toujours un unique débit de base qui stabilise la glycémie lorsque celle-ci est supérieure à 70 mg/dl et qui est donné par l'Eq. (3.10).

Lorsque la glycémie est inférieure à  $G_{\text{seuil}}$ , il existe une nouvelle valeur de débit constant stabilisant la glycémie. Cette valeur est donnée par :

$$U_{b_{\text{seuil}}} = (1 + k_1) \frac{\theta_1}{\theta_2} \quad (5.2)$$

Comme suggéré par la Figure 5.2, le paramètre  $k_1$  est positif. Aussi la valeur donnée par l'Eq. (5.2) indique que les hormones de contre-régulation ayant un effet hyperglycémiant, il serait nécessaire d'augmenter le débit de base pour maintenir le patient en hypoglycémie (ce qui n'est pas souhaitable).

Les points d'équilibre avec cette entrée endogène sont donnés par la Figure 5.3. En définitive, si le débit

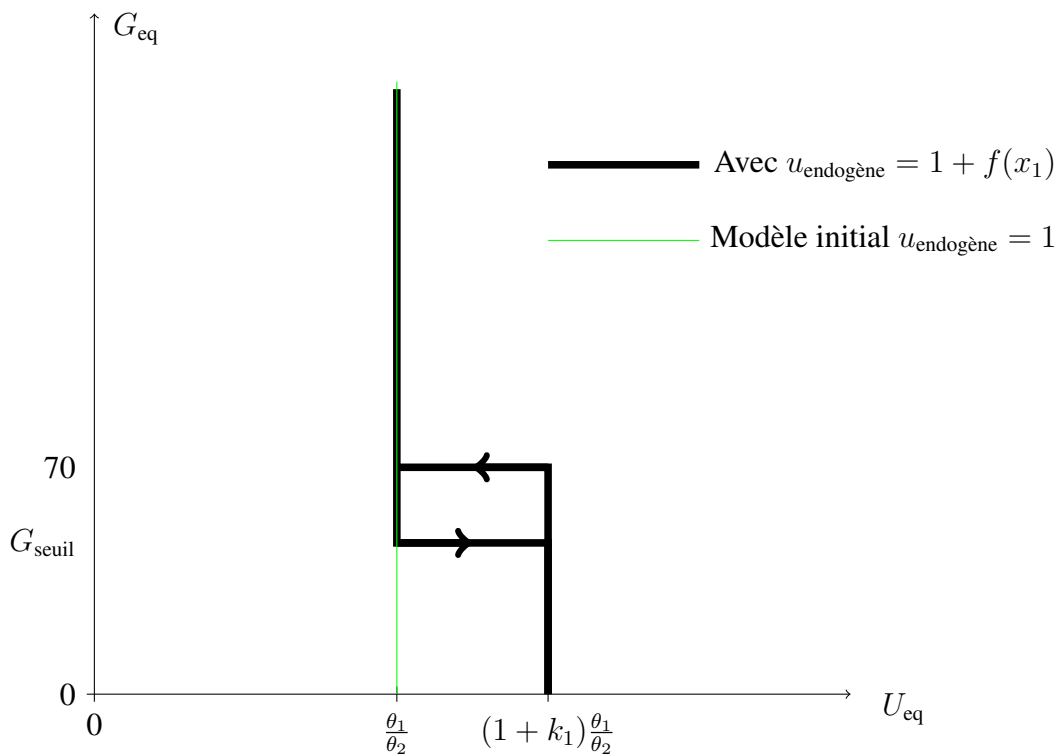


FIGURE 5.3 – Points d'équilibre à jeun avec l'entrée endogène de contre-régulation

constant est maintenu à sa valeur  $\frac{\theta_1}{\theta_2}$ , et que la glycémie est inférieure à  $G_{\text{seuil}}$  (par exemple à cause d'un précédent bolus trop élevé), la glycémie augmentera jusqu'à revenir à 70 mg/dl.

En plus de ce seuil on peut introduire la dynamique de l'hormone de contre régulation. Dans [74] on trouve la modélisation de la dynamique de l'adrénaline avec un seuil  $G_{th}$  unique.

## 5.1.2 Modélisation de la dynamique du foie

Nous avons vu au §.1.1.1 que lors d'une augmentation de la concentration d'insuline dans le plasma, le foie enclenche le mécanisme de glycogénèse. Pendant cette phase l'apport de glucose par le foie est réduit [24] et il est nul lorsque l'insulinémie atteint 100 mU/l (§1.1.2).

Plusieurs études dont [44], [19] (c.f. §2.4), modélisent la dynamique des apports endogènes de glucose (EGP pour *Endogenous Glucose Production*). Ces modèles, développés pour la personne non-diabétique, utilisent une description mettant en jeu la glycémie. Comme nous l'avons vu au §1.1, lors d'une élévation de

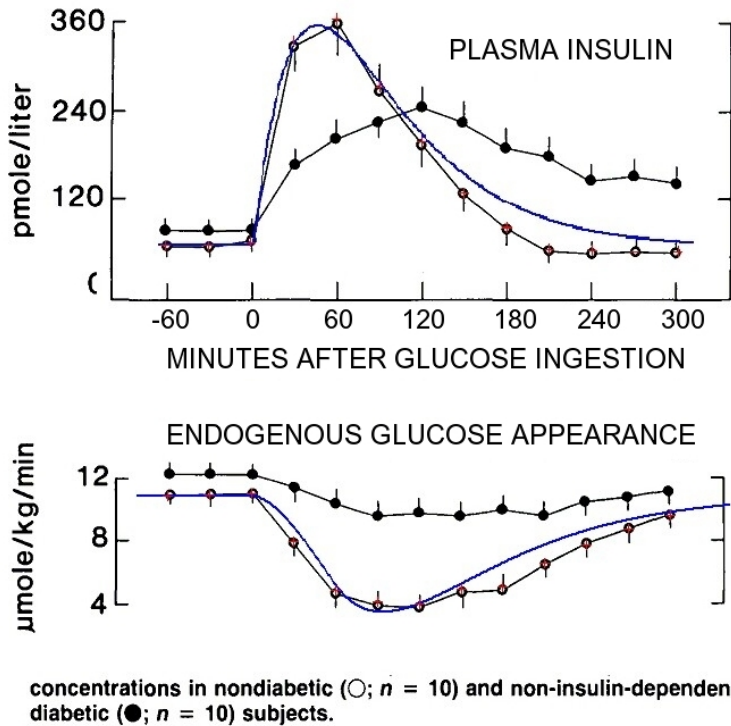


FIGURE 5.4 – EGP : Données (cercle vides) et modélisation (ligne bleue) ; NHGP

glycémie, le pancréas sécrète l'insuline qui déclenche la glycogénèse. Rappelons ici que le stimulus du foie est l'insuline. Pour une personne diabétique de type 1 il convient d'utiliser une description de la sécrétion endogène qui soit uniquement fonction de l'insulinémie comme dans [18].

Ici, nous allons compléter l'entrée endogène par une fonction qui dépend de  $x_2$  pour rendre compte de l'effet de l'insulinémie sur  $\theta_1$  qui est la différence entre l'apport endogène de glucose et la consommation insulino-indépendante. On écrit :

$$u_{\text{endogène}} = 1 + f(x_1) + h(x_2)$$

L'allure de la sécrétion endogène en regard de l'insulinémie donnée sur la partie gauche de la Figure 5.4 est tirée de [75]. On peut remarquer que le creux de sécrétion endogène est retardé par rapport au pic d'insulinémie. On choisira donc une description avec un retard. De plus le creux de la production endogène est bien plus étalé que le pic d'insulinémie. On écrira donc que c'est la valeur moyenne de l'insulinémie sur une période de durée  $\Delta\tau$  qui conditionne la variation de la sécrétion endogène de glucose. La proposition d'équation est la suivante :

$$h(x_2) = -k_2 \int_{t-\Delta\tau}^t \tilde{x}_2(\sigma) d\sigma \quad (5.3)$$

Le paramètre  $k_2$  est réputé positif et le signe moins indique qu'une augmentation d'insulinémie fera chuter la différence entre l'apport endogène de glucose et la consommation insulino-indépendante. Les paramètres  $k_2$  et  $\Delta\tau$  ont été ajustés grossièrement pour monter (Figure 5.4) que l'Equation (5.3) décrit convenablement la dynamique observée.

Dans [76] on observe (Figure 5.4 partie droite) que la différence entre l'apport endogène de glucose et la consommation insulino-indépendante (NHGP pour *net hepatic glucose production*) est simplement décalée

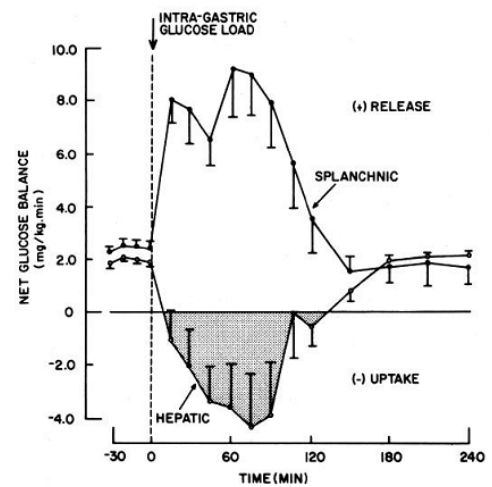


FIG. 3. Glucose balance across splanchnic and hepatic beds. Experimental conditions are similar to those in Fig. 1.

par rapport à l'allure de EGP. Aussi on pourra bien appliquer la fonction  $h$  au coefficient  $\theta_1$ .

### Implication

Comme l'apport endogène de glucose chute lorsque l'insulinémie augmente, le calcul de la sensibilité à l'insuline donné par l'Eq. (3.11) n'est plus correct. Peut-on encore exprimer les outils de l'IF ?

On exprime le *compensatoire* (CF ou ISF) correspondant à la chute de glycémie  $-\Delta x_1$  faisant suite à l'injection d'une unité d'insuline, lorsque le débit basal est parfaitement ajusté<sup>2</sup>.

$t = 0$  est l'instant auquel l'insuline est injectée. Avec (3.4), la démonstration de (3.11) et (5.3) on écrit :

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= \theta_1 u_1(t) - \theta_2 x_2(t) \\
 \dot{x}_1(t) &= \theta_1 (1 + h(x_2)) - \theta_2 x_2(t) \\
 \dot{x}_1(t) &= \theta_1 h(x_2) - \theta_2 \tilde{x}_2(t) \\
 \dot{x}_1(t) &= -\theta_1 k_2 \int_{t-\Delta\tau}^t \tilde{x}_2(\sigma) d\sigma - \theta_2 \tilde{x}_2(t) \\
 \\
 \Delta x_1 &= \int_0^\infty \dot{x}_1(t) dt \\
 \Delta x_1 &= -\theta_1 k_2 \int_0^\infty \int_{t-\Delta\tau}^t \tilde{x}_2(\sigma) d\sigma dt - \theta_2 \int_0^\infty \tilde{x}_2(t) dt \\
 \Delta x_1 &= -\theta_2 - \theta_1 k_2 \int_0^\infty \int_{t-\Delta\tau}^t \tilde{x}_2(\sigma) d\sigma dt \tag{5.4}
 \end{aligned}$$

Avec l'Eq. (3.25) qui donne l'expression de  $\tilde{x}_2(t)$  suite à l'injection d'un bolus et l'Eq. (5.4) on a :

$$\begin{aligned}
 \Delta x_1 &= -\theta_2 - \theta_1 k_2 \int_0^\infty \int_{t-\Delta\tau}^t \frac{\sigma}{\theta_3^2} e^{-\frac{\sigma}{\theta_3}} d\sigma dt \\
 \Delta x_1 &= -\theta_2 - \theta_1 k_2 \int_0^\infty \frac{1}{\theta_3} \left( (t + \theta_3) \left( e^{-\frac{t-\Delta\tau}{\theta_3}} - e^{-\frac{t}{\theta_3}} \right) - \Delta\tau e^{-\frac{t-\Delta\tau}{\theta_3}} \right) dt \\
 \Delta x_1 &= -\theta_2 - \theta_1 k_2 \left( 2\theta_3 \left( e^{\frac{\Delta\tau}{\theta_3}} - 1 \right) - \Delta\tau \right)
 \end{aligned}$$

On retrouve alors l'expression de tous les outils de l'insulinothérapie (à la condition que la glycémie reste supérieure à 70 mg/dl) par :

$$\begin{aligned}
 U_{\text{Bas}} &= \frac{\theta_1}{\theta_2} \\
 \text{ISF} &= \theta_2 + \theta_1 k_2 \left( 2\theta_3 \left( e^{\frac{\Delta\tau}{\theta_3}} - 1 \right) - \Delta\tau \right) \tag{5.5}
 \end{aligned}$$

$$\text{CIR} = \frac{\theta_4}{\text{ISF}} = \frac{\theta_4}{\theta_2 + \theta_1 k_2 \left( 2\theta_3 \left( e^{\frac{\Delta\tau}{\theta_3}} - 1 \right) - \Delta\tau \right)} \tag{5.6}$$

$$\text{DIA} = \frac{\theta_3}{12.66}$$

<sup>2</sup>On suppose ici que la glycémie restera à des valeurs supérieures à  $G_{\text{seuil}}$



La fonction  $h(x_2)$  en reproduisant des dynamiques similaires à celles observées, n'altère pas les qualités du modèle car :

- lorsque le débit constant est égal au débit basal  $h(x_2) = 0$  et  $u_1 = 1$  ;
- il est toujours possible d'exprimer les outils de l'insulinothérapie.

### 5.1.3 Modélisation de l'action des cétones

Lorsque l'insulinémie est faible, les muscles brûlent des graissent pour disposer d'énergie. Ce processus favorise l'apparition de cétone dont la concentration devient toxique à partir d'un certain seuil. Lorsque leur concentration augmente la sensibilité à l'insuline diminue et il est nécessaire de faire une forte injection d'insuline<sup>3</sup>.

Une proposition est d'écrire que le paramètre  $\theta_2$  est fonction de  $x_2$ . Cette fonction pourrait être celle représentée sur la Figure 5.5 :

- tant que l'insulinémie est supérieure ou égale à 30% du basal (choisi ici arbitrairement),  $\theta_2$  est inchangé et est égal à sa valeur nominale ;
- la valeur de  $\theta_2$  chute quand l'insulinémie est entre 10% et 30% du basal (valeurs arbitrairement choisies) ;
- la valeur de  $\theta_2$  est minimale lorsque l'insulinémie est inférieure à 10% du basal.

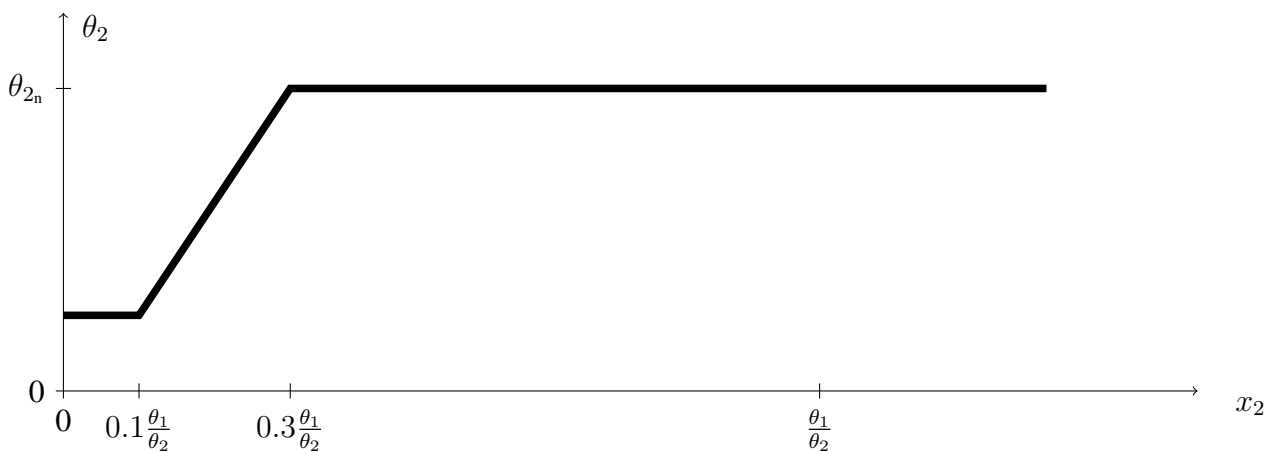


FIGURE 5.5 – Modélisation de l'effet des cétones

Tant que l'insulinémie est supérieure à 30% du basal, les propriétés du modèle restent inchangées.

Nous rappelons que l'allure des courbes, les valeurs proposées nécessitent d'avoir des données cliniques pour être précisées. Il s'agit avant tout de perspectives pour prendre en compte des phénomènes additionnels permettant d'augmenter le domaine de validité du modèle.

### 5.1.4 Saturations

Le modèle donné par l'Eq. (3.4) a le défaut de ne pas être positif. Ce point a été soulevé au §3.7.5. L'équation (3.36) pallie cela. Une saturation permet de limiter les valeurs de glycémies aux valeurs maximales couramment rencontrées (600 mg/dl est la valeur maximale mesurée par les lecteurs capillaires §1.2.1).

<sup>3</sup>+3 unités pour une cétonémie de 0.5 à 1.5 mmol/l, +6 unités pour une cétonémie de 1.6 à 2.9 mmol/l

$$\begin{cases} \text{si } 0 \leq x_1 < 600 \Rightarrow \dot{x}_1 = \theta_1 (1 + f(x_1) + h(x_2)) - \theta_2(x_2) x_2 \cdot P(x_1) + \theta_4 x_4 \text{ où } \begin{cases} P(x_1) = 1 \text{ si } x_1 > 0 \\ P(x_1) = 0 \text{ si } x_1 \leq 0 \end{cases} \\ \text{si } x_1 \geq 600 \Rightarrow x_1 = 600 \end{cases} \quad (5.7)$$

### 5.1.5 Gastroparésie

La gastroparésie (éthymologiquement *paresse de l'estomac*) est une pathologie qui touche 12 à 20 % des personnes atteintes de diabète de type 1 [73]. Normalement l'estomac se contracte pour déplacer les nutriments vers le duodénum et l'intestin. La neuropathie, complication du diabète (§1.2.3), peut affecter les nerfs responsables de ce mouvement. En conséquence la digestion est ralentie voire stoppée. Cette pathologie peut être modélisée par un retard additionnel placé dans le compartiment de la digestion, entre l'estomac et le duodénum.

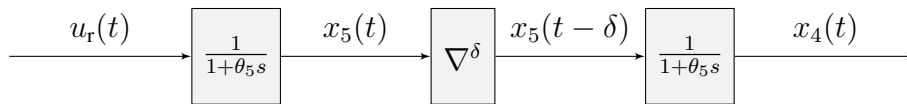


FIGURE 5.6 – Compartiment de la digestion avec gastroparésie

## 5.2 Développement d'un simulateur

Un aboutissement possible de ce travail est de réaliser un simulateur permettant de reproduire le comportement de la glycémie du patient atteint de diabète de type 1. En effet, le modèle que nous avons proposé possède des propriétés statiques cohérentes avec l'insulinothérapie fonctionnelle utilisée dans la vie de tous les jours par les patients et préconisée par le corps médical. De plus son comportement dynamique a montré qu'il s'ajuste sur plusieurs jours aux données de patients réels<sup>4</sup>. Ainsi ce modèle a un domaine de validité qui s'étend sur plusieurs jours et sur une excursion glycémique large grâce aux termes additionnels que nous venons de présenter.

Pour rendre compte de la variabilité durant la journée (phénomène de l'aube, index glycémique des différents repas) le modèle utilisé utilisera les paramètres identifiés grâce à l'algorithme LPV.

Plusieurs travaux existent [77], [25], [78], [79] traitant de l'effet de l'activité physique sur la glycémie. Pour un futur simulateur il sera également utile d'intégrer cette partie afin de tester les algorithmes de boucle fermée sur les scénarii les plus réalistes possibles.

Le projet de réalisation d'un simulateur accessible en ligne est à l'étude. Il s'inscrit dans le cadre d'une possible collaboration avec l'Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) et d'un projet informatique (PAPPL) confié à des étudiants de l'Ecole Centrale de Nantes en septembre 2017.

<sup>4</sup>Nous avons montré que malgré les enrichissements successifs, le simulateur UVA/Padova n'a qu'un domaine de validité à court-terme.

### 5.3 Modélisation dans le cadre du diabète de type 2

Au Chapitre 2, nous avons remis en cause le terme non-linéaire de consommation insulino-dépendante pour proposer au Chapitre 3 un terme linéaire de consommation insulino-dépendante. Nous avons justifié de la pertinence de ce choix dans le cadre du diabète de type 1. La question posée ici est : "cela est-il également pertinent dans le cadre du diabète de type 2 ?".

Rappelons que le diabète de type 2 est caractérisé par une glycémie mal régulée du fait d'une *insulino-résistance* (le traitement sert à diminuer la résistance à l'insuline). Le pancréas sécrète d'avantage d'insuline conduisant à terme à son épuisement : l'*insulinopénie*. A long terme, le patient aura alors recours à des injections d'insuline (lente et/ou rapide).

Remplaçons le terme d'infusion exogène par une sécrétion endogène. L'expression est directement reprise du *modèle dynamique* de De Gaetano.

$$\begin{cases} \dot{G} = -\theta_2 x_2 + \theta_4 x_4 + \theta_1 \\ \dot{x}_2 = -\frac{x_2}{\theta_3} + \frac{x_3}{\theta_3} \\ \dot{x}_3 = -\frac{x_3}{\theta_3} + \frac{\theta_6}{\Delta t} \int_{t-\Delta t}^t G(\sigma) d\sigma \\ \dot{x}_4 = -\frac{x_4}{\theta_5} + \frac{x_5}{\theta_5} \\ \dot{x}_5 = -\frac{x_5}{\theta_5} + \frac{r(t)}{\theta_5} \end{cases} \quad (5.8)$$

Le terme  $\theta_2$  qui représente la sensibilité à l'insuline est affecté dans le cadre du diabète de type 2. Pour exprimer les points d'équilibre à jeun ( $r = 0$ ;  $x_4 = 0$ ;  $x_5 = 0$ ) on écrit  $\dot{G} = 0$ ,  $\dot{x}_2 = 0$  et  $\dot{x}_3 = 0$  :

$$\begin{cases} 0 = -\theta_2 x_{2eq} + \theta_1 \\ 0 = -\frac{x_{2eq}}{\theta_3} + \frac{x_{3eq}}{\theta_3} \\ 0 = -\frac{x_{3eq}}{\theta_3} + \theta_6 G_{eq} \end{cases}$$

Soit :

$$\left( x_{2eq} = \frac{\theta_1}{\theta_2} \quad ; \quad x_{3eq} = \frac{\theta_1}{\theta_2} \quad ; \quad G_{eq} = \frac{\theta_1}{\theta_2 \theta_3 \theta_6} \right) \quad (5.9)$$

La relation (5.9) montre que lorsque la résistance à l'insuline augmente (la sensibilité  $\theta_2$  diminue) :

- l'insulinémie (proportionnelle à  $x_{2eq}$  et  $x_{3eq}$ ) augmente, traduisant une activité accrue du pancréas,
- la glycémie est régulée à des valeurs plus élevée.

Lorsque le diabète de type 2 est traité par insuline, on insère un terme d'infusion d'insuline exogène :

$$\dot{x}_3 = -\frac{x_3}{\theta_3} + \frac{\theta_6}{\Delta t} \int_{t-\Delta t}^t G(\sigma) d\sigma + \frac{u_i(t)}{\theta_3}$$

En écrivant  $\dot{G} = 0$ ,  $\dot{x}_2 = 0$  et  $\dot{x}_3 = 0$ , on montre que l'on peut ajuster la glycémie à l'équilibre (dans le but de la diminuer) grâce à un débit constant (ou à l'aide d'une injection d'insuline à diffusion lente) :

$$G_{eq} = \frac{\theta_1}{\theta_2 \theta_3 \theta_6} - \frac{U_{ieq}}{\theta_3 \theta_6} \quad (5.10)$$

Le terme linéaire de consommation insulino-dépendante est pertinent dans le cadre du diabète de type 2. Il permet de traduire une augmentation de la glycémie à l'équilibre lorsque la sensibilité à l'insuline diminue. Ce modèle permet de calculer l'expression du débit constant permettant de corriger une hyperglycémie lorsque le traitement par insuline est préconisé.

## 5.4 Conclusion

Nous avons proposé un nouveau modèle du métabolisme glucidique pour les personnes atteintes de diabète de type 1. Les hypothèses utilisées permettent d'obtenir un modèle simple. L'originalité de ce modèle réside dans les propriétés de stabilité de ses points d'équilibre qui sont en cohérence avec l'observation clinique. Ces propriétés statiques font défaut aux modèles couramment utilisés. De plus, il est possible d'exprimer les outils de l'insulinothérapie fonctionnelle à partir de ses paramètres, ce que d'autres modèles ne permettent pas.

Les propriétés mathématiques du modèle montrent qu'il est identifiable et observable à partir de données cliniques usuelles. L'identification sur des données cliniques standard a montré que le modèle s'ajuste sur plusieurs dizaines d'heures (soit bien plus longtemps que les modèles actuels). La validation croisée donne des prédictions de la glycémie sur plusieurs heures avec une bonne précision et permet d'apprécier la validité du modèle sur le long terme. Le modèle possède donc également de bonnes propriétés dynamiques.

Alors que c'est usuellement le modèle d'Hovorka (§2.3) qui est utilisé par l'équipe de Cambridge [42], [64], dans leurs travaux récents [80] les auteurs ont opté pour un modèle très proche de celui présenté dans cette Thèse en citant les travaux publiés dans [63]. Les auteurs abandonnent le terme bilinéaire ( $-x_1(t) Q_1(t)$ ) de consommation insulindépendant du glucose pour revenir à un terme linéaire ( $-S_I X(t)$ ).

Les outils de l'insulinothérapie calculés à partir des paramètres identifiés sont pertinents. Fort de ce résultat et afin d'évaluer si ces outils IF correspondent bien aux besoins en insuline pour chaque patient, des essais cliniques sont actuellement en cours avec le CHU de Nantes. Lors de ces essais, les outils IF déterminés par l'algorithme sont proposés (après accord des médecins) aux patients. Il s'agit d'évaluer si les outils IF déterminés par la méthode d'identification améliorent l'équilibre glycémique.





**...à la boucle fermée**



## Etat de l'art de la boucle fermée

Le contrôle de glycémie et le calcul d'une dose d'insuline à injecter est le quotidien des patients atteints de diabète. Cependant pour le patient utilisant des injections par stylo et un lecteur de glycémie (§1.2.1), ce contrôle est épisodique puisqu'il a lieu en moyenne trois fois par jour, aux moments des repas (MDI pour *Multiple Daily Injections*). Si le patient porte une pompe, il peut de surcroît programmer différents débits de base (§1.2.4) adaptés à ses besoins en insuline et à son mode de vie (CSII pour *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*). Lorsqu'il est équipé d'un capteur en continu de glycémie et d'une pompe, le patient peut faire un contrôle plus régulier de sa glycémie, voir son évolution et adapter son traitement en temps réel (SAP pour *Sensor Augmented Pump therapy*) [81]. Avec des capteurs en continu de glucose qui communiquent avec la pompe, il est à présent envisageable de disposer d'un équipement portable réalisant une boucle fermée avec un contrôle en continu de la glycémie (du moins avec, à l'heure actuelle, une mesure toutes les 5 minutes) et des injections d'insuline calculées par une loi de commande pour assurer la meilleure régulation de glycémie possible.

Pour autant la régulation automatique de glycémie de patients diabétiques commence en 1963 avec les travaux de [5] délivrant de l'insuline par voie intraveineuse lorsque la glycémie excède 150 mg/dl, et du glucagon lorsque la glycémie est inférieure à 50 mg/dl. Ce travail pionnier est suivi d'autres travaux [82], [83], [84], [85] et conduit au premier système commercial : le Biostator illustré ci-dessous (tirée de [14]). Bien que la voie intraveineuse ne soit pas adaptée pour l'utilisation en ambulatoire, ces expériences ont démontré la faisabilité de la régulation automatique de la glycémie.

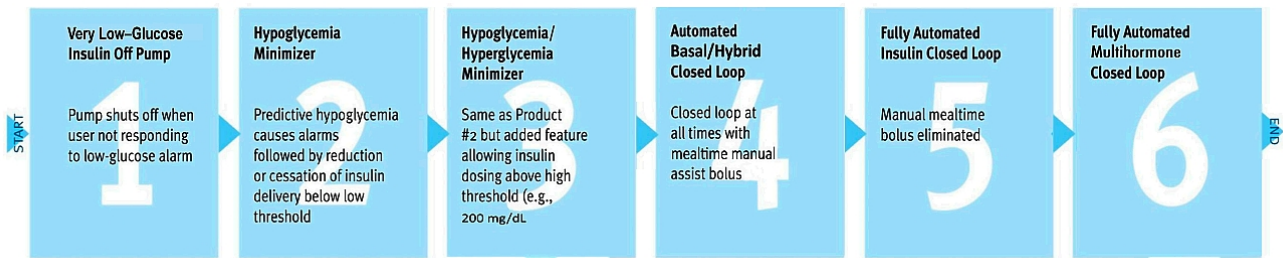


Le système Biostator

Le système technique réalisant la régulation automatique de glycémie est souvent désigné sous le nom de *pancréas artificiel* (AP). Mais ce système recouvre plusieurs réalités liées aux avancées dans la recherche des algorithmes de commande. La *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) a défini six étapes vers



la réalisation du pancréas artificiel. Ces étapes sont représentées sur la figure tirée de [20].



Les 6 étapes vers le pancréas artificiel

Le système *Low Glucose Suspend* équipant la pompe Minimed Veo de Medtronic répond à la première étape. Avec la pompe 640G et le système *SmartGuard*, Medtronic propose un produit commercial répondant au deuxième stade du pancréas artificiel : l'infusion d'insuline est suspendue lorsque une hypoglycémie est prédite ; l'infusion reprend lorsque le risque d'hypoglycémie est écarté (c.f. Figure 4.15). En septembre 2016, le modèle 670G, encore de chez Medtronic, reçoit l'agrément de la Food & Drug Administration (FDA) pour être commercialisé [7]. C'est un système qui s'inscrit au début du quatrième stade de développement où des bolus de corrections sont proposés lorsque la glycémie excède 150 mg/dl et où le patient administre lui-même les bolus aux moments des repas.

A partir de la quatrième étape du développement du pancréas artificiel, un algorithme contrôle en temps réel l'injection d'insuline. Dans les 18 systèmes en développement [6], les algorithmes PID et MPC sont prédominants (le troisième étant la logique floue) ; l'injection des deux hormones (insuline et glucagon) est présente dans plusieurs réalisations.

L'algorithme de contrôle doit répondre à deux contraintes :

- l'hypoglycémie doit être évitée à tout prix,
- la commande est positive (toute insuline injectée ne peut être récupérée).

Ce problème de commande est donc lié à l'étude de la théorie des systèmes positifs.

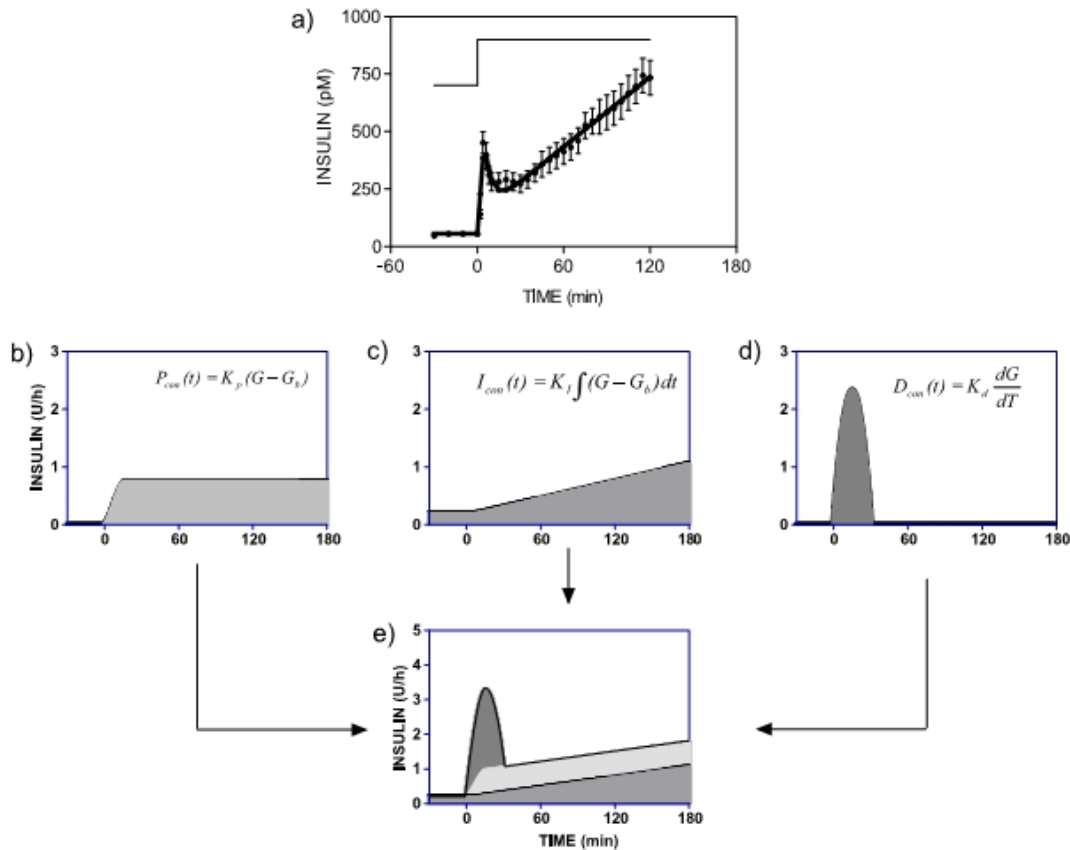
## PID

L'algorithme PID (actions Proportionnelle - Intégrale - Dérivée) est très répandu dans le milieu industriel. Il fonctionne de manière très intuitive : la commande est élaborée à partir de l'erreur à l'instant présent (action proportionnelle), des valeurs passées de l'erreur (action intégrale) et de la tendance de l'erreur (action dérivée).

Les auteurs de [86] montrent que la commande issue d'un régulateur PID suite à une élévation de glucose est similaire à la sécrétion des cellules  $\beta$  chez une personne non-diabétique. Cette loi de commande est appliquée en essais cliniques sur 10 patients sur une période de 30 heures. Les résultats publiés dans [87] montrent que les performances sont comparables à celles obtenues en boucle ouverte (CSII).

Plus tard [88], cette loi de commande PID est augmentée avec l'*Insulin Feedback* (IFB). Cette commande additionnelle permet de délivrer la même quantité d'insuline en la répartissant différemment : une

quantité supplémentaire d'insuline est administrée dans les premiers instants puis est retranchée plus tard du débit basal et ce, afin de limiter l'excursion glycémique au moment des repas. Cette solution est analysée en termes de placement de pôles. Elle est testée lors d'essais cliniques [89] sur une période de 24 heures et montre une réduction des épisodes d'hypoglycémie.



a) Réponse des cellules  $\beta$  (cercles) et d'un PID (trait plein) ; b), c) et d) actions proportionnelle, intégrale et dérivée pour une erreur constante. e) Somme des actions P, I et D. Illustration tirée de [86]

Lorsque l'erreur devient nulle et que la glycémie est stable, la commande est égale à l'action intégrale qui est donc égale au débit basal (§1.2.4). Cependant, le problème de régulation étant fortement dissymétrique, les erreurs seront globalement positives (afin d'éviter les hypoglycémies). Aussi le terme intégral ne fait que croître et son utilisation sur une longue période calculera des injections croissantes, susceptibles à terme de provoquer une hypoglycémie sévère. Il est donc nécessaire d'ajouter à la loi de commande un dispositif anti-reset windup [90]. Ainsi certains choisissent d'abandonner l'action intégrale et d'utiliser un régulateur PD additionné d'un débit basal constant [91].

Le réglage de l'algorithme PID ne peut garantir l'absence d'hypoglycémie suite à une administration trop élevée d'insuline. Ainsi d'autres "briques" permettant d'augmenter la sécurité s'ajoutent. On peut citer une référence de glycémie variable basée sur des modes glissants, l'estimation de l'Insulin On Board et sa comparaison à des contraintes maximale et minimale [92], [93].

La structure du PID se veut simple mais son réglage, qui n'utilise pas de modèle<sup>5</sup>, reste empirique<sup>6</sup>. Aussi rien ne garantit ni la positivité de la commande, ni l'absence d'hypoglycémie. Il est donc nécessaire d'y ajouter des "briques" supplémentaires. Cependant plusieurs essais cliniques ont été réalisés avec l'algorithme PID et il est aujourd'hui à la base du système 670G de Medtronic qui a eu l'agrément de la FDA pour être commercialisé.

<sup>5</sup>il n'a donc pas la possibilité de prévoir les futures valeurs de glycémies

<sup>6</sup>par exemple le gain P est choisi égal à la dose quotidienne divisée par 135 [94]

## MPC

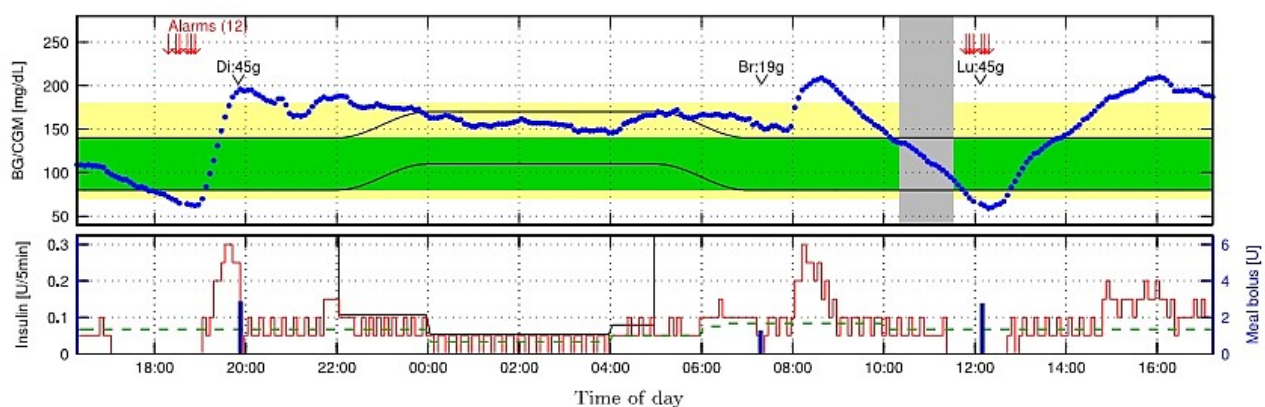
La commande prédictive est basée sur un modèle qui permet de prédire les futures valeurs de glycémie. L'injection est déterminée par un algorithme d'optimisation qui prend en compte, dès sa conception, les contraintes du problème telle que la positivité de l'injection [8]. Cependant le fait d'intégrer des contraintes sur l'état (par exemple  $G(t) > 70$  mg/dl) peut rendre le problème d'optimisation insoluble. Aussi, les régulateurs MPC n'intègrent pas de contrainte sur la glycémie et le risque d'hypoglycémie est réduit en utilisant dans l'optimisation une fonction de pénalisation asymétrique [9]. Les algorithmes de type MPC sont plus largement répandus dans le projet du pancréas artificiel [6]. Cependant la justesse et l'horizon auquel les prédictions sont données restent à améliorer afin de garantir le succès de la commande prédictive [8], d'où l'importance de la qualité du modèle choisi.

Le groupe de Cambridge utilise le modèle de Hovorka (§2.3) pour prédire les valeurs futures de la glycémie. La boucle est fermée durant 8 à 10 heures en période de jeûne lors d'essais cliniques impliquant 10 personnes atteintes de diabète de type 1 [42]. La mesure de glucose est réalisée par voie intraveineuse (une mesure toutes les 15 minutes) et l'infusion est réalisée par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe à insuline.

C'est également le modèle d'Hovorka qui est utilisé avec une commande prédictive dans le projet Diabe-loop [95]. Actuellement en déploiement dans plusieurs CHU en France en vue d'obtenir le marquage CE courant 2018, il devrait devenir un système de pancréas artificiel commercialisé.

Dans [69], le modèle utilisé est de type ARX (§2.5.1) et l'*Insulin on Board* (IOB) est introduite comme élément de sécurité. L'IOB contraint l'infusion d'insuline lorsque la glycémie est faible et n'est que peu prise en compte lorsque la glycémie est élevée. Aussi ce contrôleur démontre sur le simulateur UVA/Padova qu'il conjugue agressivité lors des repas tout en limitant le nombre d'épisode d'hypoglycémies à 10%.

Dans [96] les auteurs utilisent un modèle linéaire stable et fixent l'objectif glycémique à une zone (*Control to Range*) qui varie avec le temps (l'objectif est plus élevé durant la nuit afin d'éviter tout épisode d'hypoglycémie durant cette période). Cette idée est assortie d'une fonction de pénalisation asymétrique [9] pour limiter les épisodes d'hypoglycémie. Ce contrôleur est utilisé en ambulatoire durant 25 heures chez 32 personnes. L'IOB y est également utilisé comme contrainte de sécurité.



**Fig. 5.** Closed-loop clinical trial example 1; see Section 6.3. **Top:** Continuous Glucose Monitor (CGM) (blue dots), [80, 140] mg/dL (green area), [70, 180] mg/dL (yellow area), exercise period (gray area), diurnal target zone (black lines), dinner (Di), breakfast (Br), and lunch (Lu) sizes. **Bottom:** Closed-loop insulin delivery (red line), open-loop meal-boluses (blue bars), basal rate (dashed green line), diurnal safety constraint (black line). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Résultats d'une boucle fermée en ambulatoire - Figure tirée de [9]

Afin de travailler avec une contrainte sur la glycémie, les auteurs de [97] utilisent des variables auxiliaires qui appartiennent à un ensemble de points d'équilibre. Ces variables auxiliaires sont ensuite forcées

à rejoindre la zone où le système doit demeurer (*Control to Range*). Cette technique a été appliquée avec le modèle de cette thèse au problème de régulation de glycémie dans [98].

## Contrôle Bi-hormonal

Le contrôle Bi-hormonal est désigné comme le sixième stade du développement du pancréas artificiel. En intégrant une hormone hyperglycémiant (le glucagon) la contrainte de positivité de la commande est partiellement levée. En effet une commande positive correspond à une injection d'insuline et une commande négative à une injection de glucagon. Cela permet d'avoir un contrôleur plus agressif au moment du repas (pour limiter l'excursion glycémique) car un éventuel surdosage en insuline peut être compensé par une infusion de glucagon. C'est aussi et avant tout le moyen d'éviter les hypoglycémies.

C'est notamment lors de l'exercice physique que l'évitement d'hypoglycémie reste le plus critique [99] car la sensibilité à l'insuline (déjà présente dans le corps) augmente durant l'exercice [77] [25]. L'injection de glucagon est alors envisagée comme une possibilité, une autre étant une alerte envoyée par le patient au régulateur quelques temps avant l'exercice physique [99].

On peut citer les travaux de [100], où le contrôle bi-hormonal de la glycémie d'un porc est réalisé. L'insuline est injectée à l'aide d'une commande prédictive (MPC) tandis que l'administration de glucagon utilise un algorithme Proportionnel-Dérivé (PD).

Une étude en ambulatoire de 11 jours incluant 18 adultes est présentée dans [101]. Une loi de commande de type MPC est utilisée pour l'infusion d'insuline et un PD contrôle l'infusion de glucagon. Le moment du repas est annoncé au régulateur (l'estimation des glucides n'est pas demandée). Le "Pancréas Bionic" a été initialisé uniquement avec le poids des patients. Le contrôle glycémique a été amélioré en durant la boucle fermée comparativement à l'administration conventionnelle (boucle ouverte). Cependant, des épisodes de nausée sont rapportés par plusieurs patients.

La formulation du glucagon est moins stable [99] que celle de l'insuline. Cela nécessite donc un remplacement quotidien de la cartouche.

## Architecture

L'architecture d'un pancréas artificiel est envisagée comme celle d'un système à plusieurs couches (couche de sécurité, de contrôle ...) où la loi de commande ne serait qu'une brique d'un tout [102].

Le module de détection de repas [103] peut être l'une de ces briques permettant de produire un bolus au moment des repas afin de limiter l'excursion glycémique.

L'exercice physique est un point dur car il occasionne très fréquemment des hypoglycémies. Pour limiter ces épisodes d'hypoglycémie, le patient doit renseigner une pratique physique en avance. Une piste consiste à utiliser un accéléromètre portable (qui peut même être logé dans la pompe) afin de détecter et estimer l'activité physique [104].



## Hypo-Free Hyper-Minimizer

<b>6.1</b>	<b>La loi de commande Hypo-Free Hyper-Minimizer</b>	<b>126</b>
<b>6.2</b>	<b>Propriétés de l’Hypo-Free Hyper-Minimizer</b>	<b>128</b>
6.2.1	Préliminaires	128
6.2.2	Positivité de l’état et de la commande	128
6.2.3	Constance de la quantité injectée	129
<b>6.3</b>	<b>Mise en œuvre</b>	<b>132</b>
6.3.1	Procédure de réglage du gain $k$	132
6.3.2	Simulations	135
<b>6.4</b>	<b>Fonctionnement dans une boucle hybride</b>	<b>140</b>
6.4.1	Définition d’une référence variable	140
6.4.2	Simulations	142
<b>6.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>144</b>

Contrôler l’injection d’insuline afin de corriger une hyperglycémie aussi rapidement que possible tout en évitant l’hypoglycémie et en assurant la positivité de l’injection reste un défi pour les systèmes de contrôle automatique de la glycémie [99]. Dans ce chapitre nous présentons une loi de commande qui garantit l’absence d’hypoglycémie. La loi de commande appelée *Hypo-Free Hyper-Minimizer* est un retour d’état qui administre en temps réel le bolus compensatoire qui ramènera en toute sécurité la glycémie à la valeur désirée. Nous prouvons rigoureusement que la loi de commande respecte la positivité de la commande et celle de l’écart de la glycémie à la référence : en conséquence aucun épisode d’hypoglycémie ne survient.

Cette nouvelle loi de commande est une version dynamique du calcul du bolus compensatoire réalisé par les *Assistants Bolus*. Elle est à ce titre directement compréhensible par les médecins et les patients. La loi de commande *Hypo-Free Hyper-Minimizer* est individualisée avec les outils IF propres à chaque patient tels que le compensatoire (CF), le débit de base, et la durée d’action de l’insuline (DIA). Ceci est également un point fort car cela rend l’algorithme directement réglable par les médecins sans avoir recours à une procédure d’optimisation de la part d’un ingénieur.

La loi de commande *Hypo-Free Hyper-Minimizer* peut fonctionner dans une boucle hybride où le patient renseigne les glucides aux moments des repas et appartient donc à l’étape 4 du développement du pancréas artificiel. L’*Hypo-Free Hyper-Minimizer* combine le respect des fortes contraintes d’un système de régulation de glycémie dès la conception, leurs preuves théoriques et la pratique clinique.

## 6.1 La loi de commande Hypo-Free Hyper-Minimizer

Les mêmes repas, les mêmes injections chaque jour fut une option pour le traitement du diabète de type 1. L'insulinothérapie fonctionnelle (§1.2.4) est une approche éducative qui permet au patient d'ajuster ses doses d'insulines grâce aux outils que sont le compensatoire (CF) et le Carbo-to-insulin ratio (CIR). Ces outils, estimés à partir d'un protocole clinique [2], servent à calculer la dose adéquate<sup>1</sup> en se basant sur la mesure de glycémie  $G$ , l'objectif glycémique  $G_{\text{ref}}$ , la quantité de glucides (CHO), et l'Insulin on Board (IOB). L'Assistant Bolus calcule alors :

$$\begin{aligned} U_{\text{Bol}} &= U_{\text{BG}} + U_{\text{Carb}} - \text{IOB} \\ U_{\text{Bol}} &= \frac{G - G_{\text{ref}}}{\text{CF}} + \frac{\text{CHO}}{\text{CIR}} - \text{IOB} \end{aligned} \quad (6.1)$$

L'injection (6.1) calculée par les Assitants bolus, qui sont utilisés dans la vie de tous les jours par les personnes atteintes de diabète de type 1, vient de la pratique clinique. Cette injection est exprimée en termes simples de besoins ( $U_{\text{BG}} + U_{\text{Carb}}$ ) moins ce qui est en stock (IOB). Cependant, la dose correcte d'insuline reste difficile à évaluer car :

- le CF peut varier durant la journée [30], en cas d'activité physique [25], de stress ou de maladie ;
- le CIR varie en fonction de la composition des repas [31] ;
- le nombre de glucides peut être mal estimé ;
- une estimation incorrecte de la DIA induit une erreur du calcul d'IOB et une injection qui ne correspondra pas aux besoins. L'hypoglycémie est la conséquence d'une DIA qui est sous-estimée tandis qu'une sur-estimation de la DIA provoquera des hyperglycémies.

L'Eq (6.1) est utilisée pour introduire la loi de commande *Hypo-Free Hyper-Minimizer* (HFHM). Elle est basée sur la formule du calcul du bolus de correction d'hyperglycémie, c'est à dire dans le cas particulier où  $U_{\text{Carb}} = 0$ .

$$U_{\text{Cor}} = U_{\text{BG}} - \text{IOB} \quad (6.2)$$

La loi de commande proposée est un débit de correction  $\tilde{u}_k(t)$  additionné au débit constant  $U_{\text{Bas}}$  :

$$u(t) = U_{\text{Bas}} + \tilde{u}_k(t) \quad (6.3)$$

Les quelques lignes qui suivent reprennent les développements présentés au Chapitre 4. En période de jeûne, les dynamiques de l'insuline et de la glycémie sont :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \theta_1 - \theta_2 x_2 \\ \dot{x}_2 = -\frac{1}{\theta_3} x_2 + \frac{1}{\theta_3} x_3 \\ \dot{x}_3 = -\frac{1}{\theta_3} x_3 + \frac{1}{\theta_3} u(t) \end{cases}$$

L'injection d'insuline  $u(t)$  étant la somme du débit basal<sup>2</sup>  $U_{\text{Bas}} = \frac{\theta_1}{\theta_2}$  et du débit de correction  $\tilde{u}_k(t)$ , on a :

$$\begin{cases} x_3(u) = x_3(U_{\text{Bas}}) + x_3(\tilde{u}_k) = \frac{\theta_1}{\theta_2} + \tilde{x}_3(t) \\ x_2(u) = x_2(U_{\text{Bas}}) + x_2(\tilde{u}_k) = \frac{\theta_1}{\theta_2} + \tilde{x}_2(t) \end{cases} \quad (6.4)$$

<sup>1</sup>c'est à dire la dose qui correspond aux besoins et permettant donc de ne pas être en hypoglycémie

<sup>2</sup>le débit basal est supposé correctement ajusté ; il est donc donné par l'Eq. (3.10).



L'équation (3.15) de la dynamique de la glycémie s'écrit :

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= \theta_1 - \theta_2 x_2 \\ \dot{x}_1 &= \theta_1 - \theta_2 \left( \frac{\theta_1}{\theta_2} + \tilde{x}_2 \right) \\ \dot{x}_1 &= -\theta_2 \tilde{x}_2\end{aligned}$$

On écrit alors :

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{\tilde{x}}_2(t) \\ \dot{\tilde{x}}_3(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ \tilde{x}_2(t) \\ \tilde{x}_3(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_3} \end{pmatrix} \tilde{u}_k(t)$$

Le débit de correction  $\tilde{u}_k(t)$  est la version dynamique du bolus de correction (6.2). Avec les Eqs. (3.11) et (3.24), on écrit :

$$\begin{aligned}\tilde{u}_k(t) &= k (U_{BG}(t) - IOB(t)), \\ \tilde{u}_k(t) &= k \left( \frac{\mathbf{G}(t) - \mathbf{G}_{ref}}{CF} - IOB \right), \\ \tilde{u}_k(t) &= k \left( \frac{x_1(t) - x_{1ref}}{\theta_2} - \theta_3 (\tilde{x}_2(t) + \tilde{x}_3(t)) \right) \\ \text{En définissant } \tilde{x}_1(t) &= x_1(t) - x_{1ref} \\ \tilde{u}_k(t) &= k \left( \frac{\tilde{x}_1(t)}{\theta_2} - \theta_3 \tilde{x}_2(t) - \theta_3 \tilde{x}_3(t) \right).\end{aligned}\tag{6.5}$$

Le retour d'état  $\tilde{u}_k(t)$  sera :

$$\begin{cases} \tilde{u}_k(t) = F_k \tilde{x}(t) \\ F_k = k \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta_2} & -\theta_3 & -\theta_3 \end{pmatrix} \end{cases}\tag{6.6}$$

Cela définit une famille de correcteurs HFHM, paramétrée par  $k$  [ $\text{min}^{-1}$ ] ( $k > 0$ ).

C'est donc la boucle fermée donnée par (6.7) dont les propriétés seront étudiées par la suite :

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}(t) = A \tilde{x}(t) + B \tilde{u}_k(t), \quad \tilde{x}(0) = \tilde{x}_0. \\ \tilde{u}_k(t) = F_k \tilde{x} \end{cases}\tag{6.7}$$

où

$$A = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} \end{pmatrix}, \quad \text{et} \quad B = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_3} \end{pmatrix}$$

Une particularité de cette famille de contrôleurs est que la quantité totale d'insuline injectée ne dépend pas du gain  $k$  et est égal au bolus de correction donné par (6.2), comme cela sera prouvé au §6.3.2 :

$$\int_0^\infty \tilde{u}_k(\tau) d\tau = \int_0^\infty \tilde{u}_1(\tau) d\tau = \tilde{u}_1(0) = \frac{\mathbf{G}(0) - \mathbf{G}_{ref}}{CF} - IOB(0) = U_{Cor}.\tag{6.8}$$

Le gain  $k$  permet d'étirer la durée sur laquelle la quantité totale d'insuline sera administrée et pourra être utilisé pour régler la robustesse de la boucle fermée (dans le langage des automaticiens) ou encore comme facteur de sécurité afin de se prémunir de l'inexactitude du modèle.



## 6.2 Propriétés de l'Hypo-Free Hyper-Minimizer

Cette section apporte les preuves rigoureuses de stabilité et positivité des trajectoires de la boucle fermée. Nous démontrons que le retour d'état génère une commande positive assurant ainsi la positivité de  $\tilde{x}_1$ , soit  $x_1(t) \geq x_{1,\text{ref}}$ . En termes cliniques, cette propriété garantit l'absence d'hypoglycémie. Cette contrainte existe dès la conception alors que pour les algorithmes PID utilisés pour la régulation de glycémie, une couche de sécurité supplémentaire coupe l'injection en cas de prévision d'hypoglycémie §6.1, et pour les algorithmes MPC c'est une fonction de pénalisation qui modulera la commande<sup>3</sup> §6.2.

La positivité des trajectoires de commande et de l'état *i.e.*  $\tilde{u}_k(t) \geq 0$  et  $\tilde{x}(t) \geq 0 \forall t \geq 0$ , est prouvée en utilisant la notion d'*ensemble positivement invariant*.

### 6.2.1 Préliminaires

Dans cette section nous réutiliserons les résultats sur les systèmes positifs tirés de [70] (déjà utilisés au §3.7.5) et introduisons ceux sur les ensembles positivement invariants tirés de [105]. Ils nous seront utiles pour l'analyse de positivité dans la suite de ce chapitre ainsi que pour le chapitre suivant.

**Définition 4.** Soit le système autonome  $\dot{x} = Ax$ ,  $x \in \mathbb{R}^n$ , et la trajectoire  $x(t, x_0)$ , où  $x_0$  est la condition initiale, l'ensemble  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  est positivement invariant si  $\forall x_0 \in \Omega \implies x(t, x_0) \in \Omega \forall t \geq 0$ .

**Notation 1.** Soit  $M \in \mathbb{R}^{r \times n}$ , alors  $\Omega(M)$  définit le polyèdre

$$\Omega(M) = \{x \in \mathbb{R}^n \mid Mx \geq 0\}.$$

**Théorème 2.** [105] Le polyèdre  $\Omega(M)$  est un ensemble positivement invariant (PIS) au sens de la Définition 4 si et seulement si il existe une matrice Metzler  $H \in \mathbb{R}^{r \times r}$  telle que :

$$MA - HM = 0. \quad (6.9)$$

**Corollaire 1.** (au Théorème 1 [70]) Un système autonome  $\dot{x} = Ax$  avec  $y = Cx$  est intérieurement positif si et seulement si  $C \in \mathbb{R}_+^{p \times n}$  et  $A$  est Metzler.

### 6.2.2 Positivité de l'état et de la commande

Avec (6.7) et (6.6), la boucle fermée est :

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{x}}(t) &= (A + BF_k)\tilde{x}(t) = \tilde{A}\tilde{x}(t), \\ \dot{\tilde{x}}(t) &= \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} \\ \frac{k}{\theta_2\theta_3} & -k & -k - \frac{1}{\theta_3} \end{pmatrix} \tilde{x}(t), \\ y(t) &= x_1(t) \end{aligned} \quad (6.10)$$

Les valeurs propres de  $\tilde{A}$  sont  $\lambda_1 = \lambda_2 = -\frac{1}{\theta_3}$  et  $\lambda_3 = -k$ . Aussi le système est stable pour tout  $k > 0$ .

On remarque que  $\tilde{A}$  n'est pas Metzler. En vertu du Corollaire 1, le système n'est pas intérieurement positif, c'est à dire qu'il existe des conditions initiales telles que les trajectoires passent par, ou conduisent à des états négatifs.

Le retour d'état assure la positivité de trajectoire et de la commande si  $\tilde{x}(t) \geq 0$  et  $\tilde{u}_k(t) = F_k \tilde{x}(t) \geq 0$ .

<sup>3</sup>une contrainte sur la glycémie peut rendre le calcul d'optimisation insoluble.

**Théorème 3.** Soient  $\Omega_1 = \{\tilde{x} \in \mathbb{R}^3 | \tilde{x} \geq 0\}$ , et  $\Omega_2 = \left\{ \tilde{x} \in \mathbb{R}^3 | k \left( \frac{1}{\theta_2} \tilde{x}_1 - \theta_3 (\tilde{x}_2 + \tilde{x}_3) \right) \geq 0 \right\}$ . Le plus grand sous-ensemble polyédral positivement invariant pour le système (6.10) est :

$$\Omega = \Omega_1 \cap \Omega_2.$$

*Démonstration.* Considérons

$$M = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ \frac{k}{\theta_2} & -k\theta_3 & -k\theta_3 \end{pmatrix}.$$

$\Omega(M)$  définit les contraintes de positivité recherchées. Il s'agit donc de trouver le plus grand sous-ensemble positivement invariant dans  $\Omega(M)$ . En utilisant le Théorème 2, on montre simplement que l'ensemble entier  $\Omega(M)$  est un PIS grâce à la matrice  $H$  :

$$H = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\theta_3} & 0 & \theta_2 & \frac{\theta_2}{k\theta_3} \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} \\ 0 & 0 & 0 & -k \end{pmatrix}.$$

□

En pratique, toute trajectoire initialisée dans le polyèdre  $\Omega(M)$  est assurée d'y rester. La positivité de la sortie ( $\tilde{x}_1 \geq 0$  i.e.  $x_1 \geq x_{1\text{ref}}, \forall t \geq 0$ ) exclut du point de vue clinique les épisodes d'hypoglycémie. De plus, la positivité de la commande, qui est une contrainte structurelle de l'injection d'insuline, est respectée.

Pour initialiser la trajectoire dans le polyèdre, il faut respecter les contraintes suivantes :

$$\begin{cases} \tilde{x}_1(0) \geq 0 \\ \tilde{x}_{2,3}(0) \geq 0 \\ \tilde{u}_k(0) \geq 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} G(0) \geq G_{\text{ref}} \\ \exists \tau < 0 | \forall t \geq \tau, u(t) \geq U_{\text{Bas}} \\ G(0) - G_{\text{ref}} \geq \text{ISF} \times \text{IOB}(0) \end{cases}$$

La positivité des états initiaux de  $\tilde{x}_2$  et  $\tilde{x}_3$  revient à ce que l'injection  $u$  soit supérieure ou égale au débit basal depuis "suffisamment longtemps". La positivité de la commande initiale revient à dire qu'au moment de fermer la boucle on est assuré que l'Insulin on Board, quantité totale d'insuline déjà présente dans l'organisme, ne fera pas chuter la glycémie en deçà de la référence. A ces conditions, au moment de fermer la boucle, la trajectoire est initialisée dans le polyèdre et est assurée d'y rester.

### 6.2.3 Constance de la quantité injectée

**Proposition 6.** La quantité totale d'insuline injectée par la commande (6.6) ne dépend pas du paramètre de dilatation  $k$ .

*Démonstration.* On transforme le système (6.10) dans sa forme de Jordan,

$$\dot{z}(t) = P^{-1} \tilde{A} P z(t) = J z(t), \quad (6.11)$$

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\theta_3} & 1 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 & -k \end{pmatrix}. \quad (6.12)$$

Remarquez que dans les nouvelles coordonnées, l'octant positif  $\mathbb{R}_+^3$  est positivement invariant car la matrice  $J$  est Metzler. On calcule les trajectoires de l'état  $z(t)$  en utilisant la décomposition selon les modes propres généralisés [106] :

$$\begin{cases} z_1(t) = z_1(0)e^{-\frac{t}{\theta_3}} + z_2(0)te^{-\frac{t}{\theta_3}} \\ z_2(t) = z_2(0)e^{-\frac{t}{\theta_3}} \\ z_3(t) = z_3(0)e^{-kt} \end{cases}$$

Une matrice de passage  $P$  telle que  $\tilde{x} = Pz$ , est :

$$P = \begin{pmatrix} \theta_2\theta_3 & \theta_2\theta_3^2 & 1 \\ 1 & 0 & \frac{k}{\theta_2} \\ 0 & \theta_3 & \frac{k(1-k\theta_3)}{\theta_2} \end{pmatrix}. \quad (6.13)$$

On calcule donc les trajectoires de l'état  $\tilde{x}(t)$  à partir des trajectoires de  $z(t)$

$$\begin{cases} \tilde{x}_1(t) = \theta_2\theta_3 z_1(t) + \theta_2\theta_3^2 z_2(t) + z_3(t) \\ \tilde{x}_2(t) = z_1(t) + \frac{k}{\theta_2} z_3(t) \\ \tilde{x}_3(t) = \theta_3 z_2(t) + \frac{k(1-k\theta_3)}{\theta_2} z_3(t) \end{cases} \quad (6.14)$$

et la commande (6.6) se calcule avec (6.14) comme :

$$\begin{aligned} \tilde{u}_k(t) &= k \left( \frac{\tilde{x}_1(t)}{\theta_2} - \theta_3 \tilde{x}_2(t) - \theta_3 \tilde{x}_3(t) \right) \\ \tilde{u}_k(t) &= \frac{k(1-k\theta_3)^2}{\theta_2} z_3(t) \\ \tilde{u}_k(t) &= z_3(0) \frac{k(1-k\theta_3)^2}{\theta_2} e^{-kt} \end{aligned} \quad (6.15)$$

En intégrant (6.15) on obtient :

$$\int_0^\infty \tilde{u}_k(\tau) d\tau = -z_3(0) \frac{(1-k\theta_3)^2}{\theta_2} e^{-kt} \Big|_0^\infty = z_3(0) \frac{(1-k\theta_3)^2}{\theta_2} \quad (6.16)$$

La matrice  $P^{-1}$  telle que  $z = P^{-1}\tilde{x}$  est :

$$P^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{k}{\theta_2(1-k\theta_3)^2} & \frac{1-k\theta_3+k^2\theta_3^2}{(1-k\theta_3)^2} & \frac{k\theta_3}{(1-k\theta_3)^2} \\ -\frac{k}{\theta_2\theta_3(1-k\theta_3)} & \frac{k}{1-k\theta_3} & \frac{1}{\theta_3(1-k\theta_3)} \\ \frac{1}{(1-k\theta_3)^2} & -\frac{\theta_2\theta_3}{(1-k\theta_3)^2} & -\frac{\theta_2\theta_3}{(1-k\theta_3)^2} \end{pmatrix}. \quad (6.17)$$

On exprime donc  $z_3(0)$  à l'aide de (6.17) comme

$$z_3(0) = \frac{1}{(1 - k\theta_3)^2} (\tilde{x}_1(0) - \theta_2\theta_3\tilde{x}_2(0) - \theta_2\theta_3\tilde{x}_3(0)) \quad (6.18)$$

D'où l'expression de la quantité totale d'insuline injectée :

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \tilde{u}_k(\tau) d\tau &= z_3(0) \frac{(1 - k\theta_3)^2}{\theta_2} \\ \int_0^\infty \tilde{u}_k(\tau) d\tau &= \frac{\tilde{x}_1(0)}{\theta_2} - \theta_3\tilde{x}_2(0) - \theta_3\tilde{x}_3(0) = \tilde{u}_1(0) \\ \int_0^\infty \tilde{u}_k(\tau) d\tau &= \frac{G(0) - G_{\text{ref}}}{CF} - \text{IOB}(0) = U_{\text{BG}}(0) - \text{IOB}(0) = U_{\text{Cor}} \end{aligned} \quad (6.19)$$

□

Enfin, on peut donner à partir de (6.15) et (6.18), l'expression de la commande :

$$\begin{aligned} \tilde{u}_k(t) &= z_3(0) \frac{k(1 - k\theta_3)^2}{\theta_2} e^{-kt} \\ \tilde{u}_k(t) &= k \left( \frac{\tilde{x}_1(0)}{\theta_2} - \theta_3\tilde{x}_2(0) - \theta_3\tilde{x}_3(0) \right) e^{-kt} \\ \tilde{u}_k(t) &= k U_{\text{Cor}} e^{-kt} \end{aligned} \quad (6.20)$$

Comme la commande (6.20) est une fonction exponentielle dépendant de  $k$ , ce facteur permet de dilater la trajectoire tout en assurant que la quantité totale injectée restera constante pour tout  $k > 0$ . En réglant  $k$  à  $\infty$ , le bolus sera injecté instantanément (la commande  $\tilde{u}_k$  deviendra un Dirac) tandis que lorsque  $k$  tend vers 0 le bolus sera injecté en un temps infini. La Figure 6.1 illustre le cas nominal de la boucle fermée (6.10). Les paramètres  $\theta_j$  sont ceux du patient virtuel du §4.2.4.

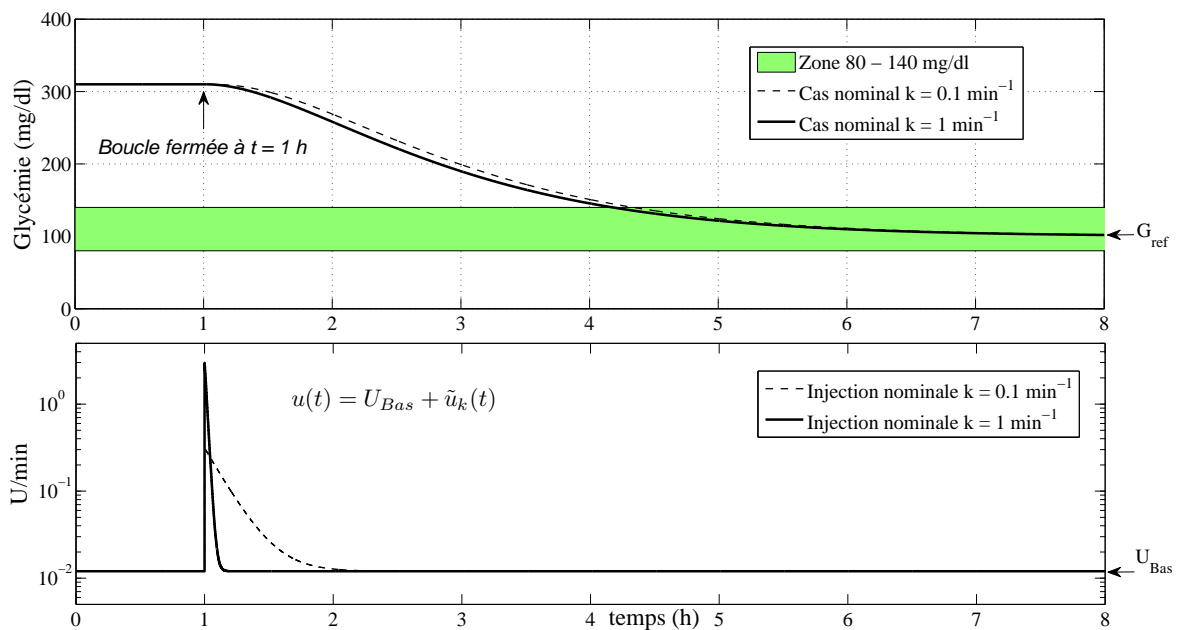


FIGURE 6.1 – Simulation de la boucle fermée  $\dot{x} = \tilde{A}x$

## 6.3 Mise en œuvre

La loi de commande HFHM est individualisée avec les outils IF ( $\theta_2 = \text{CF}$ ,  $\theta_3 \simeq \text{DIA}/12.5$ ) du patient. Il reste le gain  $k$  à ajuster. Sur le patient nominal (correspondant au modèle), ce gain permet de délivrer le bolus de correction plus ou moins rapidement (c.f. Figure 6.1). Pour le patient réel (différent par nature du modèle), le gain  $k$  sert également à régler la robustesse de la loi de commande et définit les marges de sécurité<sup>4</sup>. Nous proposons ici une méthodologie de réglage du gain  $k$ .

### 6.3.1 Procédure de réglage du gain $k$

Dans le cas nominal, le transfert de boucle  $L$  est donné par  $L(s) = -F_k(sI - A)^{-1}B$  [106]. Soit avec (6.7) et (6.6) :

$$L = \frac{k}{s} \quad (6.21)$$

Dans le cas non nominal, le retour d'état est :

$$\hat{F}_k = k \begin{pmatrix} \frac{1}{\hat{\theta}_2} & -\hat{\theta}_3 & -\hat{\theta}_3 \end{pmatrix}$$

où  $\hat{\theta}_2$  et  $\hat{\theta}_3$  sont les valeurs des paramètres estimées d'après un holter glycémique grâce à l'identification décrite au §4.2.4 (c.f. Figure 4.3). Le transfert de boucle  $\hat{L}$  est alors donné par :

$$\hat{L} = -\hat{F}_k(sI - A)^{-1}B$$

On obtient :

$$\hat{L} = k \frac{\theta_2 + 2\hat{\theta}_2\hat{\theta}_3 s + \hat{\theta}_2\hat{\theta}_3\theta_3 s^2}{s\hat{\theta}_2(1 + s\theta_3)^2} \quad (6.22)$$

où  $\theta_2$  et  $\theta_3$  sont les valeurs réelles des paramètres du patient.

*Remarque :* c'est lorsque  $\hat{\theta}_2$  et  $\hat{\theta}_3$  sont sous-estimés que la commande risque de conduire à l'hypoglycémie. Pour exemple, soient  $\theta_2 = 70$  mg/dl le compensatoire du patient et  $\hat{\theta}_2 = 35$  mg/dl sa valeur estimée. Dans ces conditions, le calcul du bolus compensatoire  $U_{\text{BG}}$  (1.1) serait le double de la dose nécessaire. De même, si la durée d'action de l'insuline (liée au paramètre  $\theta_3$ ) est sous-estimée, l'IOB à l'instant du bolus de correction (6.2) sera sous-estimé. Dans ce cas plusieurs unités d'insuline encore actives ne seront pas comptabilisées et provoqueront à terme une chute de glycémie.

*Rappels :*

Si  $L$  est le transfert de boucle, la boucle fermée peut s'écrire à l'aide de la sensibilité complémentaire  $T$ , de la sensibilité  $S$ , de la consigne  $Y_c$ , de la perturbation  $Z$  agissant en sortie et des conditions initiales  $y(0)$  par

$$Y(s) = T(s) Y_c(s) + S(s) Z(s) + S(s) y(0)$$

où  $T$  et  $S$  s'écrivent :

$$T = \frac{L}{1 + L} \quad \text{et} \quad S = \frac{1}{1 + L}$$

$T(s)$  détermine les performances en asservissement tandis que les performances en régulation dépendront de  $S(s)$ .

<sup>4</sup>pour faire face aux incertitudes de modélisation, aux bruits de mesure...

Le gain  $k$  est réglé pour assurer des performances et des marges convenables en régulation dans le cas où les paramètres  $\theta_2$  et  $\theta_3$  seraient tous deux sous-estimés (la remarque précédente a expliqué pourquoi cette situation était la plus critique).

L'identification donne  $\theta^* = \hat{\theta} \pm \Delta_\theta$  (c.f. §4.2.4). Avec l'incertitude  $\Delta_\theta$  on détermine les valeurs supérieures  $\bar{\theta}_2$  et  $\bar{\theta}_3$  de  $\hat{\theta}_2$  et  $\hat{\theta}_3$ . Le transfert de boucle  $\hat{L}$  (6.22) est construit en remplaçant<sup>5</sup>  $\theta$  par  $\bar{\theta}$ .

Exemple :

$$\begin{cases} \theta_2^* = 72 \pm 15 \\ \theta_3^* = 60 \pm 10 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \bar{\theta}_2 = 87 \text{ et } \hat{\theta}_2 = 72 \\ \bar{\theta}_3 = 70 \text{ et } \hat{\theta}_3 = 60 \end{cases}$$

On précise maintenant ce que l'on entend par "des performances et des marges convenables". Notre problème étant la régulation, on va définir, pour  $\hat{S}$ , une sensibilité cible  $\hat{S}_{\text{cible}}$  avec les marges désirées. Remarquez qu'avec la relation  $T + S = 1$  cela revient à définir, pour  $\hat{T}$ , une sensibilité complémentaire cible  $\hat{T}_{\text{cible}}$ .

On choisit comme sensibilité complémentaire cible le transfert du second ordre de gain statique unité, et d'amortissement  $\zeta = 0.7$ . Cette fonction de transfert minimise, pour  $\omega_n$  donné, le temps de réponse à 5% grâce à un unique dépassement dont la valeur est inférieure à 5% de la consigne. Exprimé sous sa forme canonique on a :

$$\hat{T}_{\text{cible}}(s) = \frac{1}{1 + 2\zeta \frac{s}{\omega_n} + \frac{s^2}{\omega_n^2}}$$

où  $\omega_n$  est lié à la rapidité du système.

La sensibilité cible sera alors :

$$\begin{aligned} \hat{S}_{\text{cible}}(s) &= 1 - \hat{T}_{\text{cible}}(s) \\ \hat{S}_{\text{cible}}(s) &= \frac{2\zeta \frac{s}{\omega_n} + \frac{s^2}{\omega_n^2}}{1 + 2\zeta \frac{s}{\omega_n} + \frac{s^2}{\omega_n^2}} \end{aligned}$$

En régulation, pour  $\omega_n$  donné, avec  $\zeta = 0.7$ , le dépassement vaut 5% de la condition initiale  $y(0)$  et le temps au bout duquel la sortie est dans une bande de 5% de la condition initiale autour de 0 est minimal.

Pour que le  $\hat{T}_{\text{cible}}$  et  $\hat{S}_{\text{cible}}$  aient la forme souhaitée, il faut que le transfert de boucle  $\hat{L}_{\text{cible}}$  soit :

$$\hat{L}_{\text{cible}} = \frac{1}{\frac{s}{\omega_n} \left( 2\zeta + \frac{s}{\omega_n} \right)} \quad (6.23)$$

Ce transfert de boucle confère à la boucle fermée de très bonnes marges (*marge de phase* de 65 degrés) en plus de l'allure attendue de sa réponse temporelle. La figure 6.3.1 représente le lieu du transfert de boucle (6.23) dans le plan de Black ainsi que la réponse à une condition initiale donné par  $\hat{S}_{\text{cible}} = \frac{1}{1 + \hat{L}_{\text{cible}}}$ .

Pour que la boucle fermée  $A + B\hat{F}_k$  ait le comportement donné par  $\hat{S}_{\text{cible}}$  en régulation, on propose d'ajuster le gain  $k$  afin que le transfert de boucle  $\hat{L}$  (6.22) tangente celui de  $\hat{L}_{\text{cible}}$  (6.23) dans le domaine des basses fréquences comme illustré sur la Figure 6.3. Il faut bien noter que  $\hat{L}_{\text{cible}}$  est tracé pour une valeur quelconque de  $\omega_n$ . Lorsque  $\hat{L}$  tangente  $\hat{L}_{\text{cible}}$ , cela confère simplement à la boucle fermée  $A + B\hat{F}_k$  ses propriétés de stabilité mais pas de rapidité.

<sup>5</sup>La valeur réelle des paramètres du patient est inconnue.

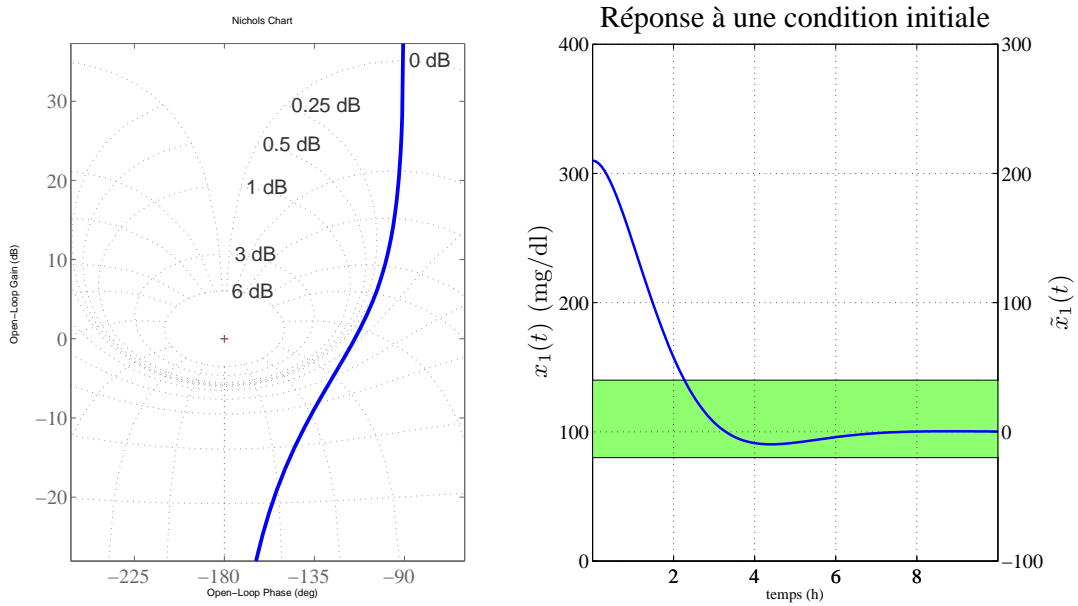


FIGURE 6.2 – Lieu de L dans le plan de Black - Réponse à une condition initiale

En effet, on gardera à l’esprit que dans le cas nominal, les pôles de  $\tilde{A}$  sont  $\lambda_1 = \lambda_2 = -\frac{1}{\theta_3}$  et  $\lambda_3 = -k$ . Les pôles du sous-système insulinémie ne sont pas changés et on n’accélère pas le système : on passe d’un système critique stable (un pôle à 0 en BO) à un système stable (pôle à  $-k$  en BF) ; c’est ce qui assure la positivité de la commande et de l’état.

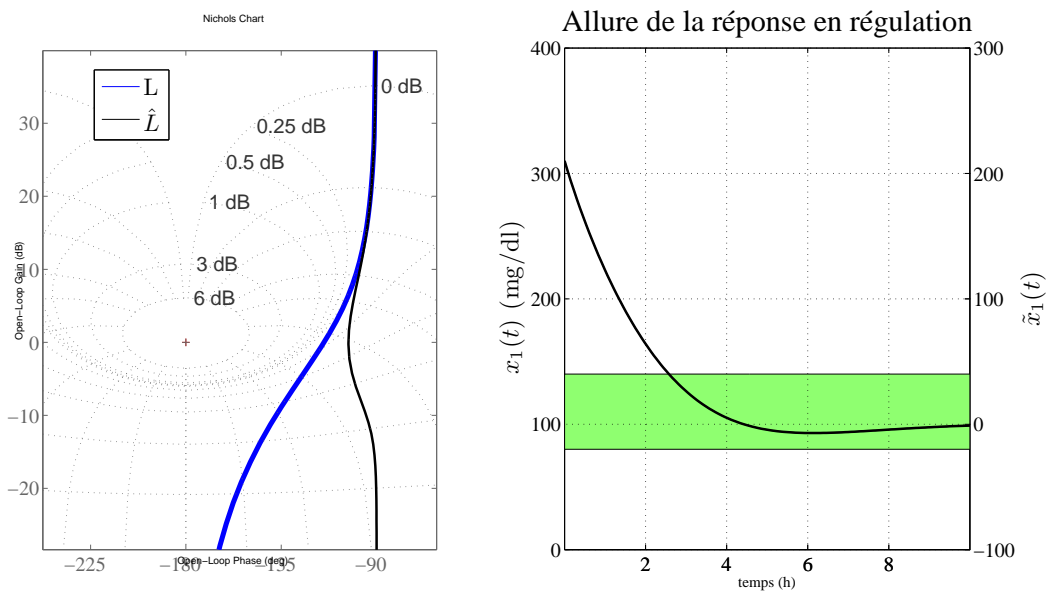


FIGURE 6.3 –  $L$  and  $\hat{L}$  pour  $\theta_2 = 87$  et  $\hat{\theta}_2 = 72$ ,  $\theta_3 = 70$  et  $\hat{\theta}_3 = 60$  et  $k = 0.01$

### 6.3.2 Simulations

Les simulations suivantes illustrent les performances en régulation en phase de jeûne glucidique. Le modèle simulé tient compte de la production endogène de glucose  $\theta_1$  :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \theta_1 - \theta_2 x_2 \\ \dot{x}_2 = -\frac{1}{\theta_3} x_2 + \frac{1}{\theta_3} x_3 \\ \dot{x}_3 = -\frac{1}{\theta_3} x_3 + \frac{1}{\theta_3} u(t) \end{cases}$$

Le patient simulé est le patient virtuel du §4.2.4. On rappelle :

$$\begin{cases} \theta_1 = 0.86 \text{ mg/dl/min} \\ \theta_2 = 70 \text{ mg/dl/U} \\ \theta_3 = 62 \text{ min} \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \text{Basal} = 0.73 \text{ U/h} = 0.012 \text{ U/min} \\ \text{CF} = 70 \text{ mg/dl/U} \\ \text{DIA} = 4 \text{ h } 55 \text{ min} \end{cases}$$

La référence  $G_{\text{ref}} = x_{1,\text{ref}}$  est fixée à 100 mg/dl. La boucle est fermée à  $t = 1\text{h}$ .

On teste le réglage de la loi de commande dans différentes situations :

- en correction d'hyperglycémie avec un paramétrage du régulateur utilisant les résultats de deux identifications déjà réalisées au §4.2.4 et dont les estimations étaient les plus écartés des valeurs réelles (cas 1 et 2) ;
- dans le cas nominal en rejet de perturbation lors d'un phénomène d'effet de l'aube (cas 3).

Les cas 1, 2 et 3 illustrent les performances du retour d'état donné par :

$$u(t) = \frac{\hat{\theta}_1}{\hat{\theta}_2} + k \left( \frac{x_1 - x_{1,\text{ref}}}{\hat{\theta}_2} - \hat{\theta}_3 \left( x_2 - \frac{\hat{\theta}_1}{\hat{\theta}_2} \right) - \hat{\theta}_3 \left( x_3 - \frac{\hat{\theta}_1}{\hat{\theta}_2} \right) \right)$$

- avec le simulateur UVA/Padova (cas non nominal §2.4.1), en correction d'hyperglycémie, avec comme seule mesure la glycémie donnée par un capteur CGM (cas 4).

Dans ce dernier cas, l'état est reconstruit à l'aide d'un observateur de Luenberger. La loi de commande est alors :

$$u(t) = \frac{\hat{\theta}_1}{\hat{\theta}_2} + k \left( \frac{\hat{x}_1}{\hat{\theta}_2} - \hat{\theta}_3 \hat{x}_2 - \hat{\theta}_3 \hat{x}_3 \right)$$



## Cas 1 :

On utilise le troisième jeu de paramètres du tableau 4.3 :

$$\begin{cases} \text{Basal} = 0.72 \pm 0.02 \text{ U/h} \\ \text{CF} = 58 \pm 4 \text{ mg/dl/U} \\ \text{DIA} = 5 \text{ h } 40 \text{ min} \pm 40 \text{ min} \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \theta_2^* = 58 \pm 4 \\ \theta_3^* = 70 \pm 10 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \hat{\theta}_2 = 58 \text{ et } \bar{\theta}_2 = 62 \\ \hat{\theta}_3 = 70 \text{ et } \bar{\theta}_3 = 80 \end{cases}$$

La procédure de réglage décrite au §6.3.1 conduit à choisir un gain  $k = 0.2 \text{ min}^{-1}$ . Le régulateur sera individualisé avec les valeurs  $\text{CF} = \hat{\theta}_2 = 58 \text{ mg/dl/U}$  (qui présente un écart de 17 % à la valeur réelle),  $\hat{\theta}_3 = 70 \text{ min}$  (qui présente un écart de 13 % à la valeur réelle) et le débit de base sera égal au Basal estimé soit  $0.72 \text{ U/h}$  (qui présente un écart de 1.4 % à la valeur réelle).

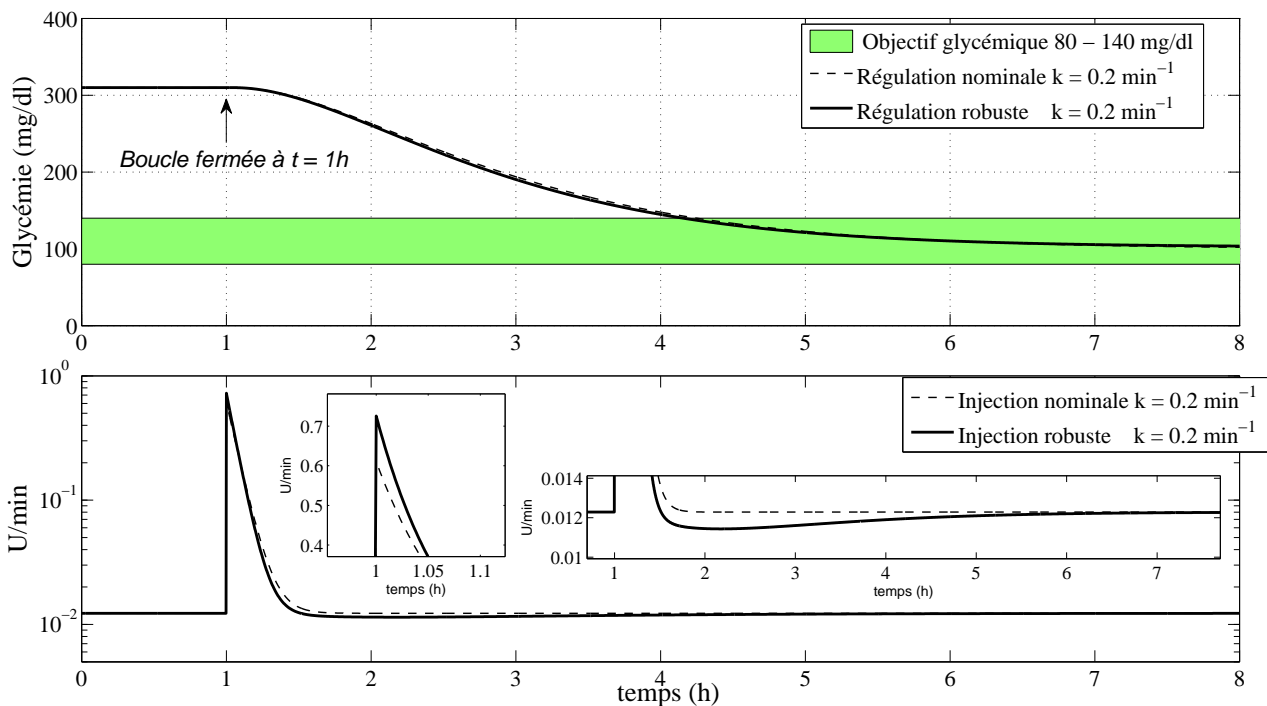


FIGURE 6.4 – Robustesse du régulateur HFHM en correction d'hyperglycémie (cas n°1) - retour d'état

La glycémie initiale est à l'équilibre à  $310 \text{ mg/dl}$ . On observe sur la Figure 6.4 qu'un CF sous-estimé produit, dans les premiers instants, une injection plus forte que dans le cas nominal. Ce surdosage conduit par la suite à retrancher du débit basal une quantité d'insuline qui reste modeste (la valeur la plus faible du débit est de  $0.0115 \text{ U/min}$  lorsque le débit basal est  $0.012 \text{ U/min}$ ). Le débit constant  $\hat{U}_{\text{Bas}} = \frac{\hat{\theta}_1}{\hat{\theta}_2}$  du régulateur étant différent du débit basal propre au patient, la glycémie à l'équilibre ne sera pas égale à la référence<sup>6</sup> ( $G_{\infty} = 103.6 \text{ mg/dl}$ ). Cependant cette valeur est bien au centre de l'objectif glycémique en période de jeûne défini par l'intervalle  $[80; 140 \text{ mg/dl}]$ .

<sup>6</sup>Il faut bien comprendre que s'il est vrai qu'il existe un écart statique sur la glycémie, le débit  $u(t)$  délivré à l'équilibre sera quant à lui bien égal au débit basal propre au patient, condition *sine qua non* pour maintenir la glycémie à l'équilibre !

## Cas 2 :

On utilise le quatrième jeu de paramètres du tableau 4.3 :

$$\begin{cases} \text{Basal} = 0.65 \pm 0.01 \text{ U/h} \\ \text{CF} = 73 \pm 5 \text{ mg/dl/U} \\ \text{DIA} = 3 \text{ h } 40 \text{ min} \pm 20 \text{ min} \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \theta_2^* = 73 \pm 4 \\ \theta_3^* = 45 \pm 5 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \hat{\theta}_2 = 73 \text{ et } \bar{\theta}_2 = 77 \\ \hat{\theta}_3 = 45 \text{ et } \bar{\theta}_3 = 50 \end{cases}$$

La procédure de réglage décrite au §6.3.1 conduit à choisir un gain  $k = 0.3 \text{ min}^{-1}$ . Le régulateur sera individualisé avec les valeurs  $\text{CF} = \hat{\theta}_2 = 73 \text{ mg/dl/U}$  (qui présente un écart de 4 % à la valeur réelle),  $\hat{\theta}_3 = 45 \text{ min}$  (qui présente un écart de 27 % à la valeur réelle) et le débit de base sera égal au Basal estimé soit  $0.65 \text{ U/h}$  (qui présente un écart de 11 % à la valeur réelle).

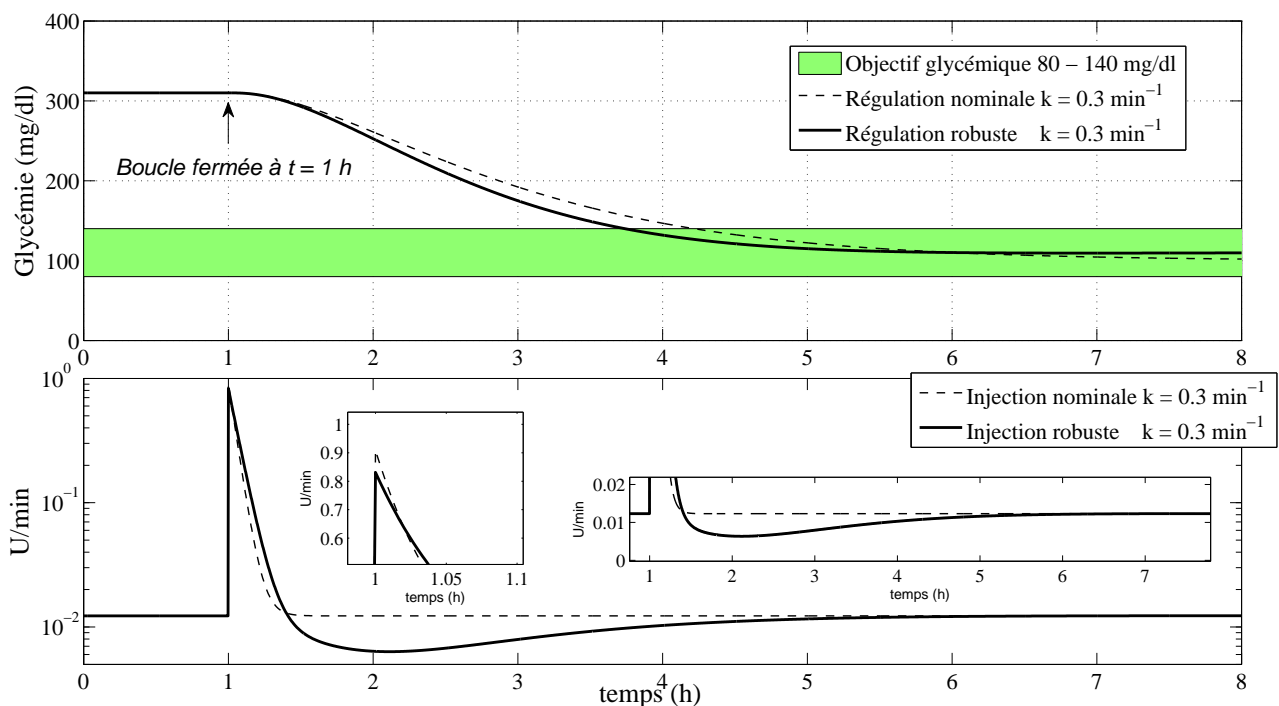


FIGURE 6.5 – Robustesse du régulateur HFHM en correction d'hyperglycémie (cas n°2) - retour d'état

La glycémie initiale est à l'équilibre à  $310 \text{ mg/dl}$ . Sur la Figure 6.5 on voit que la surestimation de CF conduit à un sous-dosage par rapport à la boucle nominale dans les premiers instants. Ensuite, une sous-estimation de la durée d'action de l'insuline conduit, comme annoncé dans la remarque du §6.3.1, à un surdosage en insuline. Par conséquent, les unités injectées en trop seront par la suite retranchées du débit basal. Au plus faible, le débit basal vaut  $0.06 \text{ U/min}$  ( $0.36 \text{ U/h}$ ) soit la moitié du débit propre au patient. Cette valeur reste bien supérieure au débit minimum de pompe, de l'ordre de  $0.05 \text{ U/h}$  (§1.2.1), et donc d'une quelconque saturation de l'actionneur. Ayant sous-estimé la DIA, la commande ramène la glycémie dans la zone d'euglycémie plus rapidement que dans le cas nominal. Cependant la glycémie reste toujours supérieure à la référence. Comme précédemment, mais de manière plus marquée, comme le débit constant  $\frac{\hat{\theta}_1}{\hat{\theta}_2}$  est différent du débit basal propre au patient, la glycémie à l'équilibre ne sera pas égale à la référence : elle termine à  $110 \text{ mg/dl}$ . Comme précédemment, à l'équilibre, l'injection  $u(t)$  est égale au débit basal propre au patient.

**Cas 3 :**

Le phénomène de l'aube est caractérisé par une augmentation de la glycémie durant la nuit sous l'effet d'hormones [29]. L'effet de l'aube a été simulé par l'ajout d'une perturbation, agissant entre 02 :00 et 06 :00, comme une rampe de pente 25 mg/dl/h sur la sortie.

A 00 :00, la glycémie est à l'équilibre à la valeur de 100 mg/dl.

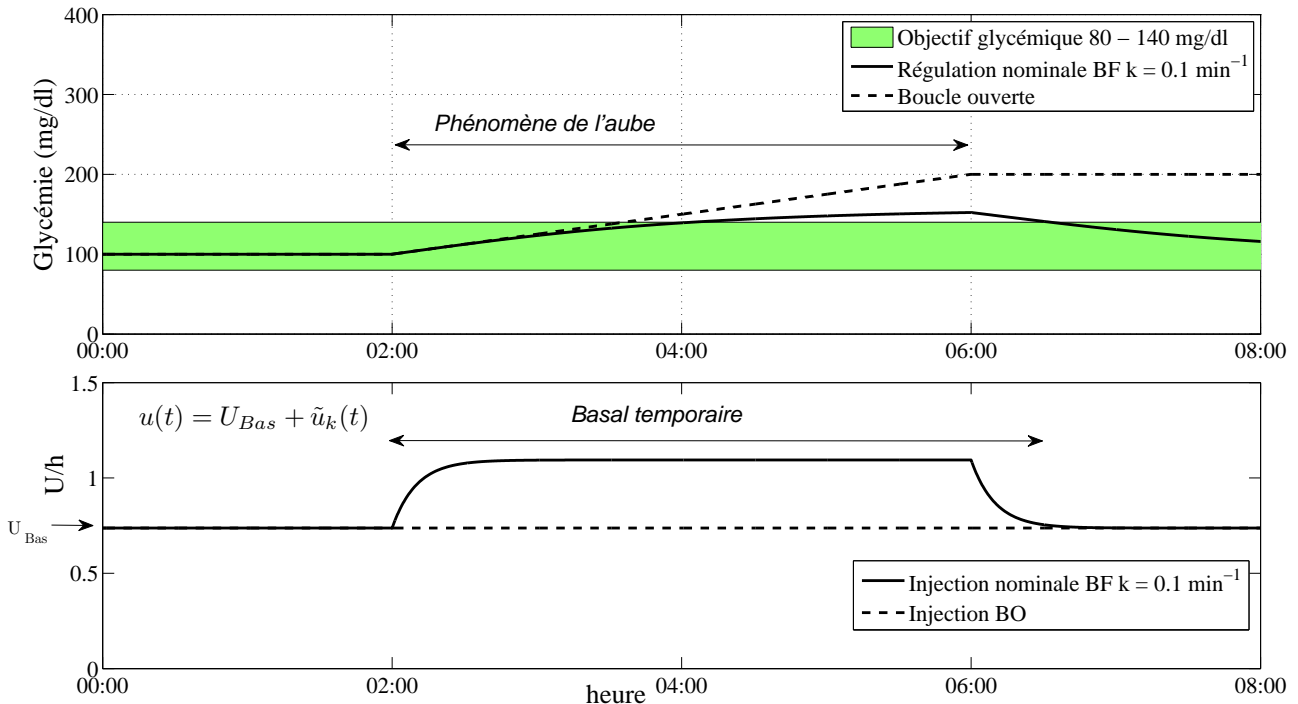


FIGURE 6.6 – Régulateur HFHM en rejet de perturbation : effet de l'aube - retour d'état

En boucle ouverte, si le basal est maintenu constant, la glycémie au réveil (08 :00) sera de 200 mg/dl. Afin d'éviter d'être en hyperglycémie dès le matin, il est courant d'utiliser un basal temporaire durant la nuit (§1.2.4). Le régulateur HFHM a la particularité de générer automatiquement ce basal temporaire. L'effet de la perturbation est contenu (la valeur maximale de la glycémie est de 150 mg/dl à 06 :00) et la glycémie au réveil se trouve dans l'objectif glycémique.

L'Eq. (6.21) montre qu'une perturbation agissant comme un échelon sur la sortie (*e.g.* une hyperglycémie) sera rejetée mais qu'une erreur permanente existera pour une perturbation de type rampe. On montre que si la perturbation agit comme une rampe de pente  $p$ , l'erreur sera de :

$$\epsilon_{\infty} = p \left( 2\theta_3 + \frac{1}{k} \right) \quad (6.24)$$

Dans notre cas la pente est  $p = 25/60$  mg/dl/ min,  $\theta_3 = 62$  min et  $k = 0.1$  min<sup>-1</sup>. L'erreur constante serait de 56 mg/dl en cas d'effet de l'aube prolongé ce qui conduirait à une glycémie de 156 mg/dl au réveil<sup>7</sup>.

<sup>7</sup>Ici le phénomène s'arrête un peu avant la fin du régime transitoire d'où la valeur maximale de glycémie à 150 mg/dl.

**Cas 4 :**

Le régulateur est finalement testé sur le simulateur UVA/Padova. Ce simulateur a été accepté en 2009 comme plateforme pour les tests précliniques par la Food and Drug Administration [49]. Le modèle utilisé dans ce simulateur a été présenté succinctement au §2.4 et correspond à une simulation de la loi de commande dans un cas non-nominal. Seule la glycémie est mesurée à l'aide d'un capteur CGM qui introduit un échantillonnage de 5 minutes, un bruit et un retard [72]. L'état est estimé par observateur de Luenberger. La glycémie initiale est de 280 mg/dl sous débit basal. La boucle est fermée à  $t = 00 :05$  et la référence est fixée à 120 mg/dl.

Pour chaque patient virtuel, le gain  $k$  est déterminé après avoir identifié les paramètres du modèle (4.9) d'après un holter glycémique simulé sur un scénario classique. Dans la simulation de la boucle fermée, l'infusion  $\tilde{u}_k(t)$  calculée à chaque nouvel échantillon de mesure est maintenue constante pendant la période d'échantillonnage par un bloqueur d'ordre zéro. On adapte le gain  $k$  pour le régulateur continu à un gain  $k_d$  pour le régulateur discret en écrivant qu'au bout d'une période d'échantillonnage  $T_s$ , la quantité d'insuline injectée par les régulateurs continu et discret doit être la même, soit :

$$\begin{aligned} k_d \tilde{u}_1(0) \times T_s &= \int_0^{T_s} k \tilde{u}_1(0) e^{-kt} dt \\ k_d T_s &= 1 - e^{-kT_s} \\ k_d &= \frac{1 - e^{-kT_s}}{T_s} \end{aligned} \quad (6.25)$$

La Figure 6.7 présente les résultats pour les 10 adultes du simulateur, avec 10 réalisations du bruit pour chaque adulte.

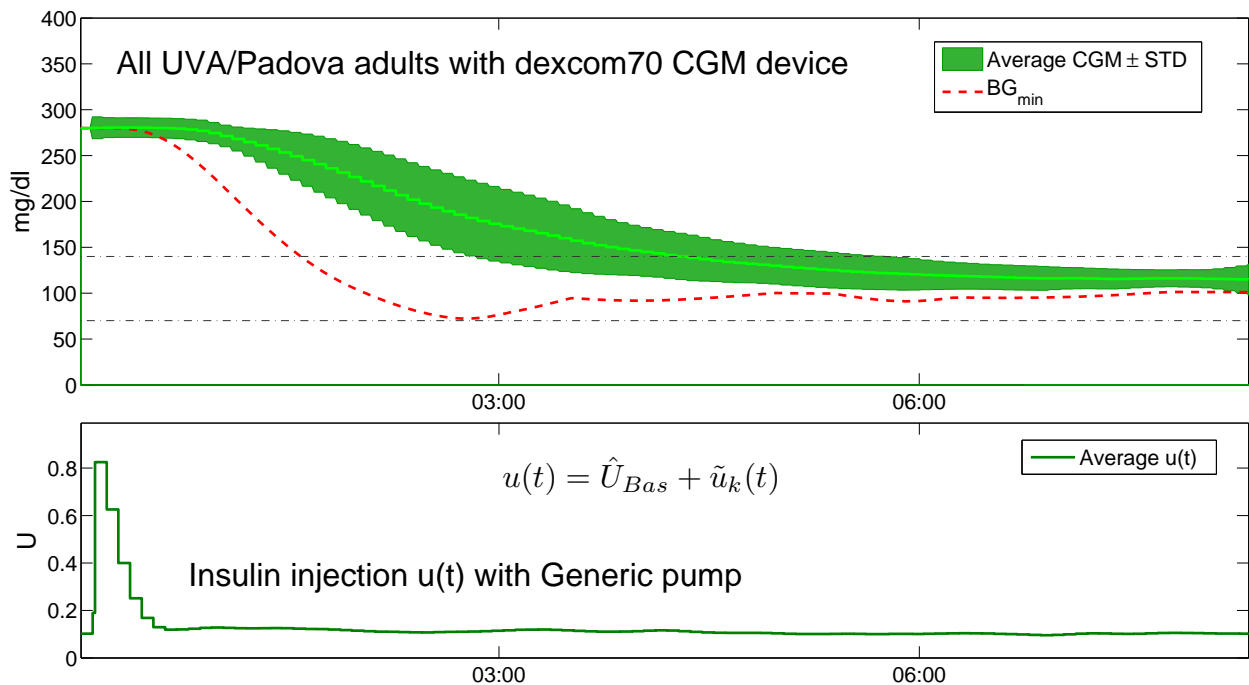


FIGURE 6.7 – Robustesse du régulateur HFHFM : modèle non nominal, bruit de mesure, état reconstruit

Comme on peut s'y attendre, lorsque l'on n'est pas dans le cas nominal, les propriétés de positivité ne sont plus respectées. Cependant la procédure de réglage du gain  $k$  offre une bonne robustesse de la boucle fermée à aux bruits de mesure et aux incertitudes de modélisation.

## 6.4 Fonctionnement dans une boucle hybride

La loi de commande a été conçue pour corriger une hyperglycémie en période de jeûne. Nous présentons en Figure 6.8 le fonctionnement de la loi de commande lors d'une période comprenant des repas accompagnés d'épisodes de digestion dans un fonctionnement autonome de la boucle fermée (pas d'annonce de repas, pas de bolus manuel).

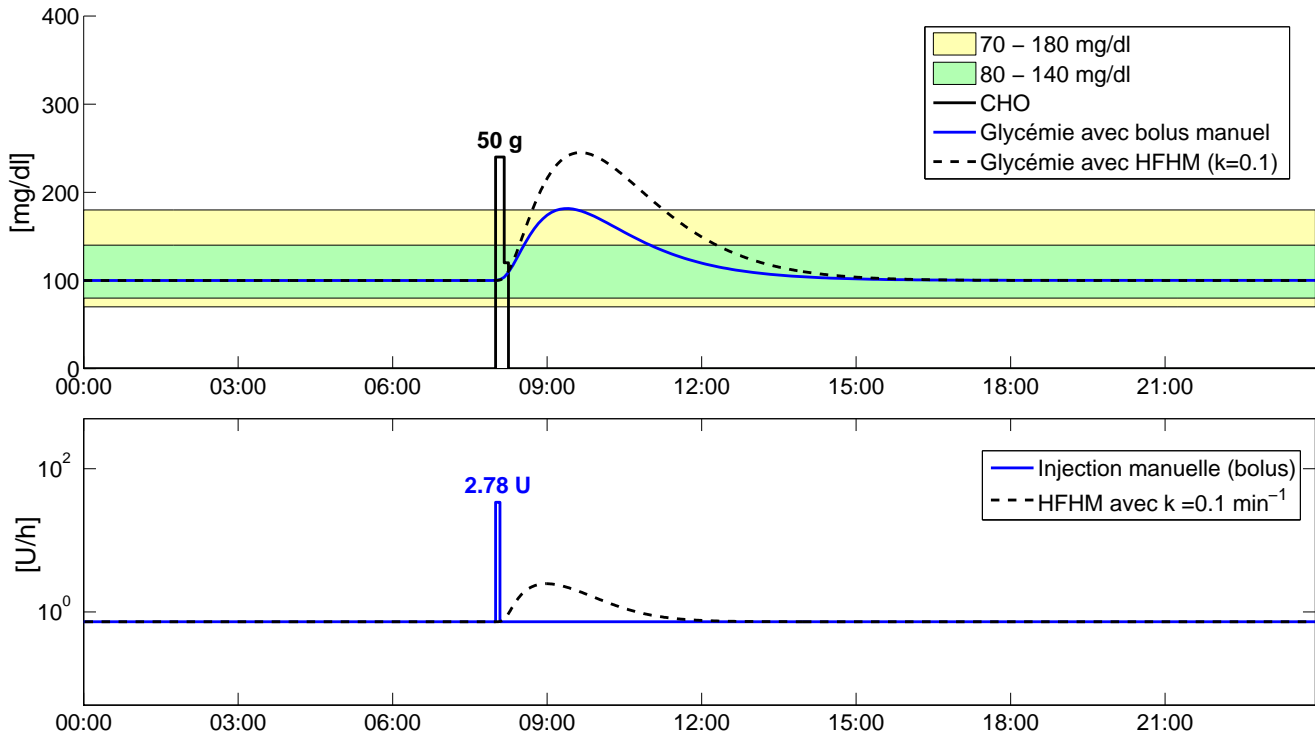


FIGURE 6.8 – HFHM en période de digestion versus bolus manuel

Les performances de la boucle fermée en rejet de perturbation  $Z$ , tout comme celles en correction d'hyperglycémie  $y(0)$ , sont données par la sensibilité  $S$ . Ainsi les propriétés de positivité de l'état et de la commande restent valables. Les perturbations de type échelon sont rejetées (car le transfert de boucle  $L$  est intégrateur). Comme le repas constitue une perturbation  $Z$  dont l'effet en sortie est similaire à un échelon (*c.f.* Figure 3.11), le correcteur HFHM amènera la glycémie asymptotiquement vers la référence sans hypoglycémie et en générant une commande positive comme illustré en Figure 6.8. Cependant les performances dynamiques sont faibles au regard de celles d'un bolus. Avec la commande HFHM, l'excursion glycémique est plus étendue en amplitude et en durée. Aussi, pour l'utiliser dans un scénario comprenant des repas il est envisagé de l'utiliser dans le fonctionnement d'une boucle hybride, où le patient administre lui-même ses bolus aux moments des repas.

### 6.4.1 Définition d'une référence variable

Dans la boucle hybride, le patient estime lui-même l'apport glucidique du repas. Il calcule le bolus lié à l'apport glucidique à l'aide du CIR par l'Eq. (1.3). La Figure 6.9 montre l'effet d'un apport glucidique sous-estimé ou sur-estimé. Si la dose injectée est correcte la glycémie suit la dynamique bleue et retrouve la valeur initiale. Si la dose est sous-estimée la glycémie finale sera supérieure à la glycémie initiale et la dynamique suivra une courbe supérieure à celle de la dynamique pour un bolus correctement évalué. Si la dose est sur-estimée la glycémie finale sera inférieure à la glycémie initiale et la dynamique sera inférieure à celle de la dynamique pour un bolus correctement évalué.

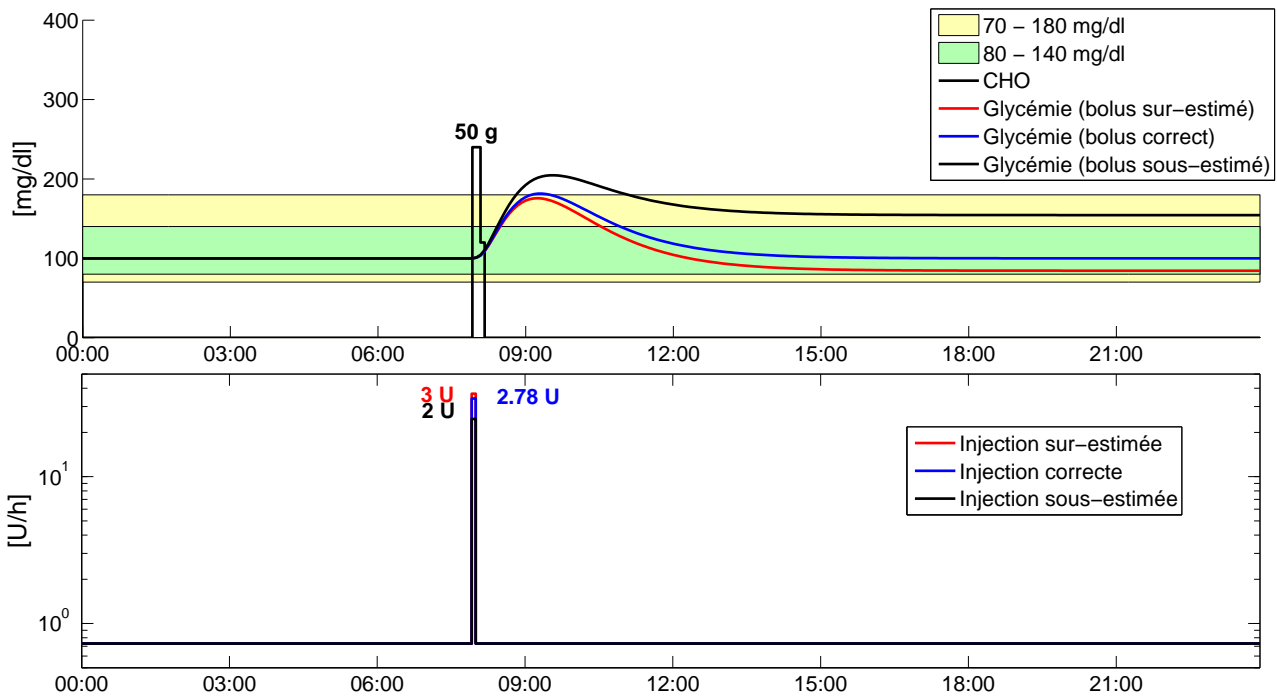


FIGURE 6.9 – Effet d’un bolus sous-estimé et sur-estimé

On propose, à partir de l’injection manuelle du patient, de générer une trajectoire de référence représentée sur la Figure 6.10. Cette trajectoire provient du modèle du patient dont les entrées sont l’injection manuelle  $U_{bol}$  effectivement délivrée et le repas estimé par  $\widehat{CHO} = U_{bol} \times \widehat{CIR}$ .

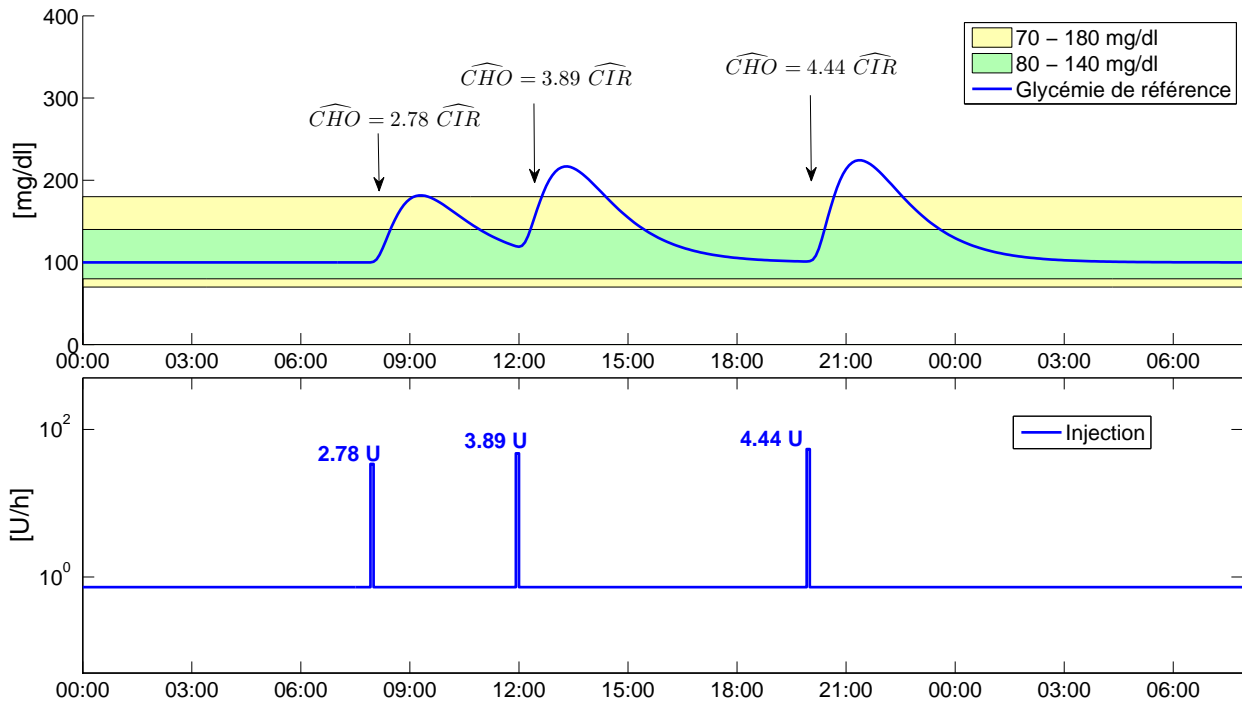


FIGURE 6.10 – Glycémie de référence générée par les bolus

Le bolus manuel génère une variation de référence de glycémie conformément à la Figure 6.11.

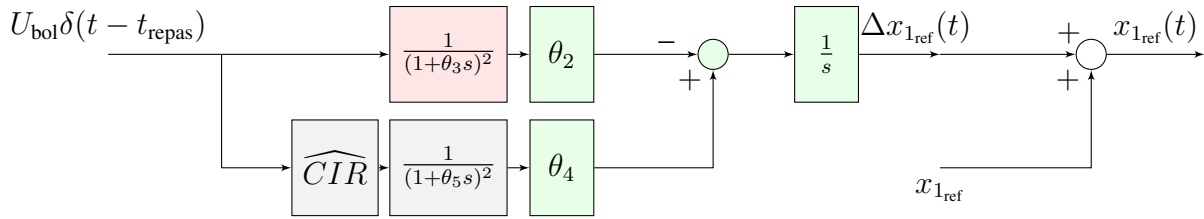


FIGURE 6.11 – Modèle pour générer la référence variable de glycémie

L'injection  $u(t)$  administrée au patient sera le débit basal  $U_{\text{Bas}}$  additionné au retour d'état  $\tilde{u}_k$  et au bolus manuel aux moments des repas  $U_{\text{bol}}$  ainsi qu'à l'infusion  $u_{\Delta G_{\text{ref}}(t)}$  due à la variation de référence  $\Delta x_{1_{\text{ref}}}(t)$  :

$$\begin{aligned}
 u(t) &= U_{\text{Bas}} + \tilde{u}_k(t) + U_{\text{bol}}\delta(t - t_{\text{repas}}) + u_{\Delta G_{\text{ref}}(t)} \\
 \text{Pour } t \neq t_{\text{repas}} \text{ on a } u(t) &= U_{\text{Bas}} + k \left( \frac{x_1(t) - x_{1_{\text{ref}}}}{\theta_2} - \theta_3(\tilde{x}_2(t) + \tilde{x}_3(t)) \right) - k \frac{\Delta x_{1_{\text{ref}}}(t)}{\theta_2} \\
 u(t) &= U_{\text{Bas}} + k \left( \frac{x_1(t) - (x_{1_{\text{ref}}} + \Delta x_{1_{\text{ref}}}(t))}{\theta_2} - \theta_3(\tilde{x}_2(t) + \tilde{x}_3(t)) \right) \\
 u(t) &= U_{\text{Bas}} + k \left( \frac{x_1(t) - x_{1_{\text{ref}}}(t)}{\theta_2} - \theta_3(\tilde{x}_2(t) + \tilde{x}_3(t)) \right)
 \end{aligned}$$

*Remarque* : les quantités  $U_{\text{bol}}\delta(t - t_{\text{repas}})$  et  $u_{\Delta G_{\text{ref}}(t)}$  ne sont pas des entrées de l'observateur qui estime  $\tilde{x}_2(t)$  et  $\tilde{x}_3(t)$ . Aussi  $\theta_3(\tilde{x}_2(t) + \tilde{x}_3(t))$  ne représente plus strictement l'IOB mais le nombre d'unités encore actives des précédentes infusions  $\tilde{u}_k$ .

Il est entendu, au moins dans le cas nominal de notre modèle, que le bolus est la meilleure injection positive assurant la plus faible excursion glycémique tout en évitant que la glycémie soit inférieure à la référence. Aussi lorsque la glycémie suit la courbe de référence, on peut dire que l'IOB (au sens strict) est à chaque instant optimal. Le terme additionné au débit basal est en fait un écart à l'IOB optimal.

$$u(t) = U_{\text{Bas}} + k\Delta\text{IOB}_{\text{opt}} \quad (6.26)$$

En supposant qu'avant le repas la glycémie est à l'équilibre (*i.e.*  $\text{IOB}(t) = 0$ ) on peut écrire que :

- si le bolus du repas est correctement estimé, pour  $t > t_{\text{repas}}$  on a  $G(t) = G_{\text{ref}}(t)$ ,  $\Delta\text{IOB}_{\text{opt}} = 0$  et le correcteur HFHM ne délivre que le basal
- si le bolus du repas est sous-estimé, pour  $t > t_{\text{repas}}$  on a  $G(t) > G_{\text{ref}}(t)$ ,  $\Delta\text{IOB}_{\text{opt}} > 0$  et le correcteur HFHM délivre le débit basal additionné au débit  $k\Delta\text{IOB}_{\text{opt}}$
- si le bolus du repas est sur-estimé, pour  $t > t_{\text{repas}}$  on a  $G(t) < G_{\text{ref}}(t)$ ,  $\Delta\text{IOB}_{\text{opt}} < 0$  et le correcteur HFHM retranchera du débit basal le débit  $k|\Delta\text{IOB}_{\text{opt}}|$ .

## 6.4.2 Simulations

On présente ici les simulations de la loi de commande dans une boucle hybride. La loi de commande est testée avec le simulateur UVA/Padova. La glycémie est mesurée toutes les 5 minutes avec un capteur CGM donnant une mesure bruitée. La simulation dure 30 heures. Le patient prend trois repas (50 g à 07 :00, 70 g à 12 :00 et 80 g à 18 :00). Dans chaque cas le repas est mal estimé conduisant à une injection de  $\pm 30\%$ .

Cas 1 :

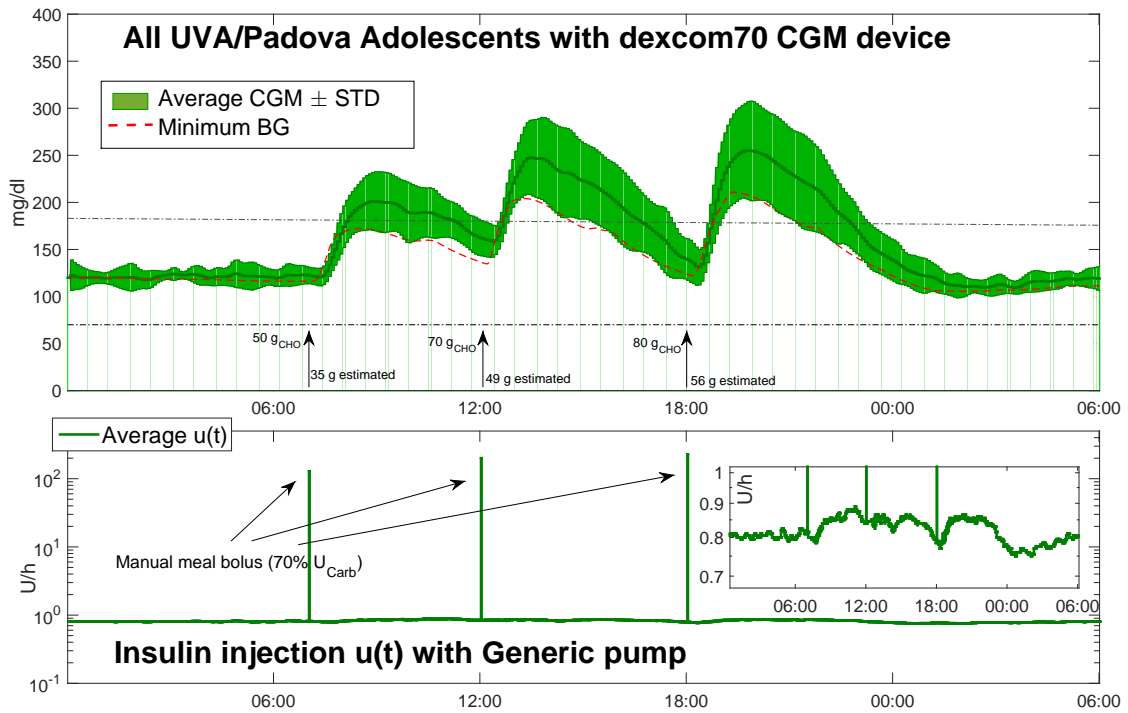


FIGURE 6.12 – HFHF avec référence variable : UVA/Padova simulator, repas sous-estimé

Cas 2 :

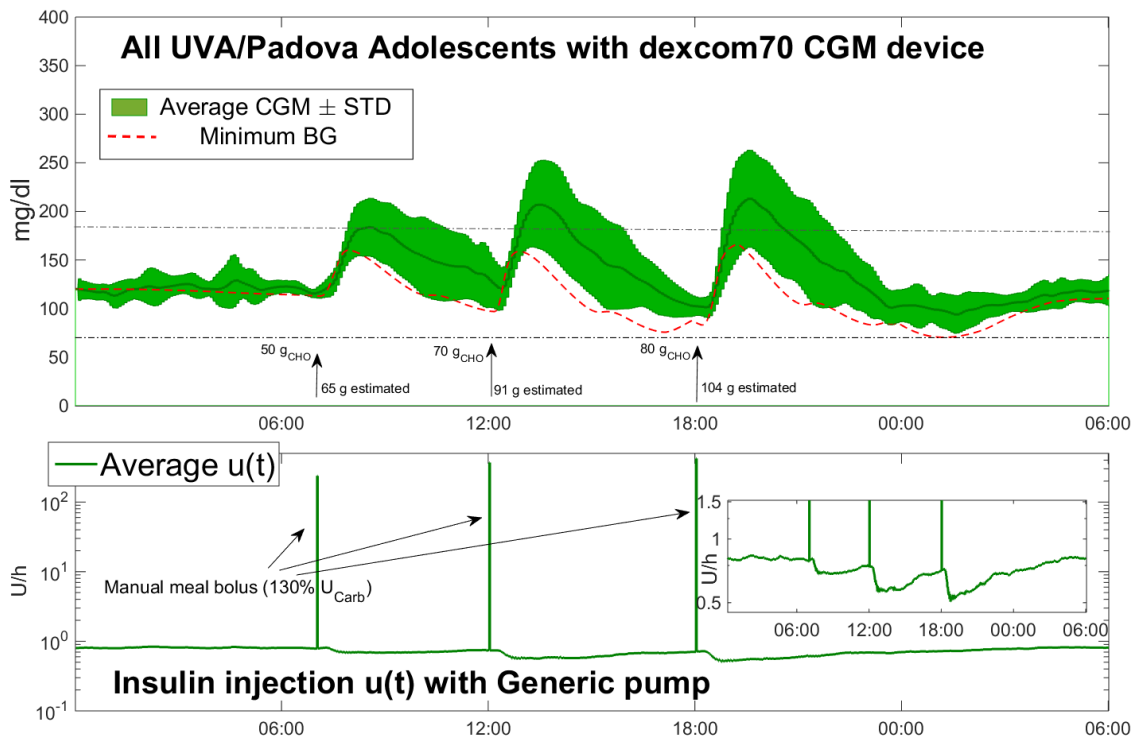


FIGURE 6.13 – HFHF avec référence variable : UVA/Padova simulator, repas sur-estimé



Dans un cas comme dans l'autre la loi de commande HFHM avec référence variable permet de palier les erreurs d'estimation de repas lors de bolus manuels d'une boucle hybride.

## 6.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté la loi de commande HFHM. Nous avons rigoureusement prouvé, en utilisant la notion d'ensemble positivement invariant, que ce retour d'état respecte la positivité de la commande et celle de l'écart de la glycémie à la référence : en conséquence aucun épisode d'hypoglycémie ne survient. Cette loi de commande est basée sur la formule de bolus de correction administré en cas d'hyperglycémie en période de jeûne. Cela rend l'algorithme directement compréhensible par les médecins et les patients. Le régulateur *Hypo-Free Hyper-Minimizer* est individualisé avec les outils IF propres à chaque patient tels que le compensatoire (CF), le débit de base, et la durée d'action de l'insuline (DIA).

Nous avons également présenté une adaptation de la loi de commande afin de fonctionner dans une boucle hybride où les bolus sont administrés manuellement aux moments de repas. Cette adaptation utilise une référence variable générée automatiquement par le bolus délivré et permet de palier une sur-estimation ainsi qu'une sous-estimation de la teneur en glucides du repas.

Enfin le seul paramètre de réglage, le gain  $k$ , permet de régler la robustesse de la boucle fermée vis-à-vis des erreurs de modélisation, et des bruits de mesure... Toutes les simulations ont montré une bonne robustesse de l'algorithme et aucune hypoglycémie est à noter.

Le développement industriel du HFHM est protégé par le brevet [107].

## Dynamic Bolus Calculator

<b>7.1</b>	<b>Glucides actifs résiduels - Carbohydrates on Board</b>	<b>145</b>
<b>7.2</b>	<b>La loi de commande Dynamic Bolus Calculator</b>	<b>148</b>
<b>7.3</b>	<b>Propriétés du Dynamic Bolus Calculator</b>	<b>149</b>
7.3.1	Positivité de l'état et de la commande	149
7.3.2	Constance de la quantité injectée	154
<b>7.4</b>	<b>Mise en œuvre</b>	<b>156</b>
7.4.1	Observateur à entrée inconnue	156
7.4.2	Procédure de réglage du gain $k$	158
7.4.3	Simulations	159
<b>7.5</b>	<b>Dynamic Bolus Calculator et gastroparésie</b>	<b>162</b>
7.5.1	Conjectures	163
7.5.2	Simulation	163
<b>7.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>164</b>

Le Chapitre 6 a présenté la loi de commande HFHM. Cette loi de commande permet, en période de jeûne et dans le cas nominal, de corriger l'hyperglycémie en assurant la positivité de la commande et l'absence d'hypoglycémie. Cette commande a été adaptée pour fonctionner dans une boucle hybride où le patient administre lui-même ses bolus aux moments des repas.

Dans ce chapitre, nous introduisons la notion de *Glucides actifs résiduels* (COB) et montrons qu'ils peuvent s'écrire comme une combinaison de l'état. Les COB seront utilisés avec l'IOB dans la loi de commande *Dynamic Bolus Calculator* (DBC). Tout en gardant les bonnes propriétés de la commande HFHM, le *Dynamic Bolus Calculator* permet de générer automatiquement les bolus aux moments des repas et s'inscrit donc à l'étape 5 du développement du pancréas artificiel [20].

### 7.1 Glucides actifs résiduels - Carbohydrates on Board

Les *Glucides actifs résiduels* sont à la digestion ce qu'est l'insuline active résiduelle (IOB) à la diffusion de l'insuline. Les *Glucides actifs résiduels* (Carbohydrates on Board) représentent la quantité totale de

glucides toujours présents dans la digestion et qui participeront à une élévation future de la glycémie. Les *Carbohydrates on Board* (COB) sont utilisés dans le projet NightScout [108] puis dans [109]. Pour la première fois les COB sont présentés comme une combinaison de l'état et utilisés ensuite dans la loi de commande DBC. On rappelle le modèle (3.4) :

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= \theta_1 - \theta_2 x_2 + \theta_4 x_4 \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{\theta_3} x_2 + \frac{1}{\theta_3} x_3 \\ \dot{x}_3 &= -\frac{1}{\theta_3} x_3 + \frac{1}{\theta_3} u(t) \\ \dot{x}_4 &= -\frac{1}{\theta_5} x_4 + \frac{1}{\theta_5} x_5 \\ \dot{x}_5 &= -\frac{1}{\theta_5} x_5 + \frac{1}{\theta_5} r(t)\end{aligned}$$

où  $x_1$  est la glycémie,  $x_2$  et  $x_3$  sont les débits d'insuline dans le plasma et dans le compartiment sous-cutané,  $x_4$  et  $x_5$  sont les flux de glucides [g/min] dans le duodénum et l'estomac.  $r(t)$  les glucides du repas [g/min] et  $u(t)$  l'infusion d'insuline [U/min] sont les entrées du modèle.

Considérons l'infusion d'insuline  $u = U_{Bas} + \tilde{u}$  où  $U_{Bas} = \frac{\theta_1}{\theta_2}$  est le débit permettant de maintenir la glycémie à l'équilibre à jeun. Avec (3.18) on écrit :  $x_2 = \frac{\theta_1}{\theta_2} + \tilde{x}_2$  et  $x_3 = \frac{\theta_1}{\theta_2} + \tilde{x}_3$ . Le modèle s'écrit alors :

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= -\theta_2 \tilde{x}_2 + \theta_4 x_4 \\ \dot{\tilde{x}}_2 &= -\frac{1}{\theta_3} \tilde{x}_2 + \frac{1}{\theta_3} \tilde{x}_3 \\ \dot{\tilde{x}}_3 &= -\frac{1}{\theta_3} \tilde{x}_3 + \frac{1}{\theta_3} \tilde{u}(t) \\ \dot{x}_4 &= -\frac{1}{\theta_5} x_4 + \frac{1}{\theta_5} x_5 \\ \dot{x}_5 &= -\frac{1}{\theta_5} x_5 + \frac{1}{\theta_5} r(t)\end{aligned}\tag{7.1}$$

**Définition 5.** Les COB représentent la quantité [g] de glucides des précédents repas qui sont toujours actifs, c'est à dire qui ont une influence à venir sur la glycémie. On peut écrire  $COB(t)$  :

- soit comme la quantité de glucides qui a été ingérée moins la quantité qui a déjà été digérée,
- soit comme la quantité qui alimentera le sous-système glycémie en l'absence de nouveau repas.

**Proposition 7.** Les COB peuvent s'écrire comme :  $COB(t) = \theta_5 (x_5(t) + x_4(t))$ .

*Démonstration.* En considérant le modèle décrit par (7.1), selon la définition 5, les COB s'écrivent respectivement comme :

$$COB(t) = \int_0^t (r(\tau) - \tilde{x}_4(\tau)|_{r(\tau) \neq 0}) d\tau\tag{7.2}$$

$$COB(t) = \int_t^\infty x_4(\tau)|_{r(\tau)=0} d\tau\tag{7.3}$$

Ces deux écritures sont mathématiquement équivalentes. En effet, en ne considérant que l'influence des précédents repas, on a  $r(\tau \geq t) = 0$ . Ainsi :

$$\begin{aligned}\int_0^\infty r(\tau) d\tau &= \int_0^\infty x_4(\tau) d\tau = \int_0^t x_4(\tau)|_{r(\tau) \neq 0} d\tau + \int_t^\infty x_4(\tau)|_{r(\tau)=0} d\tau = \int_0^t r(\tau) d\tau \\ \int_t^\infty x_4(\tau)|_{r(\tau)=0} d\tau &= \int_0^t (r(\tau) - x_4(\tau)|_{r(\tau) \neq 0}) d\tau\end{aligned}$$

A l'aide de (7.1) on écrit :

$$\theta_5 (\dot{x}_5 + \dot{x}_4) = r - x_4 \quad (7.4)$$

En considérant qu'aucun glucide n'a été ingéré avant l'instant  $t = 0$ , on peut écrire  $x_5(0) = 0$  et  $x_4(0) = 0$ . Ainsi avec (7.2) et (7.4) :

$$\begin{aligned} \text{COB}(t) &= \theta_5 \int_0^t (\dot{x}_5(\tau) + \dot{x}_4(\tau)) d\tau \\ \text{COB}(t) &= \theta_5 (x_5(t) + x_4(t)) \end{aligned} \quad (7.5)$$

On a donc exprimé les COB en fonction de l'état. □

**Définition 6.** La durée d'action des glucides (Duration of CHO Action : DCA) est, par analogie avec l'IOB (c.f §3.7.2), le temps au bout duquel  $\text{COB} = 5\%$ .

**Proposition 8.** La durée d'action des glucides (DCA) est  $DCA [h] = \frac{\theta_5[\text{min}]}{12.66}$

*Démonstration.* Après un repas  $r(t) = R\delta(t)$ , on calcule les solutions  $x_4(t)$  et  $x_5(t)$  de (7.1) comme :

$$\begin{cases} x_5(t) = \frac{R}{\theta_5} e^{(-t/\theta_5)} \\ x_4(t) = \frac{R}{\theta_5^2} t \cdot e^{(-t/\theta_5)} \end{cases} \quad (7.6)$$

On obtient donc avec (7.5) :

$$\begin{aligned} \text{COB}(t) &= R \left( e^{(-t/\theta_5)} + \frac{1}{\theta_5} t \cdot e^{(-t/\theta_5)} \right) \\ \text{COB}\% &= \frac{\text{COB}(t)}{R} = e^{(-t/\theta_5)} + \frac{1}{\theta_5} t \cdot e^{(-t/\theta_5)} \end{aligned} \quad (7.7)$$

A partir de 7.7 on peut tracer la courbe d'action des glucides pour différentes valeurs de  $\theta_5$ .

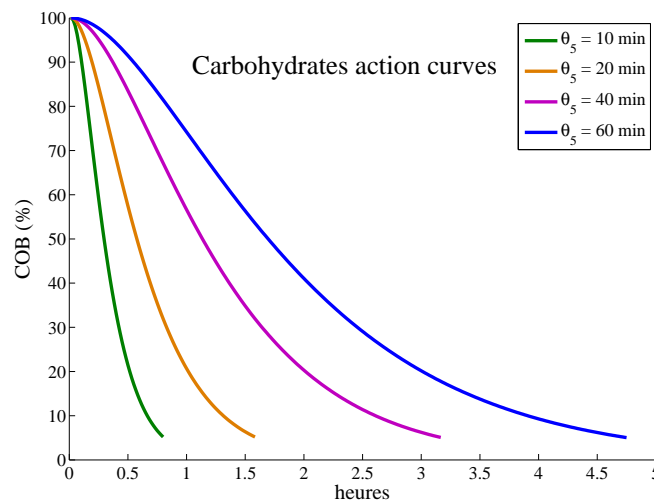


FIGURE 7.1 – Courbes d'action des glucides pour différentes valeurs de  $\theta_5$

On obtient par une démarche similaire au §3.7.2 :

$$DCA [h] = \frac{\theta_5[\text{min}]}{12.66} \quad (7.8)$$

□

## 7.2 La loi de commande Dynamic Bolus Calculator

Les notions de COB et IOB sont utilisées dans la loi de commande *Dynamic Bolus Calculator* (DBC). La commande DBC est basée sur le calcul du bolus (1.5) :

$$\begin{aligned} U_{\text{Bol}} &= U_{\text{BG}} + U_{\text{Carb}} - \text{IOB} \\ U_{\text{Bol}} &= \frac{G - G_{\text{ref}}}{\text{CF}} + \frac{\text{CHO}}{\text{CIR}} - \text{IOB} \end{aligned} \quad (7.9)$$

La loi de commande proposée est un débit de correction  $\tilde{u}_k(t)$  additionné au débit constant  $U_{\text{Bas}} = \frac{\theta_1}{\theta_2}$  :

$$u(t) = U_{\text{Bas}} + \tilde{u}_k(t) \quad (7.10)$$

Le modèle du système à contrôler est alors donné par (7.1) :

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{\tilde{x}}_2(t) \\ \dot{\tilde{x}}_3(t) \\ \dot{x}_4(t) \\ \dot{x}_5(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ \tilde{x}_2(t) \\ \tilde{x}_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_3} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \tilde{u}_k(t) + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} r(t)$$

$$y(t) = x_1(t)$$

Le débit de correction  $\tilde{u}_k(t)$  est la version dynamique du bolus de correction (7.9). Avec les Equations (3.24) et (7.5), avec le résultat des Propositions 2 et 3 i.e.  $\text{CF} = \theta_2$  et  $\text{CIR} = \frac{\theta_2}{\theta_4}$ , le débit  $\tilde{u}_k(t)$  s'écrit :

$$\begin{aligned} \tilde{u}_k(t) &= k \left( U_{\text{BG}}(t) - \text{IOB}(t) + \frac{\text{COB}(t)}{\text{CIR}} \right) \\ \tilde{u}_k(t) &= k \left( \frac{G(t) - G_{\text{ref}}}{\text{CF}} - \text{IOB}(t) + \frac{\text{COB}(t)}{\text{CIR}} \right) \\ \tilde{u}_k(t) &= k \left( \frac{x_1(t) - x_{1\text{ref}}}{\theta_2} - \theta_3 (\tilde{x}_2(t) + \tilde{x}_3(t)) + \frac{\theta_5 (x_4(t) + x_5(t))}{\theta_2/\theta_4} \right) \end{aligned}$$

En définissant  $\tilde{x}_1(t) = x_1(t) - x_{1\text{ref}}$ ,  $\tilde{x}_4(t) = x_4(t)$  et  $\tilde{x}_5(t) = x_5(t)$ , on obtient :

$$\tilde{u}_k(t) = k \left( \frac{\tilde{x}_1(t)}{\theta_2} - \theta_3 \tilde{x}_2(t) - \theta_3 \tilde{x}_3(t) + \frac{\theta_5 \theta_4}{\theta_2} \tilde{x}_4(t) + \frac{\theta_5 \theta_4}{\theta_2} \tilde{x}_5(t) \right) \quad (7.11)$$

Le retour d'état  $\tilde{u}_k(t)$  définit une famille de correcteurs DBC, paramétrée par  $k$  [ $\text{min}^{-1}$ ] ( $k > 0$ ).

Une particularité de cette famille de contrôleurs est que la quantité totale d'insuline injectée ne dépend pas du gain  $k$  et est égal au bolus donné, comme cela sera prouvé au §7.3.2, par :

$$\int_0^\infty \tilde{u}_k(\tau) d\tau = \int_0^\infty \tilde{u}_1(\tau) d\tau = \tilde{u}_1(0) = \frac{G(0) - G_{\text{ref}}}{\text{CF}} + \frac{\text{COB}(0)}{\text{CIR}} - \text{IOB}(0). \quad (7.12)$$

Le gain  $k$  permet d'étirer la durée sur laquelle la quantité totale d'insuline sera administrée et pourra être utilisé pour régler la robustesse de la boucle fermée vis-à-vis des incertitudes de modélisations, des bruits de mesures.

Ce sont donc les propriétés de (7.13), représentant la boucle fermée par le retour d'état  $\tilde{u}_k(t)$ , qui seront étudiées par la suite :

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}(t) = A\tilde{x}(t) + B_u \tilde{u}_k(t) + B_r r(t), & \tilde{x}(0) = \tilde{x}_0. \\ \tilde{u}_k(t) = F_k \tilde{x} \\ y(t) = x_1(t) \end{cases} \quad (7.13)$$

où

$$A = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \quad (B_u \ B_r) = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \quad (7.14)$$

$$F_k = k \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta_2} & -\theta_3 & -\theta_3 & \frac{\theta_5\theta_4}{\theta_2} & \frac{\theta_5\theta_4}{\theta_2} \end{pmatrix} \quad C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

## 7.3 Propriétés du Dynamic Bolus Calculator

Cette section apporte les preuves rigoureuses de stabilité et positivité des trajectoires de la boucle fermée (7.13). Nous démontrons que le retour d'état (7.11) génère une commande positive assurant ainsi la positivité de  $\tilde{x}_1$ , soit  $x_1(t) \geq x_{1,\text{ref}}$ . En termes cliniques, cette propriété garantit l'absence d'hypoglycémie. Cette contrainte existe dès la conception de cet algorithme pour un fonctionnement autonome du pancréas artificiel.

La positivité des trajectoires de commande et de l'état *i.e.*  $\tilde{u}_k(t) \geq 0$  et  $\tilde{x}(t) \geq 0 \forall t \geq 0$ , est prouvée en utilisant la notion d'*ensemble positivement invariant* (PIS). Ces propriétés sont valables dans le cas :  $\theta_3 > \theta_5$  *i.e.* l'insuline agit plus lentement que les repas, cas le plus courant.

### 7.3.1 Positivité de l'état et de la commande

Avec l'Equation (7.13), la boucle fermée se comporte comme :

$$\dot{\tilde{x}}(t) = (A + B_u F_k)\tilde{x}(t) + B_r r(t) = \tilde{A}\tilde{x}(t) + B_r R\delta(t) \quad (7.15)$$

$$\text{où } \tilde{A} = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ \frac{k}{\theta_2\theta_3} & -k & -\frac{1}{\theta_3} - k & \frac{k\theta_4\theta_5}{\theta_2\theta_3} & \frac{k\theta_4\theta_5}{\theta_2\theta_3} \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix}$$

Les valeurs propres de  $\tilde{A}$  sont  $\lambda_1 = -k$ ,  $\lambda_{2,3} = -\frac{1}{\theta_3}$  et  $\lambda_{4,5} = -\frac{1}{\theta_5}$ . Le système (7.13) est donc stable pour tout  $k > 0$ . L'entrée  $r(t)$  est positive puisqu'il s'agit d'un débit, la matrice  $B_r \in \mathbb{R}_+^{5 \times 1}$  et  $C \in \mathbb{R}_+^{1 \times 5}$ . Cependant  $\tilde{A}$  n'est pas Metzler. En vertu du Théorème 1, le système n'est donc pas intérieurement positif, c'est à dire qu'il existe des conditions initiales telles que les trajectoires passent par, ou conduisent à des états négatifs. En d'autres termes, le polyèdre  $\Omega(M_x)$  avec  $M_x = \mathbb{I}_{5 \times 5}$  n'est pas un ensemble positivement invariant.

Remarquons que les états  $\tilde{x}_4$  et  $\tilde{x}_5$  ne sont pas commandables, et qu'en vertu du Théorème 1 ils sont positifs car leurs dynamiques sont fixées par :

$$\begin{cases} \dot{\tilde{X}}_{45} = A_r \tilde{X}_{45} + B_{r_{45}} r(t) \\ Y_r = C_r \tilde{X}_{45} \end{cases}$$

où  $A_r = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix}$  est Metzler,  $r(t)$  est une entrée positive,  $B_{r_{45}} = \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^{2 \times 1}$ , et la matrice  $C_r = \mathbb{I}_{2 \times 2} \in \mathbb{R}_+^{2 \times 2}$ .

**Théorème 4.** Avec  $\theta_3 > \theta_5$ , le plus grand PIS polyédral pour le système (7.15) dans  $\Omega(\mathbb{I}_{5 \times 5})$  est  $\Omega(M^*)$

$$\text{avec } M^* = \begin{pmatrix} \mathbb{I}_{5 \times 5} \\ F_k \\ W^* \end{pmatrix} \text{ où } W^* = \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta_2} & -\theta_5 & 0 & \frac{\theta_4 \theta_5}{\theta_2} & 0 \end{pmatrix}.$$

*Démonstration.* La positivité des états  $\tilde{x}_4$  et  $\tilde{x}_5$  étant assurée, la recherche du plus grand PIS polyédral dans  $\Omega(\mathbb{I}_{5 \times 5})$  revient donc à chercher le plus grand PIS polyédral assurant  $\tilde{x}_{1,2,3}(t) \geq 0$  et  $\tilde{u}_k(t) \geq 0$ .

$$\text{On note } M_{x_{123}} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ et } M_{x\tilde{u}_k} = \begin{pmatrix} M_{x_{123}} \\ F_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ \frac{k}{\theta_2} & -k\theta_3 & -k\theta_3 & \frac{k\theta_5\theta_4}{\theta_2} & \frac{k\theta_5\theta_4}{\theta_2} \end{pmatrix}.$$

Selon le Théorème 2,  $\Omega(M_{x\tilde{u}_k})$  est un PIS si et seulement s'il existe une matrice  $H$  Metzler telle que  $M_{x\tilde{u}_k} \tilde{A} - H M_{x\tilde{u}_k} = 0$ .

Avec  $H = (h_{ij})$  on exprime :

$$M_{x\tilde{u}_k} \tilde{A} = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ * & * & * & * & * \\ * & * & * & * & * \\ * & * & * & * & * \end{pmatrix} \text{ et } H M_{x\tilde{u}_k} = \begin{pmatrix} * & h_{12} - h_{14}k\theta_3 & h_{13} - h_{14}k\theta_3 & h_{14} \frac{k\theta_4\theta_5}{\theta_2} & h_{14} \frac{k\theta_4\theta_5}{\theta_2} \\ * & * & * & * & * \\ * & * & * & * & * \\ * & * & * & * & * \end{pmatrix}$$

L'égalité  $M_{x\tilde{u}_k} \tilde{A} - H M_{x\tilde{u}_k} = 0$  est vérifiée si et seulement si :

$$\begin{cases} h_{14} = 0; h_{14} = \frac{\theta_2}{k\theta_5} \\ h_{12} = h_{14}k\theta_3 - \theta_2 \\ h_{12}, h_{13}, h_{14} \geq 0 \end{cases}$$

Les  $\theta_j$  sont définis positifs et on a  $k > 0$ . Les conditions précédentes ne peuvent être vérifiées. Il n'existe donc pas de matrice Metzler qui vérifie  $M_{x\tilde{u}_k} \tilde{A} - H M_{x\tilde{u}_k} = 0$  et par conséquent  $\Omega(M_{x\tilde{u}_k})$  n'est pas un PIS.

Le plus grand PIS polyédral pour le système (7.15) est donc inclus dans  $\Omega(M_{x\tilde{u}_k})$  et peut s'écrire  $\Omega(M_{x_{123}}) \cap \Omega(F_k) \cap \Omega(W)$  où  $W = \begin{pmatrix} w_1 & w_2 & w_3 & w_4 & w_5 \end{pmatrix}$ .

On note  $M = \begin{pmatrix} M_{x_{123}} \\ F_k \\ W \end{pmatrix}$ . Selon le Théorème 2,  $\Omega(M)$  est un PIS si et seulement si  $\exists H$  Metzler telle que  $M\tilde{A} - HM = 0$ . Comme  $M$  est une matrice carrée,  $H = (h_{ij})$  est définie de manière unique par :

$$H = M\tilde{A}M^{-1} = \begin{pmatrix} h_{11} & h_{12} & h_{13} & -\frac{w_5\theta_2}{k\theta_5(w_4-w_5)} & \frac{\theta_4}{w_4-w_5} \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -k & 0 \\ -\frac{(w_4-w_1\theta_4\theta_5)^2}{\theta_4\theta_5^2(w_4-w_5)} & h_{52} & h_{53} & h_{54} & h_{55} \end{pmatrix}$$

La matrice  $H$  est Metzler si et seulement si  $h_{ij} \geq 0$ . On écrit donc :

$$\begin{cases} h_{14} \geq 0 \\ h_{15} \geq 0 \\ h_{51} \geq 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} w_4 > w_5 \\ w_5 \leq 0 \\ (w_4 - w_1\theta_4\theta_5)^2 \leq 0 \Rightarrow w_4 = w_1\theta_4\theta_5 \end{cases}$$

Pour tout  $\tilde{x} \in \Omega(W)$ , la relation (7.16) est vérifiée :

$$w_1\tilde{x}_1 + w_2\tilde{x}_2 + w_3\tilde{x}_3 + w_4\tilde{x}_4 + w_5\tilde{x}_5 \geq 0 \quad (7.16)$$

Comme  $\tilde{x}_5 \geq 0$  et avec la condition  $w_5 \leq 0$ , l'Eq. (7.16) implique  $w_1\tilde{x}_1 + w_2\tilde{x}_2 + w_3\tilde{x}_3 + w_4\tilde{x}_4 \geq 0$ .

Ainsi  $\Omega(M_{x_{123}}) \cap \Omega(F_k) \cap \Omega(W|_{w_5=0}) \subseteq \Omega(M^*)$ .

Avec  $w_4 = w_1\theta_4\theta_5$  et  $w_5 = 0$  on obtient :

$$H = M\tilde{A}M^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{-1}{\theta_5} & h_{12} & -\frac{w_3}{w_1\theta_5} & 0 & \frac{1}{w_1\theta_5} \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -k & 0 \\ 0 & h_{52} & h_{53} & \frac{w_3k\theta_5+w_1\theta_2\theta_3}{k\theta_3\theta_5} & \frac{-1}{\theta_5} \end{pmatrix}$$

Avec la condition  $h_{ij} \geq 0$ , on a alors :

$$\begin{cases} h_{15} \geq 0 \\ h_{13} \geq 0 \\ h_{54} \geq 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} w_1 > 0 \\ 0 \geq w_3 \\ w_3 \geq -\frac{w_1\theta_2\theta_3}{k\theta_5}, \forall k > 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} w_1 > 0 \\ w_3 = 0 \end{cases}$$



Avec  $w_4 = w_1\theta_4\theta_5$ ,  $w_5 = 0$  et  $w_3 = 0$  on exprime H par :

$$H = M\tilde{A}M^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{-1}{\theta_5} & -\theta_2 - \frac{w_2}{w_1\theta_5} & 0 & 0 & \frac{1}{w_1\theta_5} \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -k & 0 \\ 0 & \frac{(w_2+w_1\theta_2\theta_3)(\theta_3-\theta_5)}{\theta_3\theta_5} & h_{53} & \frac{w_1\theta_2}{k\theta_5} & \frac{-1}{\theta_5} \end{pmatrix}$$

Sous l'hypothèse  $\theta_3 > \theta_5$  (i.e. l'insuline agit plus lentement que les repas), la condition pour que H soit Metzler implique :

$$\begin{cases} h_{15} \geq 0 \\ h_{12} \geq 0 \\ h_{52} \geq 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} w_1 > 0 \\ w_2 + w_1\theta_2\theta_5 \leq 0 \\ w_2 + w_1\theta_2\theta_3 \geq 0 \end{cases} \Leftrightarrow -\theta_3 \leq w_2 \leq -\theta_5$$

Pour tout  $\tilde{x} \in \Omega(M_{x_{123}})$  on a  $\tilde{x}_2 \geq 0$ . Pour tout  $\tilde{x} \in \Omega(W|_{w_{3,5}=0})$  la condition 7.17 est satisfaite :

$$w_1\tilde{x}_1 + w_2\tilde{x}_2 + w_4\tilde{x}_4 \geq 0 \quad (7.17)$$

Aussi, pour tout  $\tilde{x} \in \Omega(M_{x_{123}}) \cap \Omega(F_k) \cap \Omega(W|_{w_{3,5}=0})$  on a :

$$\begin{cases} \tilde{x}_2 \geq 0 \\ w_1\tilde{x}_1 + w_2\tilde{x}_2 + w_4\tilde{x}_4 \geq 0 \\ -\theta_3 \leq w_2 \leq -\theta_5 \end{cases}$$

Sous l'hypothèse  $\theta_3 > \theta_5$  on a donc l'implication suivante :

$$w_1\tilde{x}_1 - \theta_3\tilde{x}_2 + w_4\tilde{x}_4 \geq 0 \Rightarrow w_1\tilde{x}_1 - \theta_5\tilde{x}_2 + w_4\tilde{x}_4 \geq 0$$

En conséquence  $\Omega(M_{x_{123}}) \cap \Omega(F_k) \cap \Omega(W|_{w_{3,5}=0; w_2=-\theta_5}) \subseteq \Omega(M^*)$ .

Avec  $W = \begin{pmatrix} w_1 & -\theta_5 & 0 & \theta_4\theta_5w_1 & 0 \end{pmatrix}$ , H s'écrit :

$$H = \begin{pmatrix} \frac{-1}{\theta_5} & \frac{1}{w_1} - \theta_2 & 0 & 0 & \frac{1}{w_1\theta_5} \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -k & 0 \\ 0 & -\frac{(\theta_5-w_1\theta_2\theta_3)(\theta_3-\theta_5)}{\theta_3\theta_5} & \frac{w_1\theta_2\theta_3^2-\theta_5^2}{\theta_3\theta_5} & \frac{w_1\theta_2}{k\theta_5} & \frac{-1}{\theta_5} \end{pmatrix} \quad (7.18)$$

Avec  $\theta_3 > \theta_5$ , la matrice H est alors Metzler si les conditions suivantes sont remplies :

$$\begin{cases} h_{12} \geq 0 \\ h_{15} \geq 0 \\ h_{52} \geq 0 \\ h_{53} \geq 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} w_1 \leq \frac{1}{\theta_2} \\ 0 < w_1 \\ \theta_5 \leq w_1 \theta_2 \theta_3 \\ \theta_5^2 \leq w_1 \theta_2 \theta_3^2 \end{cases} \Leftrightarrow \frac{\theta_5}{\theta_2 \theta_3} \leq w_1 \leq \frac{1}{\theta_2}$$

Avec  $\theta_3 > \theta_5$ , et pour  $\frac{\theta_5}{\theta_2\theta_3} \leq w_1 \leq \frac{1}{\theta_2}$ , la matrice  $H$  (7.18) est Metzler. Ainsi  $\Omega(M^o)$  est un PIS où  $M^o = \begin{pmatrix} \mathbb{I}_{5 \times 5} \\ F_k \\ W^o \end{pmatrix}$ , et où  $W^o = \begin{pmatrix} w_1 & -\theta_5 & 0 & \theta_4\theta_5w_1 & 0 \end{pmatrix}$ . Il reste donc à déterminer le plus grand PIS.

Pour tout  $\tilde{x} \in \Omega(M^o)$  on écrit :

$$\begin{cases} \tilde{x}_1 \geq 0 \\ \tilde{x}_4 \geq 0 \\ w_1\tilde{x}_1 - \theta_5\tilde{x}_2 + w_1\theta_4\theta_5\tilde{x}_4 \geq 0 \\ \frac{\theta_5}{\theta_2\theta_3} \leq w_1 \leq \frac{1}{\theta_2} \\ \theta_5 < \theta_3 \end{cases}$$

Ces inégalités nous permettent d'écrire :

$$\frac{\theta_5}{\theta_2\theta_3} (\tilde{x}_1 + \tilde{x}_4) - \theta_5\tilde{x}_2 \geq 0 \Rightarrow \frac{1}{\theta_2} (\tilde{x}_1 + \tilde{x}_4) - \theta_5\tilde{x}_2 \geq 0 \quad (7.19)$$

Avec la propriété (7.19), on déduit que le plus grand PIS dans  $\Omega(M_x)$  est  $\Omega(M^*)$  avec  $M^* = \begin{pmatrix} \mathbb{I}_{5 \times 5} \\ F_k \\ W^* \end{pmatrix}$  où  $W^* = \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta_2} & -\theta_5 & 0 & \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2} & 0 \end{pmatrix}$ .  $\square$

En pratique, toute trajectoire initialisée dans le polyèdre  $\Omega(M^*)$  est assurée d'y rester. La positivité de la sortie ( $\tilde{x}_1 \geq 0$ , *i.e.*  $x_1 \geq x_{1\text{ref}}$ ,  $\forall t \geq 0$ ) assure du point de vue clinique l'absence d'hypoglycémie. De plus, la positivité de la commande, qui est une contrainte structurelle de l'injection d'insuline, est respectée.

Pour initialiser la trajectoire dans le polyèdre, il faut respecter les contraintes suivantes :

$$\begin{cases} \tilde{x}_1(0) \geq 0 \\ \tilde{x}_{2,3}(0) \geq 0 \\ \tilde{x}_{4,5}(0) \geq 0 \\ \tilde{u}_k(0) \geq 0 \\ W^*\tilde{x} \geq 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} G(0) \geq G_{\text{ref}} \\ \exists \tau < 0 | \forall t \geq \tau, u(t) \geq U_{\text{Bas}} \\ \text{Par définition} \\ G(0) - G_{\text{ref}} \geq \text{ISF} \times \left( \text{IOB}(0) - \frac{\text{COB}(0)}{\text{CIR}} \right) \\ \frac{\tilde{x}_1}{\theta_2} - \theta_5\tilde{x}_2 + \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2}\tilde{x}_4 \geq 0 \end{cases}$$

La positivité des états initiaux de  $\tilde{x}_2$  et  $\tilde{x}_3$  revient à ce que l'injection  $u$  soit supérieure ou égale au débit basal depuis "suffisamment longtemps". La positivité de la commande initiale revient à dire qu'au moment de fermer la boucle on est assuré que l'effet cumulé de l'Insulin on Board et des Carbohydrates on Board (effet à long terme donc), ne fera pas chuter la glycémie en deçà de la référence. La dernière condition mérite quelques développements.

Rappelons que l'IOB représente la somme des unités d'insuline des précédents bolus présents dans le compartiment sous-cutané et dans le plasma et s'exprime comme :

$$\begin{aligned}\text{IOB} &= \theta_3 (\tilde{x}_2 + \tilde{x}_3) \\ &= \theta_3 \tilde{x}_2 + \theta_3 \tilde{x}_3 \\ &= U_p + U_{sc}\end{aligned}$$

$x_2$  étant le débit (U/min) dans le plasma et  $x_3$  le débit (U/min) dans le compartiment sous-cutané, on obtient :

$$U_p = \theta_3 \tilde{x}_2 \quad \text{et} \quad U_{sc} = \theta_3 \tilde{x}_3$$

La quantité  $\theta_3 \tilde{x}_2$  représente donc les unités d'insuline dans le plasma.

De même, les COB représentent la quantité de glucides présents dans l'estomac et le duodénum.

$$\begin{aligned}\text{COB} &= \theta_5 (\tilde{x}_4 + \tilde{x}_5) \\ &= \theta_5 \tilde{x}_4 + \theta_5 \tilde{x}_5 \\ &= g_{duo} + g_{est}\end{aligned}$$

$x_4$  étant le débit (g/min) en sortie de duodénum et  $x_5$  le débit (g/min) en sortie d'estomac, on obtient :

$$g_{duo} = \theta_5 \tilde{x}_4 \quad \text{et} \quad g_{est} = \theta_5 \tilde{x}_5$$

La quantité  $\theta_5 \tilde{x}_4$  représente donc le nombre de grammes de glucides dans le duodénum, et  $\frac{g_{duo}}{\text{CIR}} \times \text{ISF}$  est l'augmentation de glycémie provoquée par ces glucides.

La dernière condition porte donc sur l'effet cumulé des unités d'insuline dans le plasma (à un coefficient près) et des grammes de glucides dans le duodénum sur la chute de glycémie (effet à court terme donc).

La condition initiale courante d'un patient à jeun sous débit basal (par exemple au réveil) permet d'initialiser l'algorithme DBC dans le polyèdre  $\Omega(M^*)$ .

### 7.3.2 Constance de la quantité injectée

**Proposition 9.** *La quantité totale d'insuline injectée par la commande (7.11) ne dépend pas du paramètre de dilatation  $k$ .*

*Démonstration.* On transforme le système (7.15) dans sa forme de Jordan

$$\dot{z}(t) = T^{-1} \tilde{A} T z(t) = J z(t),$$

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\theta_3} & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -k & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \quad (7.20)$$

Remarquez que dans les nouvelles coordonnées, l'octant positif  $\mathbb{R}_+^3$  est positivement invariant car la matrice  $J$  est Metzler. On calcule les trajectoires de l'état  $z(t)$  en utilisant la décomposition selon les modes propres

généralisés :

$$\begin{cases} z_1(t) = z_1(0)e^{-\frac{t}{\theta_3}} + z_2(0)te^{-\frac{t}{\theta_3}} \\ z_2(t) = z_2(0)e^{-\frac{t}{\theta_3}} \\ z_3(t) = z_3(0)e^{-kt} \\ z_4(t) = z_4(0)e^{-\frac{t}{\theta_5}} + z_5(0)te^{-\frac{t}{\theta_5}} \\ z_5(t) = z_5(0)e^{-\frac{t}{\theta_5}} \end{cases}$$

Une matrice de transition  $T$  telle que  $\tilde{x} = Tz$ , est :

$$T = \begin{pmatrix} \theta_2 & \frac{\theta_2\theta_3(k\theta_3-2)}{k\theta_3-1} & \theta_2 & -\theta_4 & -\theta_4\theta_5 \\ \frac{1}{\theta_3} & \frac{-1}{k\theta_3-1} & k & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -k(k\theta_3-1) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\theta_5} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (7.21)$$

On calcule ainsi les trajectoires de l'état  $\tilde{x}(t)$  à partir des trajectoires de  $z(t)$  :

$$\begin{cases} \tilde{x}_1(t) = \theta_2 z_1(t) + \theta_2\theta_3 \frac{k\theta_3-2}{k\theta_3-1} z_2(t) + \theta_2 z_3(t) - \theta_4 z_4(t) - \theta_4\theta_5 z_5(t) \\ \tilde{x}_2(t) = \frac{1}{\theta_3} z_1(t) - \frac{1}{k\theta_3-1} z_2(t) + k z_3(t) \\ \tilde{x}_3(t) = z_2(t) - k(k\theta_3-1) z_3(t) \\ \tilde{x}_4(t) = \frac{1}{\theta_5} z_4(t) \\ \tilde{x}_5(t) = z_5(t) \end{cases} \quad (7.22)$$

et la commande (7.11) se calcule avec (7.22) comme :

$$\begin{aligned} \tilde{u}_k(t) &= k \left( \frac{\tilde{x}_1(t)}{\theta_2} - \theta_3 \tilde{x}_2(t) - \theta_3 \tilde{x}_3(t) + \frac{\theta_5\theta_4}{\theta_2} \tilde{x}_4(t) + \frac{\theta_5\theta_4}{\theta_2} \tilde{x}_5(t) \right) \\ \tilde{u}_k(t) &= k(k\theta_3-1)^2 z_3(t) \\ \tilde{u}_k(t) &= z_3(0)k(k\theta_3-1)^2 e^{-kt} \end{aligned} \quad (7.23)$$

En intégrant (7.23) on calcule la quantité totale d'insuline injectée :

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \tilde{u}_k(t) dt &= \int_0^\infty z_3(0)k(k\theta_3-1)^2 e^{-kt} dt \\ \int_0^\infty \tilde{u}_k(t) dt &= -z_3(0)(k\theta_3-1)^2 e^{-kt} \Big|_0^\infty \\ \int_0^\infty \tilde{u}_k(t) dt &= z_3(0)(k\theta_3-1)^2 \end{aligned} \quad (7.24)$$

La matrice  $T^{-1}$  telle que  $z = T^{-1}\tilde{x}$  est :

$$T^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \theta_3 & \frac{\theta_3}{k\theta_3-1} & 0 & 0 \\ \frac{k}{\theta_2(k\theta_3-1)} & \frac{-k\theta_3}{k\theta_3-1} & \frac{-1}{k\theta_3-1} & \frac{k\theta_4\theta_5}{\theta_2(k\theta_3-1)} & \frac{k\theta_4\theta_5}{\theta_2(k\theta_3-1)} \\ \frac{1}{\theta_2(k\theta_3-1)^2} & \frac{-\theta_3}{(k\theta_3-1)^2} & \frac{-\theta_3}{(k\theta_3-1)^2} & \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2(k\theta_3-1)^2} & \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2(k\theta_3-1)^2} \\ 0 & 0 & 0 & \theta_5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (7.25)$$

On peut alors exprimer  $z_3(0)$  à l'aide de (7.25) comme

$$z_3(0) = \frac{1}{(k\theta_3-1)^2} \left( \frac{\tilde{x}_1(0)}{\theta_2} - \theta_3\tilde{x}_2(0) - \theta_3\tilde{x}_3(0) + \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2}\tilde{x}_4(0) + \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2}\tilde{x}_5(0) \right) \quad (7.26)$$

Avec (7.26) la quantité totale d'insuline injectée est alors :

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \tilde{u}_k(t) dt &= z_3(0)(k\theta_3-1)^2 \\ \int_0^\infty \tilde{u}_k(t) dt &= \frac{\tilde{x}_1(0)}{\theta_2} - \theta_3\tilde{x}_2(0) - \theta_3\tilde{x}_3(0) + \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2}\tilde{x}_4(0) + \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2}\tilde{x}_5(0) \\ \int_0^\infty \tilde{u}_k(t) dt &= \tilde{u}_1(0) = \frac{\mathbf{G}(0) - \mathbf{G}_{\text{ref}}}{\text{CF}} + \frac{\text{COB}(0)}{\text{CIR}} - \text{IOB}(0) \end{aligned} \quad (7.27)$$

□

Enfin, on peut donner à partir de (7.23) et (7.26), l'expression de la commande :

$$\begin{aligned} \tilde{u}_k(t) &= z_3(0)k(k\theta_3-1)^2 e^{-kt} \\ \tilde{u}_k(t) &= k \left( \frac{\tilde{x}_1(0)}{\theta_2} - \theta_3\tilde{x}_2(0) - \theta_3\tilde{x}_3(0) + \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2}\tilde{x}_4(0) + \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_2}\tilde{x}_5(0) \right) e^{-kt} \\ \tilde{u}_k(t) &= k\tilde{u}_1(0) e^{-kt} \end{aligned} \quad (7.28)$$

Comme la commande (7.28) est une fonction exponentielle dépendant de  $k$ , ce facteur permet de dilater la trajectoire tout en assurant que la quantité totale injectée restera constante pour tout  $k > 0$ . En réglant  $k$  à  $\infty$ , le bolus sera injecté instantanément (la commande  $\tilde{u}_k$  deviendra un Dirac) tandis que lorsque  $k$  tend vers 0 le bolus sera injecté en un temps infini avec un débit infinitésimal. La Figure 7.2 illustre le comportement de la boucle fermée (7.15) dans le cas nominal. Les paramètres  $\theta_j$  sont ceux du patient virtuel du §4.2.4.

## 7.4 Mise en œuvre

### 7.4.1 Observateur à entrée inconnue

Nous avons montré au §3.7.6 que l'état est observable. Cela suppose que l'observateur ait comme entrées l'injection de sortie  $y(t) = x_1(t)$  et l'injection des entrées  $u(t)$  et  $r(t)$ . Dans le fonctionnement d'une boucle autonome, l'annonce de repas et l'estimation de la quantité de glucides sont inconnues. L'état est-il toujours observable lorsque le repas  $r(t)$  est inconnu ?

**Proposition 10.** *L'état est observable avec les seules injections d'entrée  $u(t)$  et de sortie  $y(t)$ .*

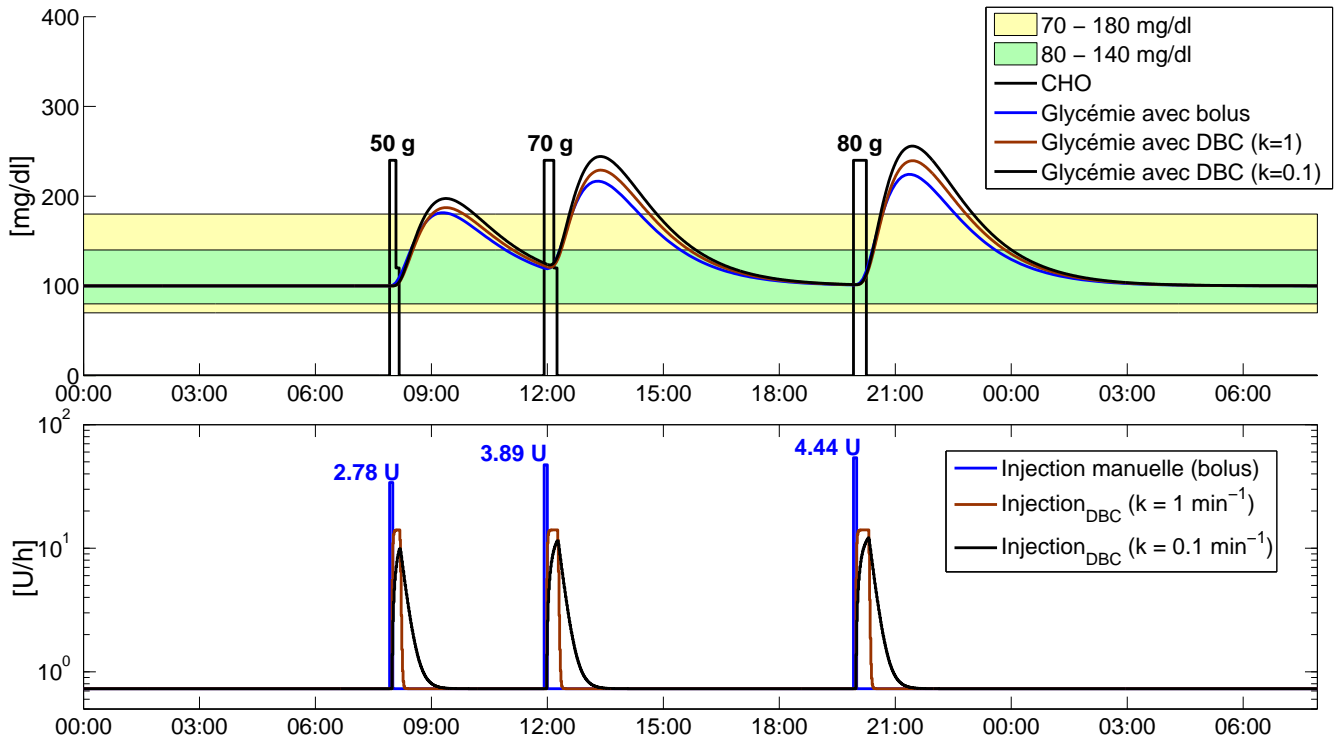


FIGURE 7.2 – DBC dans le cas nominal (en retour d'état) versus bolus

*Démonstration.* On étudie l'observabilité de  $(x_1 \ \tilde{x}_2 \ \tilde{x}_3 \ x_4 \ x_5 \ r)^T$  avec les seules injections d'entrée  $\tilde{u} = u(t) - U_{\text{Bas}}$  et de sortie  $y(t)$ . On décrit l'évolution du vecteur à observer à l'aide de (7.1) et de l'équation  $\dot{r} = 0$ .

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{\tilde{x}}_2 \\ \dot{\tilde{x}}_3 \\ \dot{x}_4 \\ \dot{x}_5 \\ \dot{r} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ \tilde{x}_2 \\ \tilde{x}_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ r \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_3} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \tilde{u} \quad (7.29)$$

$$y(t) = x_1(t)$$

La matrice d'observabilité est alors :

$$\mathcal{O} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\theta_2}{\theta_3} & -\frac{\theta_2}{\theta_3} & -\frac{\theta_4}{\theta_5} & \frac{\theta_4}{\theta_5} & 0 \\ 0 & -\frac{\theta_2}{\theta_3^2} & 2\frac{\theta_2}{\theta_3^2} & \frac{\theta_4}{\theta_5^2} & -2\frac{\theta_4}{\theta_5^2} & \frac{\theta_4}{\theta_5^2} \\ 0 & \frac{\theta_2}{\theta_3^3} & -3\frac{\theta_2}{\theta_3^3} & -\frac{\theta_4}{\theta_5^3} & 3\frac{\theta_4}{\theta_5^3} & -2\frac{\theta_4}{\theta_5^3} \\ 0 & -\frac{\theta_2}{\theta_3^4} & 4\frac{\theta_2}{\theta_3^4} & \frac{\theta_4}{\theta_5^4} & -4\frac{\theta_4}{\theta_5^4} & 3\frac{\theta_4}{\theta_5^4} \end{pmatrix}$$

La matrice  $\mathcal{O}$  est de rang 6 pour  $\theta_3 \neq \theta_5$ . On peut donc estimer  $r(t)$  ainsi que l'état  $(x_1 \ \tilde{x}_2 \ \tilde{x}_3 \ x_4 \ x_5)^T$  avec les seules injections d'entrée  $u(t)$  et de sortie  $y(t)$ .  $\square$

La Figure 7.3 montre la comparaison entre la boucle fermée par le retour d'état et celle fermée par le retour d'états estimés par l'observateur de Luenberger. L'excursion glycémique avec l'observateur est pratiquement identique à celle avec le retour d'état et peu éloignée de celle avec le bolus (c.f. Figure 7.2). La commande avec l'observateur reste très proche de la commande positive, mais la partie  $\tilde{u}_k$  sera par moments négative. Néanmoins l'infusion globale  $U_{Bas} + \tilde{u}_k$  reste toujours positive (sa valeur minimale sera de 0.53 U/h à comparer au débit basal de 0.73 U/h) et loin de la saturation à zéro. La boucle fermée par un retour d'état reconstruit assure ici que la glycémie rejoint la référence par les valeurs positives et donc l'absence d'hypoglycémie.

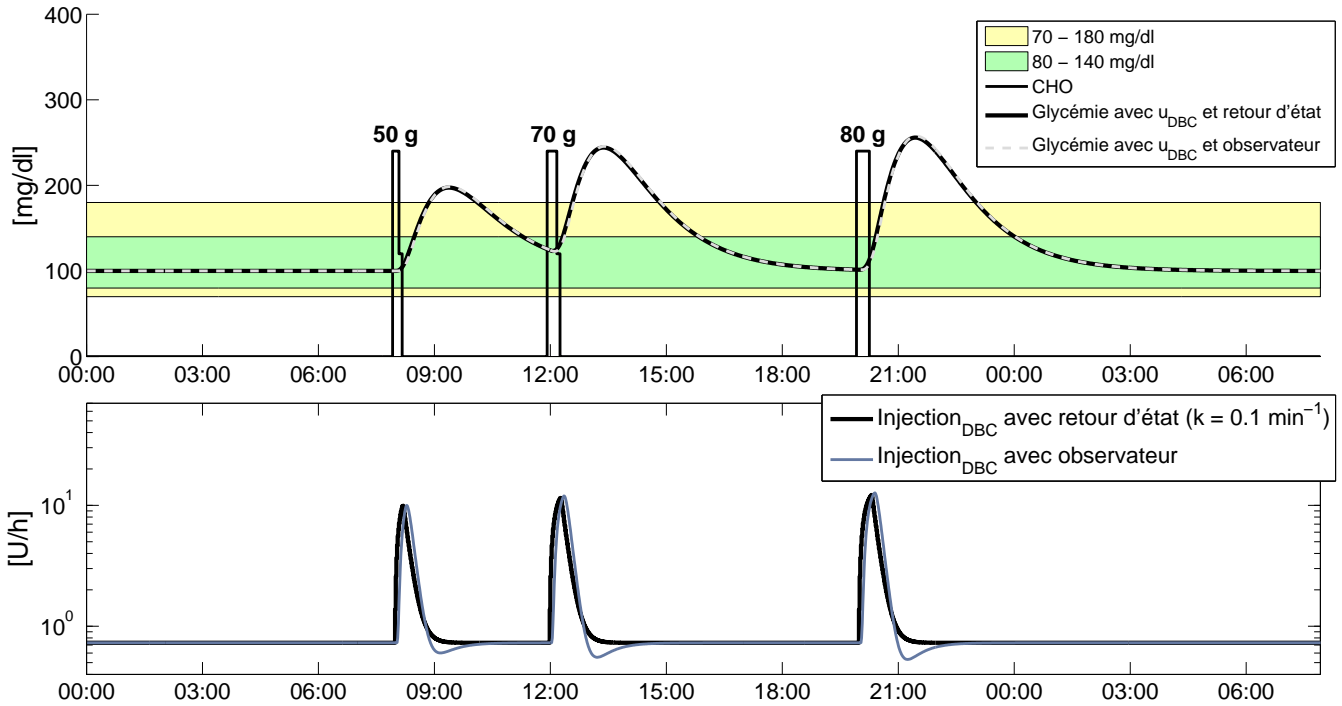


FIGURE 7.3 – DBC dans le cas nominal : retour d'état vs utilisation d'un observateur à entrée inconnue

## 7.4.2 Procédure de réglage du gain $k$

Dans le cas nominal, le transfert de boucle  $L$  est donné par  $L(s) = -F_k(sI - A)^{-1}B$ . Soit avec (7.13) et (7.14) :

$$L = \frac{k}{s} \quad (7.30)$$

Dans le cas non nominal, le retour d'état est :

$$\hat{F}_k = k \begin{pmatrix} \frac{1}{\hat{\theta}_2} & -\hat{\theta}_3 & -\hat{\theta}_3 & \frac{\hat{\theta}_5 \hat{\theta}_4}{\hat{\theta}_2} & \frac{\hat{\theta}_5 \hat{\theta}_4}{\hat{\theta}_2} \end{pmatrix}$$

où  $\hat{\theta}_2$  et  $\hat{\theta}_3$  sont les valeurs des paramètres estimées d'après un holter glycémique grâce à l'identification décrite au §4.2.4 (c.f. Figure 4.3). Le transfert de boucle  $\hat{L}$  est alors donné par :

$$\hat{L} = -\hat{F}_k(sI - A)^{-1}B$$

On obtient :

$$\hat{L} = k \frac{\theta_2 + 2\hat{\theta}_2 \hat{\theta}_3 s + \hat{\theta}_2 \hat{\theta}_3 \theta_3 s^2}{s \hat{\theta}_2 (1 + s \hat{\theta}_3)^2} \quad (7.31)$$

où  $\theta_2$  et  $\theta_3$  sont les valeurs réelles des paramètres du patient.

Cette expression est identique à celle obtenue pour le régulateur HFHM (6.22). La procédure de réglage sera donc identique.

### 7.4.3 Simulations

Les simulations suivantes illustrent les performances en régulation avec des scénarii contenant des repas. Le modèle simulé est donné par (3.4) et rappelé ici :

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \dot{x}_3(t) \\ \dot{x}_4(t) \\ \dot{x}_5(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u(t) \\ r(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \theta_1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$y(t) = x_1(t)$$

Le patient simulé est le patient virtuel du §4.2.4. On rappelle :

$$\begin{cases} \theta_1 = 0.86 \text{ mg/dl/min} \\ \theta_2 = 70 \text{ mg/dl/U} \\ \theta_3 = 62 \text{ min} \\ \theta_4 = 3.8 \text{ /dl} \\ \theta_5 = 26 \text{ min} \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \text{Basal} = 0.73 \text{ U/h} = 0.012 \text{ U/min} \\ \text{CF} = 70 \text{ mg/dl/U} \\ \text{DIA} = 4 \text{ h } 55 \text{ min} \\ \text{CIR} = 18 \text{ g/U} \\ \text{DCA} = 2 \text{ h} \end{cases}$$

On rappelle que la DCA définit la durée d'action des glucides et est donnée par (7.8).

La référence  $G_{\text{ref}} = x_{1,\text{ref}}$  est fixée à 100 mg/dl. La boucle est fermée à  $t = 1\text{h}$ . Toutes les simulations utilisent l'observateur défini au §7.4.1

Les cas d'étude 1 et 2 du §6.3.2 ne seront pas repris car les COB y sont nuls ; par contre

- on testera dans le cas nominal les performances de la boucle fermée en présence du phénomène de l'aube,
- on testera le cas non-nominal avec le simulateur UVA/Padova

#### Cas 1 :

Le phénomène de l'aube est caractérisé par une augmentation de la glycémie durant la nuit sous l'effet d'hormones [29]. L'effet de l'aube a été simulé par l'ajout d'une perturbation, agissant entre 02 :00 et 06 :00, comme une rampe de pente 25 mg/dl/h sur la sortie.

A 00 :00, la glycémie est à l'équilibre à la valeur de 100 mg/dl.

En boucle ouverte, si le basal est maintenu constant, la glycémie au réveil (08 :00) sera de 200 mg/dl (c.f. Figure 6.6). Grâce à l'observateur le régulateur DBC estime la perturbation et génère un pic de basal à l'apparition du phénomène de l'aube et une brève coupure (20 minutes) dès sa disparition. Les performances avec le DBC et l'état estimé sont meilleures qu'avec HFHM état mesuré (c.f. Figure 6.6) car la commande DBC est augmentée d'un terme dépendant de la perturbation.



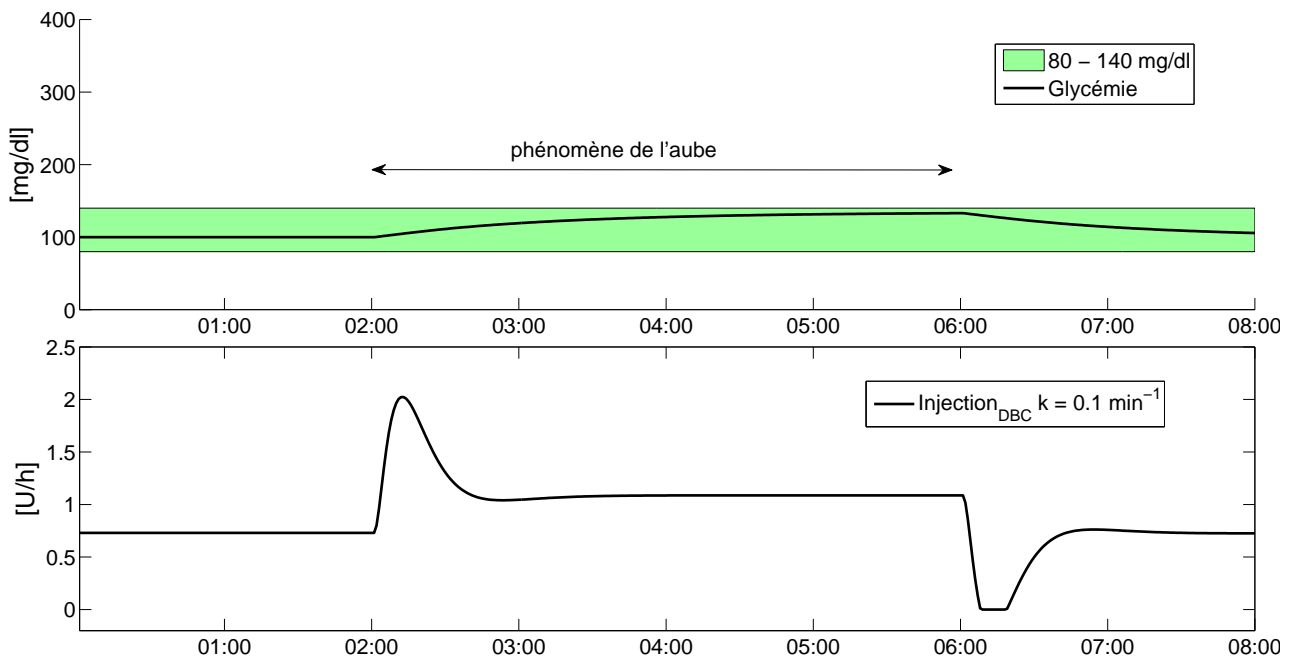


FIGURE 7.4 – Régulateur DBC en rejet de perturbation : effet de l'aube, état estimé

**Cas 2 :**

La loi de commande avec état reconstruit est testée sur le modèle non-nominal. L'état est reconstruit à l'aide d'un observateur de Luenberger. Le scénario comporte 3 repas (50 g à 07 :00, 70 g à 12 :00 et 80 à 18 :00). La glycémie est mesurée une fois toutes les 5 minutes à l'aide d'un capteur CGM. La mesure est bruitée. Chaque simulation est répétée 5 fois pour tester la robustesse de la boucle fermée aux bruits du capteur CGM.

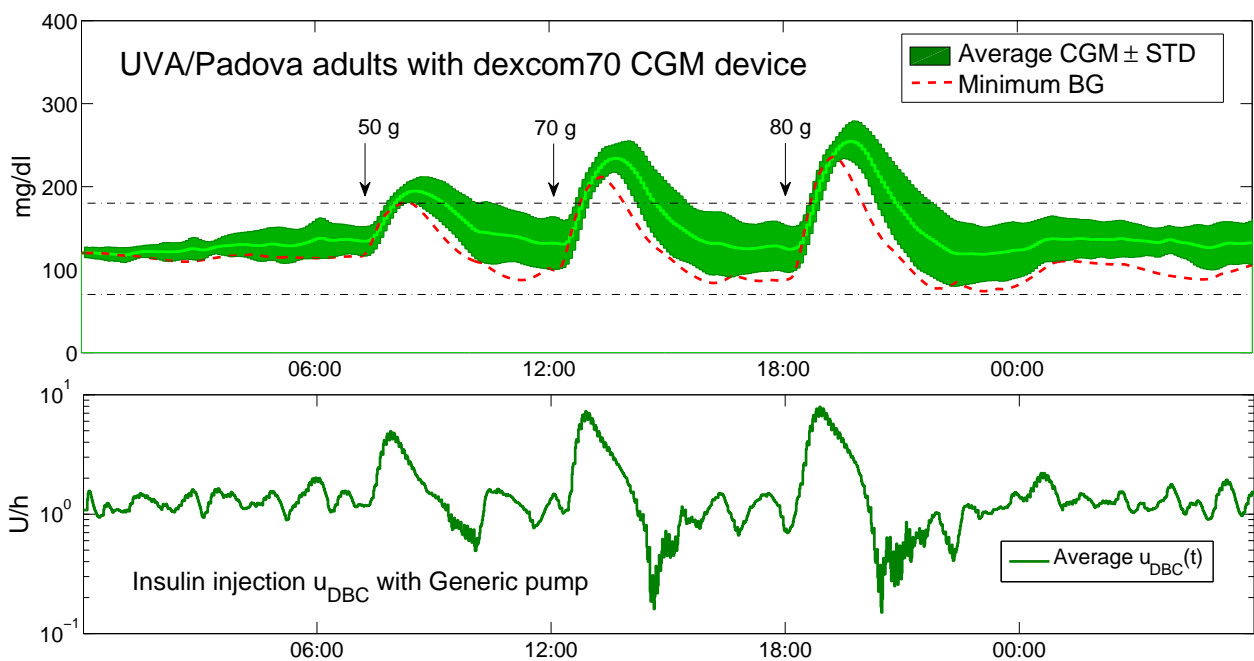


FIGURE 7.5 – Régulateur DBC avec état reconstruit : UVA/Padova Simulator

**Cas 3 :**

On teste la capacité de l'observateur à pouvoir estimer une perturbation soustractive du type activité physique. On modélise l'activité physique de deux manières :

- comme une consommation énergétique [21], ici un repas négatif de -10 g ;

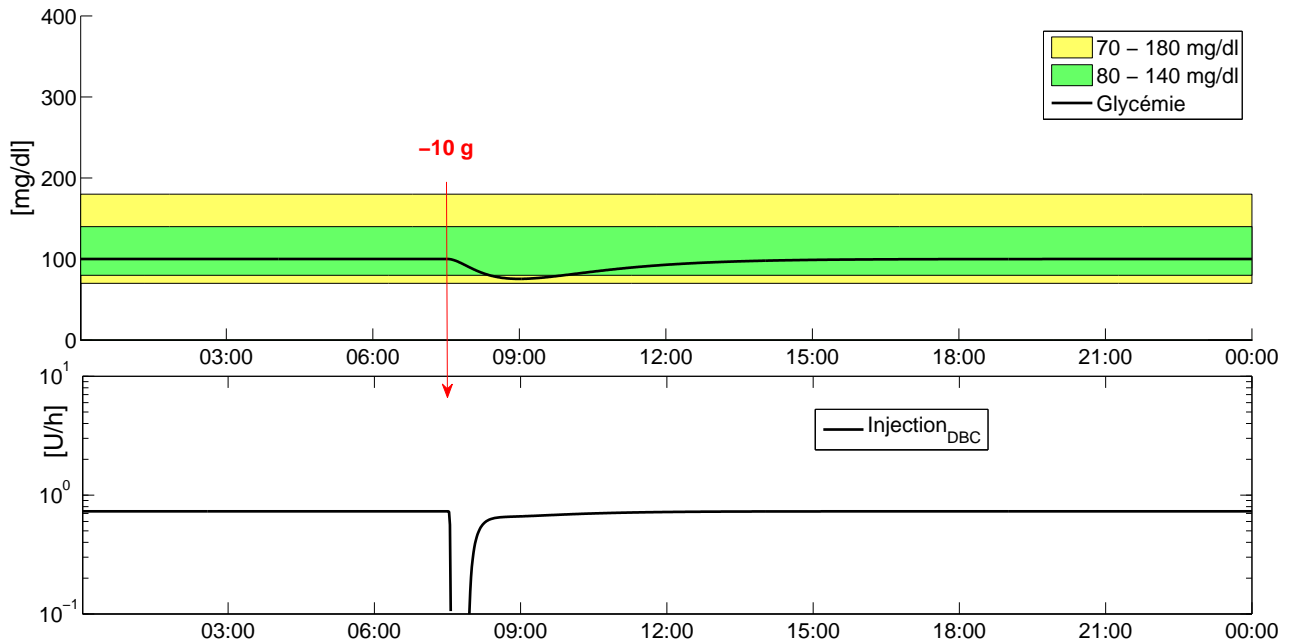


FIGURE 7.6 – Régulateur DBC avec activité physique : repas négatif

- un augmentation temporaire de la sensibilité à l'insuline [25], [77], ici multipliée par 1.5 et revenant à la normale 7 heures plus tard.

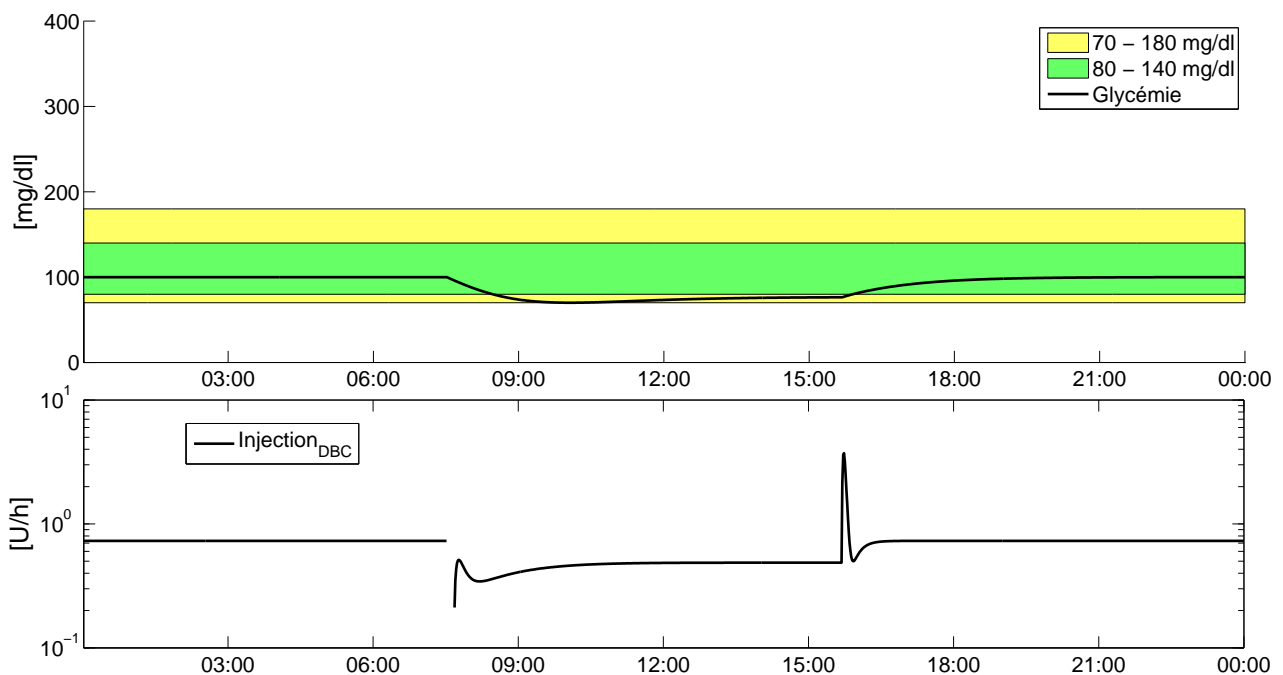


FIGURE 7.7 – Régulateur DBC avec activité physique : variation de  $\theta_2$

## 7.5 Dynamic Bolus Calculator et gastroparésie

La gastroparésie affecte 12 à 20 % des personnes atteintes de diabète de type 1. Cette pathologie impacte directement la posologie d'administration de l'insuline et donc la loi de commande d'un système de régulation automatique de glycémie.

Pour illustrer cela, nous présentons tout d'abord l'allure de la glycémie suite à l'administration d'un bolus lors d'une prise de repas. Les paramètres utilisés pour la simulation seront ceux de SP dont l'identification des données cliniques a été présentée au Chapitre 4.

$$\left\{ \begin{array}{l} \theta_1 = 0.47 \text{ mg/dl/min} \\ \theta_2 = 31 \text{ mg/dl/U} \\ \theta_3 = 55 \text{ min} \\ \theta_4 = 4.47 \text{ /dl} \\ \theta_5 = 62 \text{ min} \end{array} \right. \Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} \text{Basal} = 0.91 \text{ U/h} \\ \text{CF} = 31 \text{ mg/dl/U} \\ \text{DIA} = 4 \text{ h } 20 \text{ min} \\ \text{CIR} = 6.9 \text{ g/U} \\ \text{DCA} = 4 \text{ h } 55 \text{ min} \end{array} \right. \quad (7.32)$$

Dans le cas d'un patient atteint de gastroparésie, le bolus n'est pas l'injection adéquate permettant de revenir à la glycémie initiale sans hypoglycémie. En effet, le bolus calculé par (1.3) permet bien de revenir à la valeur initiale de glycémie avant le repas mais comme l'insuline agit plus vite que les glucides ne sont digérés, l'allure de la glycémie est bien différente des allures rencontrées jusqu'ici. La première tendance est une baisse (action de l'insuline) suivie d'une remontée (digestion). En conséquence, on observe sur la Figure 7.8 une hypoglycémie après le déjeuner et une après le dîner sur une durée représentant environ 10 % de la durée du scénario.

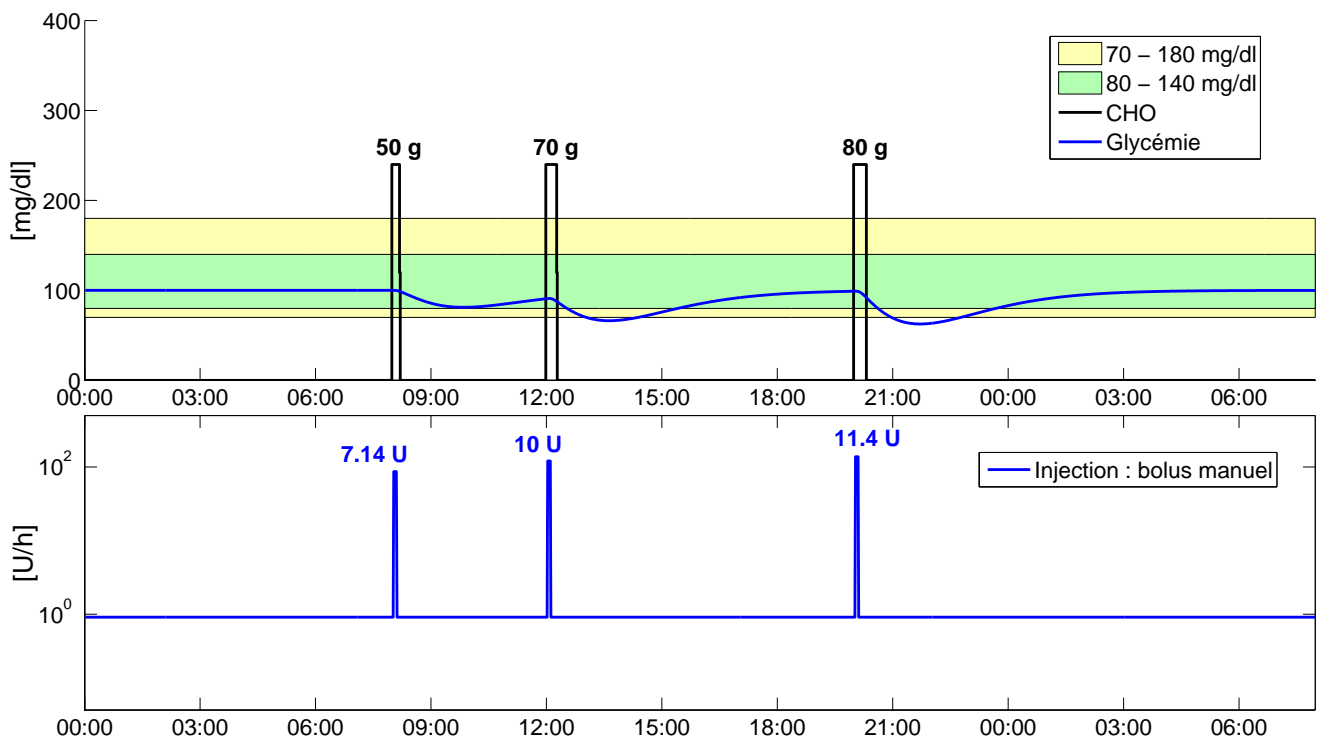


FIGURE 7.8 – Effet d'un bolus administré au repas pour un patient présentant une gastroparésie

Lorsque le patient est équipé d'une pompe à insuline (CSII), une commande adéquate pourrait être

réalisée en utilisant un "bolus duo". Ce mode d'injection permet de répartir le bolus calculé par (1.3) en deux :

- la quantité  $x \times U_{\text{Carb}}$  est délivrée immédiatement sous forme de bolus,
- la quantité  $(1 - x) \times U_{\text{Carb}}$  est délivrée sous forme d'un basal temporaire de durée  $\tau$  programmable

Ce type d'injection est illustré en Figure 7.9.

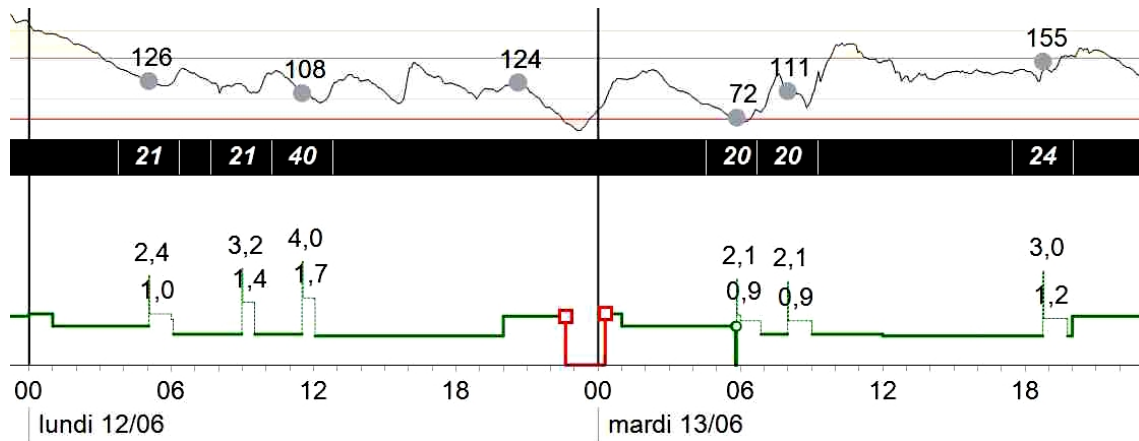


FIGURE 7.9 – Bolus duo-carré ; source CHU Nantes

Un problème d'optimisation serait : "Soit une personne souffrant de gastroparésie. Etant donné une quantité d'insuline à injecter pour le repas, quelle est la proportion  $x$  à injecter immédiatement et la durée  $\tau$  du carré, afin de limiter l'excursion glycémique et sans provoquer d'hypoglycémie ?"

### 7.5.1 Conjectures

Nous proposons ici une solution à ce problème. Plus précisément, nous ne répondons pas en termes de répartition bolus / basal temporaire d'une injection en boucle ouverte, mais directement en proposant une loi de commande en boucle fermée.

La loi de commande est le débit  $u_{\text{GP}}(t) = U_{\text{Bas}} + \tilde{u}_{\text{GP}_k}(t)$  avec :

$$\tilde{u}_{\text{GP}_k}(t) = k \left( \frac{\tilde{x}_1}{\theta_2} - \theta_5 (\tilde{x}_2 + \tilde{x}_3) + \theta_3 \frac{(x_4 + x_5)}{\theta_2/\theta_4} \right) \quad (7.33)$$

$$\tilde{u}_{\text{GP}_k}(t) = k \left( \frac{G(t) - G_{\text{ref}}}{\text{CF}} - \frac{\theta_5}{\theta_3} \text{IOB}(t) + \frac{\theta_3}{\theta_5} \frac{\text{COB}(t)}{\text{CIR}} \right) \quad (7.34)$$

**Conjecture 1.** *Le retour d'état  $\tilde{u}_{\text{GP}_k}(t)$  assure la positivité de trajectoire et de la commande sous réserve que le système soit initialisé dans le PIS (à déterminer)*

**Conjecture 2.** *La quantité totale d'insuline injectée par la commande (7.33) ne dépend pas du paramètre de dilatation  $k$  et vaut  $\tilde{u}_{\text{GP}_1}(0)$ .*

### 7.5.2 Simulation

On illustre dans le cas nominal la boucle fermée pour le patient virtuel avec gastroparésie (7.32). La commande utilisée est  $u_{\text{GP}}(t) = U_{\text{Bas}} + \tilde{u}_{\text{GP}_k}(t)$  avec  $\tilde{u}_{\text{GP}_k}(t)$  donné par (7.33). La Figure 7.10 montre l'évolution

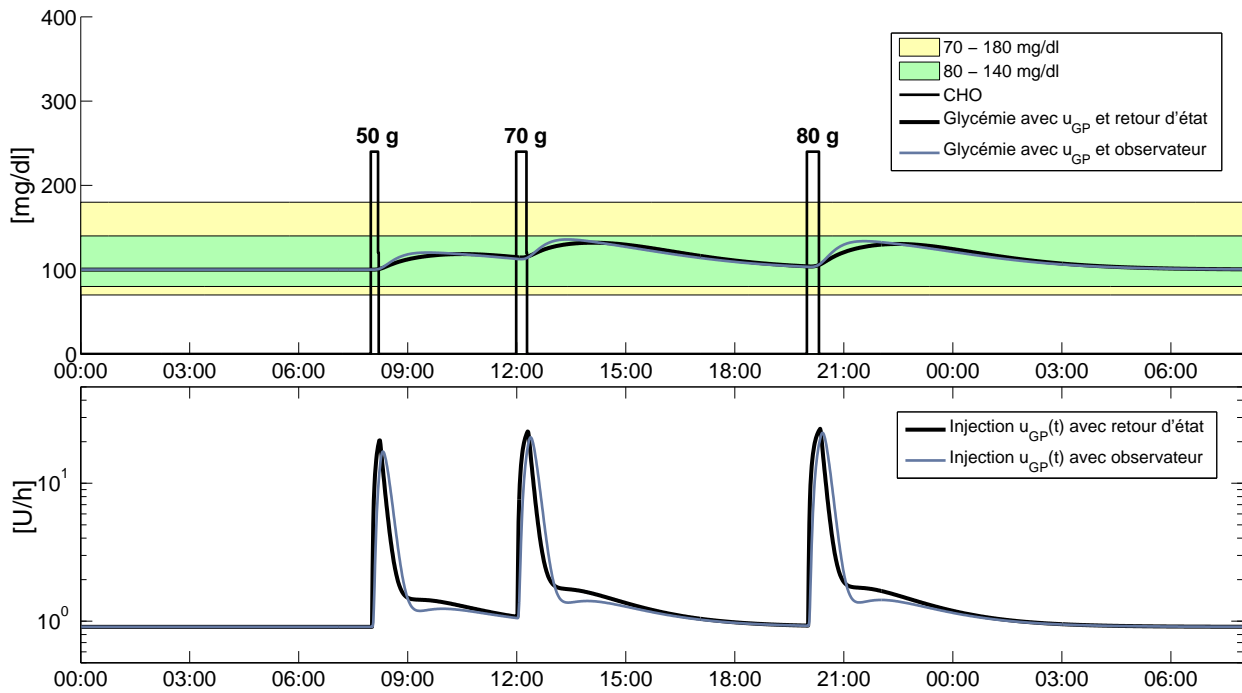


FIGURE 7.10 – Dynamic Bolus Calculator pour le patient virtuel avec gastroparésie

de la glycémie dans le cas du retour d'état et d'un retour d'état reconstruit par un observateur.

Les propriétés énoncées dans les conjectures 1 et 2 sont bien respectées. En conséquence il n'y a plus d'hypoglycémie. On peut remarquer sur la Figure 7.10 que la loi de commande génère un bolus au moment du repas suivi d'un débit basal temporaire (le débit est supérieur au débit de base). Etant donné que la glycémie rejoint sa valeur avant le repas, la quantité totale injectée à la suite de chaque repas est égale à celle des bolus de la Figure 7.8. Aussi cette commande répond au problème d'optimisation posé !

## 7.6 Conclusion

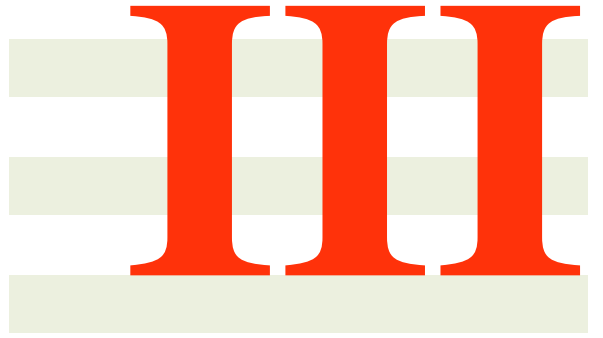
Dans ce chapitre nous avons présenté la notion de Carbohydrates on Board et nous avons exprimé les COB comme une combinaison de l'état.

Nous avons ensuite présenté une loi de commande originale qui est directement inspirée de la pratique clinique. Elle est exprimée comme un retour d'état et constitue une adaptation dynamique du calcul de bolus utilisé chaque jour par les patients diabétiques. Nous avons démontré, en terme d'ensembles positivement invariants, que cette loi de commande remplit les deux fortes contraintes de ce problème : positivité de l'injection et absence d'hypoglycémie. Le *Dynamic Bolus Calculator* est ajusté à chaque patient avec ses outils de l'insulinothérapie (CF, CIR, DIA, DCA et Basal).

La robustesse de la boucle fermée est assurée par le réglage du paramètre  $k$ . La boucle fermée montre de bonnes performances sur le modèle UVA (non nominal) mais également en cas de phénomène de l'aube ou d'activité physique grâce à l'observateur qui estime la perturbation.

Pour autant que nous sachions, c'est la toute première fois que la posologie d'administration de l'insuline est considérée dans le cadre particulier de la gastroparésie. Nous avons montré que la gastroparésie impacte l'injection d'insuline. La loi de commande a été adaptée pour garantir la positivité de l'état et de la commande dans le cadre de cette pathologie. Aux vu des résultats de simulation, on observe que lorsque la dynamique de l'insuline est plus rapide que celle de la digestion les performances de la boucle fermée sont excellentes.

Cette loi de commande doit faire prochainement l'objet d'une demande de dépôt de brevet.



## Conclusions et Perspectives



**L**E DIABÈTE DE TYPE 1 a été décrit dès l'antiquité comme une maladie rapidement mortelle touchant l'enfant et le jeune adulte. A partir de 1921, année de la découverte de l'insuline, le diabète de type 1 devient une maladie traitée par de multiples injections quotidiennes. Le diabète n'est toujours pas curable et les complications à long terme résultent de la qualité de l'équilibre glycémique tout au long de la vie des patients. En attendant de découvrir le moyen d'en guérir, un enjeu de santé est de réussir à ce que les personnes atteintes de diabète arrivent à obtenir le meilleur équilibre glycémique possible.

L'insulinothérapie fonctionnelle est une approche éducative qui aide le patient à estimer ses doses nécessaires et à adapter son traitement à son mode de vie. Cependant chaque calcul d'injection peut rapidement devenir un casse-tête car les besoins varient avec la fatigue, le stress, l'activité physique et d'autres facteurs hormonaux entrant dans le fonctionnement du métabolisme. De plus l'estimation de la quantité de glucides dans l'assiette est un exercice difficile.

Le projet de régulation automatique de la glycémie naît dans les années 1960 des premiers travaux de modélisation et de l'apparition de l'électronique. Depuis les années 2000 les patients peuvent porter une pompe à insuline. Les injections multiples sont remplacées par une infusion continue d'insuline avec la possibilité de programmer des débits variables dans la journée et de courtes impulsions (*bolus*) aux moments des repas. Des capteurs en continue de glycémie sont également disponibles ; de taille modeste, ils communiquent avec la pompe. La technologie est donc mature pour réaliser à ce jour une régulation automatique de glycémie portable. La solution technologique doit composer avec à deux contraintes fortes :

- la positivité de la commande,
- dissymétrie, où la glycémie ne doit absolument pas descendre en dessous du seuil d'hypoglycémie et limiter son séjour dans la zone d'hyperglycémie.

Cette Thèse a apporté des réponses sur les deux approches.

1. Nous avons présenté un nouveau modèle du métabolisme du patient diabétique de type 1. Il a été établi sur la base d'une analyse des points d'équilibre à jeun des modèles historiques, et la mise en lumière de leur inadéquation avec la réalité clinique. Les points d'équilibre du nouveau modèle ont les propriétés qui font défaut aux modèles classiquement utilisés. Ce modèle s'ajuste aux données cliniques sur des durées bien plus longues que les modèles historiques. De plus, il est directement utilisable pour conseiller les patients sur leurs injections d'insuline car ses paramètres permettent de dresser le profil IF du patient en calculant les outils de l'insulinothérapie fonctionnelle. La Société Francophone du Diabète a financé des essais cliniques réalisés actuellement au CHU de Nantes pour évaluer l'impact du modèle sur l'estimation des besoins : *du modèle ... au diagnostic*
2. Une loi de commande qui pour la première fois garantit simultanément la positivité de la commande et de l'absence d'hypoglycémie est présentée. Elle s'inspire du calcul du bolus, tel que le font les patients tous les jours et tel que l'insulinothérapie le recommande. Notre modèle permet d'exprimer cette loi de commande comme un retour d'état. La commande *Hypo-Free Hyper-Minimizer* est la version destinée à fonctionner dans une boucle hybride ; le *Dynamic Bolus Calculator* régulera la glycémie dans une boucle autonome. Ces deux lois de commande restent simples, et en étant très



proches de la pratique clinique sont donc immédiatement compréhensibles par les médecins et les patients. Notre travail balaye le spectre complet, de la démonstration rigoureuse de positivité de la commande et de l'état en termes d'ensemble positivement invariant, à l'application industrielle par un dépôt de Brevet : *du modèle ... à la boucle fermée*

Nos contributions sur la modélisation sont les suivantes :

- élaboration d'un nouveau modèle des dynamiques glucose-insuline dont les propriétés statiques permettent d'exprimer en fonction de ses paramètres :
  - le débit basal,
  - la sensibilité à l'insuline,
  - les Carbo-to-Insulin Ratio,
  - la durée d'action de l'insuline,
  - la durée d'action des glucides,
  - et d'exprimer les COB comme une combinaison de l'état.
- Ajustement du modèle aux données cliniques standard sur des durées de l'ordre de deux jours et validation croisée avec bonne précision. Les bonnes propriétés dynamiques du modèle lui permettent de donner des prédictions à long terme.
- Mise au point d'un algorithme LPV pour identifier les CIR propres à chaque repas et un schéma de débit basal. A ce jour, les essais cliniques sont toujours en cours pour évaluer l'impact de des outils IF estimés par l'algorithme sur l'équilibre glycémique des patients. En cas de succès, ces essais valideraient cliniquement le modèle et sa capacité à dresser le profil des patients.

Nos contributions sur la régulation automatique de glycémie sont :

- la loi de commande *Hypo-Free Hyper-Minimizer* :
  - qui assure en période de jeûne la positivité de l'état et la commande,
  - qui délivre un débit de correction d'hyperglycémie pour un retour à la normale par les valeurs positives,
  - qui garantit donc, dans le cas nominal, l'absence d'hypoglycémie,
  - qui fonctionne en boucle hybride avec une référence variable générée par les bolus,
  - qui a montré en simulation sa robustesse aux incertitudes de modèles et aux bruits de mesure.
- la loi de commande *Dynamic Bolus Calculator* qui fonctionne en boucle autonome sans annonce de repas :
  - qui assure structurellement la positivité de l'état et la commande,
  - et garantit ainsi, dans le cas nominal, l'absence d'hypoglycémie,
  - qui utilise un observateur à entrée inconnue remplaçant les systèmes de détection et d'estimation de repas,
  - dont l'observateur à entrée inconnue joue également le rôle de détection et d'estimation de l'activité physique ou de l'effet de l'aube,
  - qui a montré en simulation sa robustesse aux incertitudes de modèles et aux bruits de mesure.

La loi de commande *Hypo-Free Hyper-Minimizer* est protégée par un brevet international et le *Dynamic Bolus Calculator* fait l'objet d'une rédaction de brevet en cours.

Les perspectives de ce travail sont multiples :

- proposition d'un critère pour diagnostiquer la *gastroparésie* ( $\theta_3 < \theta_5$ ),
- enrichissement du modèle avec des phénomènes non décrits et grâce à de nouvelles données cliniques :
  - modélisation du foie (effet de la concentration d'insuline sur la glycogénolyse),
  - modélisation des hormones de contre-régulation,
  - effet des cétones sur la sensibilité à l'insuline,
  - gastroparésie,
  - extension au diabète de type 2
- Développement d'un simulateur accessible à tous pour l'éducation à l'IF et le test de loi de commande
- Pour la toute première fois une loi de commande qui prend explicitement en compte la pathologie de gastroparésie est présentée. Nous avons fait la conjecture que cette version aménagée du *Dynamic Bolus Calculator* présente les mêmes propriétés. Cela a pu être observé en simulation.

De plus, la réflexion doit se poursuivre sur plusieurs plans :

la variabilité du métabolisme est à considérer sérieusement pour assurer performance et sûreté de la boucle fermée. Dans ce travail la variabilité a été prise en compte par une approche de commande robuste. On pourra tester la loi de commande *Dynamic Bolus Calculator* sur le patient virtuel dont les paramètres varient dans le temps avant d'envisager des essais cliniques avec la boucle fermée. Cependant, il sera également pertinent de considérer un algorithme adaptatif pour ajuster la loi de commande à des évolutions durables dans le métabolisme du patient.

La commande prédictive reste la plus populaire dans les systèmes de pancréas artificiel mais afin de garantir son succès il est nécessaire d'améliorer la justesse et l'horizon des prédictions données par le modèle du métabolisme du patient. Ce travail a montré que notre modèle était un bon candidat sur ce point. Nous avons engagé une collaboration avec des collègues d'Argentine, spécialistes en commande prédictive, afin de mesurer l'impact du modèle sur les performances de la boucle fermée.

L'activité physique est un des points qui reste difficile à gérer. Pour les systèmes n'utilisant que l'insuline, c'est actuellement une annonce par le patient quelques heures avant l'activité physique qui permet d'éviter l'hypoglycémie. Pour les systèmes fonctionnant avec le contrôle bi-hormonal le risque est plus limité. La détection et la mesure de l'activité physique par un accéléromètre est une piste prometteuse.

Un des verrous qui subsiste est la durée du pic d'action de l'insuline. A l'heure actuelle cela dresse une limite pour les performances de la régulation automatique de glycémie. La simulation dans le cas de gastroparésie a permis de voir qu'avec une insuline plus rapide que la digestion il sera possible d'obtenir des performances comparables à ce que fait naturellement le corps humain, fantastique exemple de régulateur !



# IV

## Annexes





---

# Document pour l'éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle

**OBJECTIFS GLYCEMIQUES**

à jeun : 0,7 to 0,9 → 1,2 to 2...  
 en post prandial : 1,4 → 2,1, 6.0.

:

**INSULINE BASALE** : Standard : 0,35 U/kg

ma dose : .....

.....

.....

**UNITES/PORTION** : standard 2U/portion (20 g)

**Répartition par repas** :

Petit déjeuner	Déjeuner	dîner
3	1,5	1,5

mes U/P

**COMPENSATOIRE**

- avant les repas
- dans l'après-midi à + de 3 h du repas

entre 1.5 et 2 g + 1 U	entre 2 et 2.50 g + 2 U	entre 2,5 et 3 g + 3 U	> 3 g + 4 U
---------------------------	----------------------------	---------------------------	----------------

**mes compléments**

entre 1.5 et 2 g + .....U	entre 2 et 2.50 g + .....U	entre 2,5 et 3 g + .....U	> 3 g + ..... U
------------------------------	-------------------------------	------------------------------	--------------------

**LE RESUCRAGE**

Standard	15 g de glucides simples (rapides) fait remonter la glycémie de <b>0,50 g</b>
ma quantité	15 g de glucides simples (rapides) fait remonter la glycémie de .....

- dans la journée  
 → que des **sucres simples**
- dans la nuit (entre minuit et 1 h avant le lever)  
 → **sucres simples + sucres complexes**

**Hackensack University Medical Center  
The Joseph M. Sanzari Children's Hospital  
The Molly Center for Children with Diabetes and Endocrine Disorders  
551-996-5329**

## Calculation Sheet for Rapid-Acting Insulin Bolus

### Step 1: Calculate Carbohydrate Bolus

$$\frac{\text{Carbohydrates (CHO) in Meal or Snack}}{\text{Carbohydrate (CHO) Ratio}} = \frac{\text{Carbohydrate (CHO) Bolus}}{\text{Carbohydrate (CHO) Bolus}}$$

### Step 2: Calculate Correction Bolus

$$\frac{\text{Present Glucose} - \text{Target Glucose}}{\text{Glucose to Correct}} \div \text{Correction Factor} = \frac{\text{Correction Bolus}}{\text{Correction Bolus}}$$

### Step 3: Calculate Total Insulin Bolus

$$\frac{\text{Carbohydrates (CHO) Bolus}}{\text{Carbohydrates (CHO) Bolus}} + \frac{\text{Correction Bolus}}{\text{Correction Bolus}} = \text{Total Bolus units of rapid-acting insulin}$$

**Carbohydrate Ratio** - How many grams of carbohydrates will be covered by one unit of insulin.

**Correction Factor** - How many points one unit of insulin will lower the blood glucose.

**Target Glucose** - Blood glucose value used for insulin dose calculations. This is a number within your goal range.

#### Insulin Dose is...

**Insulin to CHO ratio = 1 : \_\_\_\_\_**

**Correction factor = 1 unit lowers blood glucose by \_\_\_\_\_**

**Down to target glucose \_\_\_\_\_**

Hackensack University Medical Center is pleased to provide access to the resource material contained herein. **This material is provided for informational use only and is not intended to be medical advice.** It is important that you discuss any questions you may have with your physician or healthcare provider.

Created: 10/07  
Revised: 3/14



# Insulin Bolus Calculator

## 1. Calculate carbohydrate bolus

$$\boxed{\phantom{000}} \div \boxed{\phantom{000}} = \boxed{\phantom{000}}$$

grams of carbohydrate      **CARBOHYDRATE RATIO**      carbohydrate bolus

## 2. Calculate correction bolus

$$\boxed{\phantom{000}} - \boxed{\phantom{000}} = \boxed{\phantom{000}} \div \boxed{\phantom{000}} = \boxed{\phantom{000}}$$

blood glucose      **CORRECTION TARGET**      amount to correct      **CORRECTION FACTOR**      correction bolus

## 3. Calculate total insulin bolus

$$\boxed{\phantom{000}} + \boxed{\phantom{000}} = \boxed{\phantom{000}} \rightarrow \boxed{\phantom{000}}$$

carbohydrate bolus      correction bolus      total      rounded total insulin bolus

### Carbohydrate Ratio:

How many grams of carbohydrates will be covered by one unit of insulin

### Correction Factor:

How many points one unit of insulin will lower the blood glucose

### Correction Target:

Target blood glucose value used to calculate insulin correction bolus

### Rounding Rules for 1/2 Unit:

0.1 - 0.3 = round down to whole unit  
 0.4 - 0.7 = round to 1/2 unit  
 0.8 - 0.9 = round up to whole unit

### Rounding Rules for Whole Unit:

0.1 - 0.4 = round down to whole unit  
 0.5 - 0.9 = round up to whole unit

### DO NOT CALCULATE CORRECTION BOLUS:

- If your blood glucose is less than your correction target.
- If it has been less than 3 hours since your last carbohydrate or correction bolus
- If a low blood glucose has been treated in the past 3 hours
- If it has been less than one hour since vigorous exercise
- At bedtime or during the night until directed otherwise



**NATIONWIDE CHILDREN'S**  
*When your child needs a hospital, everything matters.<sup>SM</sup>*



## Matrices Jacobiennes pour l'identifiabilité et l'observabilité

La matrice Jacobienne pour l'identifiabilité est :

$$\mathcal{J}_\theta^{(i)}(x, \theta) = \begin{pmatrix} 1 & -x_2(t) & 0 & x_4(t) & 0 \\ 0 & \frac{x_2(t) - x_3(t)}{\theta_3} & -\frac{(x_2(t) - x_3(t))\theta_2}{\theta_3^2} & -\frac{x_4(t) - x_5(t)}{\theta_5} & \frac{(x_4(t) - x_5(t))\theta_4}{\theta_5^2} \\ 0 & -\frac{x_2(t) - 2x_3(t) + u_1(t)}{\theta_3^2} & \frac{2(x_2(t) - 2x_3(t) + u_1(t))\theta_2}{\theta_3^3} & \frac{x_4(t) - 2x_5(t) + u_1(t)}{\theta_5^2} & -\frac{2(x_4(t) - 2x_5(t) + u_1(t))\theta_4}{\theta_5^3} \\ 0 & \frac{x_2(t) - 3x_3(t) + 2u_1(t) - \dot{u}_1(t)}{\theta_3^3} & -\frac{3(x_2(t) - 3x_3(t) + 2u_1(t) - \dot{u}_1(t))\theta_2}{\theta_3^4} & -\frac{x_4(t) - 3x_5(t) + 2u_1(t) - \dot{u}_1(t)}{\theta_5^3} & \frac{3(x_4(t) - 3x_5(t) + 2u_1(t) - \dot{u}_1(t))\theta_4}{\theta_5^4} \\ 0 & -\frac{x_2(t) - 4x_3(t) + 3u_1(t) - 2\dot{u}_1(t) + \ddot{u}_1(t)}{\theta_3^4} & \frac{4(x_2(t) - 4x_3(t) + 3u_1(t) - 2\dot{u}_1(t) + \ddot{u}_1(t))\theta_2}{\theta_3^5} & \frac{x_4(t) - 4x_5(t) + 3u_1(t) - 2\dot{u}_1(t) + \ddot{u}_1(t)}{\theta_5^4} & -\frac{4(x_4(t) - 4x_5(t) + 3u_1(t) - 2\dot{u}_1(t) + \ddot{u}_1(t))\theta_4}{\theta_5^5} \end{pmatrix}$$

La matrice Jacobienne pour l'observabilité est :

$$\mathcal{J}_x^{(i)}(x, \theta) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & \frac{\theta_2}{\theta_3} & -\frac{\theta_2}{\theta_3} & -\frac{\theta_4}{\theta_5} & \frac{\theta_4}{\theta_5} \\ 0 & -\frac{\theta_2}{\theta_3^2} & 2\frac{\theta_2}{\theta_3^2} & \frac{\theta_4}{\theta_5^2} & -2\frac{\theta_4}{\theta_5^2} \\ 0 & \frac{\theta_2}{\theta_3^3} & -3\frac{\theta_2}{\theta_3^3} & -\frac{\theta_4}{\theta_5^3} & 3\frac{\theta_4}{\theta_5^3} \end{pmatrix}$$

La matrice Jacobienne pour l'identifiabilité et l'observabilité conjoints est :

$$\mathcal{J}_{x,\theta}^{(i)}(x, \theta) = \left( \frac{\partial y^{(i)}}{\partial x_j} \mid \frac{\partial y^{(i)}}{\partial \theta_l} \right) = \left( \mathcal{J}_x^{(i)}(x, \theta) \mid \mathcal{J}_\theta^{(i)}(x, \theta) \right)$$



## Publications

### Journaux

N. Magdelaine, L. Chaillous, I. Guilhem, J.-Y. Poirier, M. Krempf, C. Moog, E. Le Carpentier. "A Long-term Model of the Glucose-Insulin Dynamics of Type 1 Diabetes". IEEE Trans. Biomed. Eng., 2015, 62 (6), pp.1546-1552.

K. Menani, T. MohammadRidha, N. Magdelaine, M. Abdelaziz, C. H. Moog, "Positive Sliding Mode Control for Blood Glucose Regulation", International Journal of Systems Science, Taylor & Francis, 2018

### Conférences

T. MohammadRidha, P. S. Rivadeneira, M. Cardelli, N. Magdelaine, C. H. Moog, "Towards Hypoglycemia Prediction and Avoidance for Type 1 Diabetic Patients", 56th IEEE Conférence on Decision and Control, Dec 2017, Melbourne

P. S. Rivadeneira, C. H. Moog, N. Magdelaine, J. Sereno, "Blood glycemia reconstruction from discrete measurements using an impulsive observer", In Proceedings of the 20th IFAC WC, 2017

A. H. Gonzalez, P. S. Rivadeneira, A. Ferramosca, N. Magdelaine, C. H. Moog, "Impulsive Zone MPC for Type I Diabetic Patients based on a long-term model", In Proceedings of the 20th IFAC WC, 2017

### Posters

N. Magdelaine, L. Chaillous, I. Guilhem, J-Y. Poirirer, M. Krempf, A.-L. Fournier-Guilloux, C. Moog, E. Le Carpentier , "A relevant glucose-insulin model Validation using Clinical Data", ATTD 2016, 9th International Conference on Advanced Technologies & Treatments of Diabetes, Feb 2016, Milano, Italy.

N. Magdelaine, L. Chaillous, I. Guilhem, J-Y. Poirirer, M. Krempf, A.-L. Fournier-Guilloux, C. Moog , "Wavelets for CGM off-line Denoising", ATTD 2016, Feb 2016, Milano, Italy.

N. Magdelaine, L. Chaillous, I. Guilhem, J-Y. Poirirer, M. Krempf, C. Moog, E. Le Carpentier , "A relevant glucose-insulin dynamics model for type-I diabetes", 8th International Conference on Advanced Technologies & Treatments of Diabetes (ATTD 2015), Feb 2015, Paris

## **Brevet**

N. Magdelaine, P.S. Rivadeneira, C. Moog, L. Chaillous, M. Krempf,  
Brevet international PCT/EP2017/076209

# Bibliographie

- [1] F.G. Banting, C.H. Best, J.B. Collip, W.R. Campbell, and A.A. Fletcher. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 1922. 15
- [2] A. Mohn, C. Kavan, E. Bourcelot, C. Zimmermann, and A. Penfornis. Insulinothérapie fonctionnelle : un modèle d’approche éducative pour les patients ayant un diabète de type 1. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(6) :469–476, Dec 2012. 15, 28, 36, 38, 55, 56, 57, 64, 126
- [3] V.-A Chabot and M.-H. Blanc. *Diabète, Mieux connaître, Mieux comprendre, Mieux gérer, 2eme ed.*, pages 78–82. Medecine & Hygiène, 2002. 15, 28
- [4] L. Szablewski. Glucose homeostasis-mechanism and defects. *INTECH Open Access Publisher*, 2011. 15, 28
- [5] A.H. Kadish. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control. *ASAIO Journal*, 9(1) :363–367, May 1963. 15, 119
- [6] S. Trevitt, S. Simpson, and A. Wood. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes : What Systems Are in Development ? *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10(3) :714–723, 2016. 15, 31, 32, 120, 122
- [7] The 670G System - P160017. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm522764.htm>. 15, 31, 120
- [8] C. Cobelli, E. Renard, and B. Kovatchev. Artificial Pancreas : Past, Present, Future. *Diabetes*, 60(11) :2672–2682, 2011. 15, 32, 122
- [9] R. Gondhalekar, E. Dassau, and F.J. Doyle. Periodic zone-MPC with asymmetric costs for outpatient-ready safety of an artificial pancreas to treat type 1 diabetes. *Diabetes*, 60(11) :2672–2682, 2011. 15, 32, 122
- [10] V.W. Bolie. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J Appl Physiol*, 16 :783–788, September 1961. 15, 33, 34
- [11] A. Makroglou, J. Li, and Y. Kuang. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes : an overview. *Applied Numerical Mathematics*, 56 :559–573, 2006. 15
- [12] C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao, and B.P. Kovatchev. Diabetes : Models, Signals, and Control. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2 :54–96, January 2009. 15, 35
- [13] P. Palumbo, S. Ditlevsen, A. Bertuzzi, and A. De Gaetano. Mathematical modeling of the glucose–insulin system : A review. *Mathematical Biosciences*, 244 :69–81, 2013. 15

- [14] C. Cobelli, C. Dalla Man, M.G. Pedersen, A. Bertoldo, and G. Toffolo. Advancing Our Understanding of the Glucose System via Modeling : A Perspective. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, 61(5) :1577–1592, 2014. 15, 119
- [15] J. Walsh, R. Roberts, and L. Heinemann. Confusion Regarding Duration of Insulin Action : A Potential Source for Major Insulin Dose Errors by Bolus Calculators. *J Diabetes Sci. Technol.*, 8(1) :170–178, 2014. 16, 30, 60
- [16] R.N. Bergman, L.S. Phillips, and C. Cobelli. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man : measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*, 68(6) :1456–1467, December 1981. 16, 33, 34, 41
- [17] A. De Gaetano and O. Arino. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *J Math Biol*, 40(2) :136–168, February 2000. 16, 33, 35, 36
- [18] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P.V. Carroll, L.J. Chassin, I.J. Gowrie, N.C. Jackson, R.S. Tudor, A.M. Umpleby, and R.H. Jones. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 282(5) :E992–E1007, May 2002. 16, 33, 38, 110
- [19] C. Dalla Man, R.A. Rizza, and C. Cobelli. Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 54(10) :1740–1749, October 2007. 16, 33, 41, 51, 109
- [20] A. Kowalski. Pathway to Artificial Pancreas System Revisited : Moving Downstream. *Diabetes Care*, 38 :1036–1043, 2015. 17, 120, 145
- [21] Collégiale des Enseignants de Nutrition. Enseignement du premier cycle, photocopié national. <http://campus.cerimes.fr/nutrition/poly-nutrition1.pdf>, July 2010. 23, 24, 161
- [22] A. Basdevant, M. Laville, and E. Lerebours. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*, chapter 6, pages 42–53. Flammarion Médecine, 2001. 24, 55
- [23] B. Beaufrère and X. Leverve. Physiologie du jeûne. In *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*, pages 423–434. Springer Paris, January 2007. 24, 55
- [24] Ader M. and Bergman R. N. Peripheral effects of insulin domi-nate suppression of fasting hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 258 :E1020–E1032, 1990. 24, 109
- [25] E.J. Henriksen. Invited review : Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J. Appl. Physiol.*, 93(2) :788–796, 2002. 24, 30, 113, 123, 126, 161
- [26] N. Jeandidier, J.-P. Riveline, N. Tubiana-Rufi, A. Vambergue, B. Catargi, V. Melki, G. Charpentier, and B. Guerci. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump in clinical practice. *Diabetes & Metabolism*, 34(4) :425–438, September 2008. 28, 56, 57
- [27] Rules of Engagement for Basal Insulin Adjustment (Or, Avoiding Basal Blunders !) - thinking like a pancreas. <https://diatribe.org/issues/26/thinking-like-a-pancreas>, 2010. 28, 36, 38, 64
- [28] Adjusting Your Basal Rates On Insulin Pumps . [https://www.childrensmc.org/library/uploadedFiles/childrensmcorg/Clinics\\_and\\_Services/Clinics\\_and\\_Departments/Endocrinology\\_and\\_Diabetes/Diabetes\\_Team/Adjusting%20Your%20Basal%20Rates%20on%20Insulin%20Pumps4.pdf](https://www.childrensmc.org/library/uploadedFiles/childrensmcorg/Clinics_and_Services/Clinics_and_Departments/Endocrinology_and_Diabetes/Diabetes_Team/Adjusting%20Your%20Basal%20Rates%20on%20Insulin%20Pumps4.pdf). 28, 36, 38, 55, 64

- [29] P.J. Campbell, G.B. Bolli, P.E. Cryer, and J.E. Gerich. Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with Insulin-dependent diabetes mellitus - Accelerated Glucose production and impaired glucose utilization due to nocturnal surges in growth hormone secretion. *New Engl. J. Med.*, 312 :1473–1479, June 1985. 28, 93, 101, 138, 159
- [30] L. Hinshaw, C. Dalla Man, D.K. Nandy, A. Saad, A.E. Bharucha, J.A. Levine, R.A. Rizza, R. Basu, R.E. Carter, C. Cobelli, Y.C. Kudva, and A. Basu. Diurnal Pattern of Insulin Action in Type 1 Diabetes, Implications for a closed-loop system. *Diabetes*, 62 :2223–2229, 2013. 30, 126
- [31] T. Nakamura, Y. Hirota, N. Hashimoto, T. Matsuda, M. Takabe, K. Sakaguchi, W. Ogawa, and S. Seino. Diurnal variation of carbohydrate insulin ratio in adult type 1 diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Investig.*, 5(1) :48–50, February 2014. 30, 98, 101, 126
- [32] A. Esvant, I. Guilhem, A. Jouve, A.-M. Leguerrier, and J.-Y. Poirier. Assistants bolus : Calcul de l'insuline active résiduelle (iar), utilisation effective par les patients. *Diabetes & Metabolism*, March 2013. 30
- [33] S. Coisne. Détourner des cellules pour soigner le diabète. *La Recherche*, 437 :38–42, January 2010. 31
- [34] Un pancréas bio-artificiel. <http://www.ceed-diabete.org/fr/recherche/biotechnologies/pancrea-bioartificiel-2/>, April 2014. 31
- [35] R.N. Bergman, Y. Ziya Ider, C.R. Bowden, and C. Cobelli. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology*, 236(6) :E667–E677, 1979. 34, 36, 41
- [36] G. Toffolo, R.N. Bergman, D.T. FineGood, C.R. Bowden, and C. Cobelli. Quantitative Estimation of Beta Cell the Intact Organism. A Minimal Model of Insulin Kinetics in the Dog. *Diabetes*, 29(12) :979–990, December 1980. 34, 41
- [37] S.M. Furler, E.W. Kraegen, R.H. Smallwood, and D.J. Chisholm. Blood Glucose Control by Intermittent Loop Closure in the Basal Mode : Computer Simulation Studies with a Diabetic Model. *Diabetes Care*, 8(6) :553–561, 1985. 35
- [38] F. Chee, T.L. Savkin, A.V. Fernando, and S. Nahavandi. Optimal  $H^\infty$  Insulin Injection Control for Blood Glucose Regulation in Diabetic Patients. *IEEE Trans. Bio. Med. Eng.*, 52(10) :1625–1631, October 2005. 35
- [39] M. Penet, Hervé Guéguen, and A. Belmiloudi. A Robust Receding Horizon Control Approach to Artificial Glucose Control for Type 1 Diabetes. In *Proceedings of the 9th IFAC Symposium on Nonlinear Control Systems*, pages 833–838, September 2013. 35
- [40] S. Panunzi, P. Palumbo, and A. De Gaetano. A discrete Single Delay Model for the Intra-Venous Glucose Tolerance Test. *Theoretical Biology and Medical Modeling*, 35(4), 2007. 37
- [41] A. De Gaetano, S. Panunzi, A. Matone, A. Samson, J. Vrbikova, B. Bendlova, and G. Pacini. Routine OGTT : A Robust Model Including Incretin Effect for Precise Identification of Insulin Sensitivity and Secretion In a Single Individual. *PLOS ONE*, 8(8), 2013. 37
- [42] R. Hovorka, V. Canonico, L.J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M.O. Federici, T.M. Pieber, H.C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, and M.E. Wilinska. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25 :905–920, 2004. 39, 40, 115, 122



- [43] M.E. Wilinska, L.J. Chassin, C.L. Acerini, J.M. Allen, D.B. Dunger, and R. Hovorka. Simulation Environment to Evaluate Closed-Loop Insulin Delivery Systems in Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(1) :132–144, January 2010. [40](#)
- [44] C. Cobelli, G. Federspil, G. Pacini, A. Salvan, and C. Scandellari. An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Math. Biosci.*, 58 :27–60, 1982. [41](#), [109](#)
- [45] C. Cobelli and A. Mari. Validation of mathematical models of complex endocrine-metabolic systems : A case study on a model of glucose regulation. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 21 :390–399, 1983. [41](#)
- [46] R. Basu, B.D. Camillo, G. Toffolo, A. Basu, P. Shah, A. Vella, R. Rizza, and C. Cobelli. Use of a novel triple tracer approach to assess postprandial glucose metabolism. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284 :E55–E69, 2003. [41](#)
- [47] C. Dalla Man and C. Cobelli. A system model of oral glucose absorption : Validation on gold standard data. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 53(12) :2472–2478, December 2006. [41](#), [51](#), [52](#)
- [48] C. Dalla Man, D.M. Raimondo, R.A. Rizza, and C. Cobelli. GIM, Simulation Software of Meal Glucose–Insulin Model. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(3) :323–330, May 2007. [41](#)
- [49] B.P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man, and C. Cobelli. In Silico Preclinical Trials : A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(1) :44–55, January 2009. [41](#), [139](#)
- [50] I. Ben Abbes. *Développement d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique appliqué aux patients diabétiques de type 1*. PhD thesis, Supelec, Rennes, June 2013. [41](#), [51](#), [52](#)
- [51] R. Vinsentin, C. Dalla Man, B. Kovatchev, and C. Cobelli. The University of Virginia/Padova Type 1 Diabetes Simulator Matches the Glucose Traces of a Clinical Trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 16(7) :428–434, 2014. [44](#), [46](#), [106](#)
- [52] R. Vinsentin, C. Dalla Man, Y.C. Kudva, A. Basu, and C. Cobelli. Circadian Variability of Insulin Sensitivity : Physiological Input for In Silico Artificial Pancreas. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 17(1) :1–7, 2015. [44](#)
- [53] R. Vinsentin, C. Dalla Man, and C. Cobelli. One-Day Bayesian Cloning of Type 1 Diabetes Subjects : Toward a Single-Day UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator. *IEEE Transactions on BioMedical Engineering*, 63(11) :2416–2424, November 2016. [44](#)
- [54] D.A. Finan, C.C. Palerm, F.J. Doyle, H. Zisser, L. Jovanovič, W.C. Bevier, and D.E. Seborg. Identification of empirical dynamic models from type 1 diabetes subject data. In *American Control Conference*, pages 2099–2104, 2008. [44](#)
- [55] F. Stahl and R. Johansson. Diabetes mellitus and short-term prediction based on blood glucose measurements. *Mathematical Bioscience*, (217) :101–117, 2009. [44](#)
- [56] G. Sparacino, F. Zanderigo, S. Corazza, A. Maran, A. Facchinetti, and C. Cobelli. Glucose Concentration can be Predicted Ahead in Time From Continuous Glucose Monitoring Sensor Time-Series. *IEEE Transactions on BioMedical Engineering*, 54(5) :931–629, May 2007. [44](#), [46](#)
- [57] C. Zhao, H.C. Zisser, L. Jovanovič, F.J. Doyle, and D.E. Seborg. Online Prediction of Subcutaneous Glucose Concentration for Type 1 Diabetes Using Empirical Models and Frequency-Band Separation. *AIChE Journal*, 60(2) :574–584, February 2014. [45](#), [46](#), [101](#)

- [58] K. Turksoy, L. Quinn, E. Littlejohn, and A. Cinar. Multivariable Adaptive Identification and Control for Artificial Pancreas System. *IEEE Trans. Bio. Med. Eng.*, 3(61) :883–891, March 2014. 45
- [59] C. Zhao and C. Yu. Rapid Model Identification for Online Subcutaneous Glucose Concentration Prediction for New Subjects With Type 1 Diabetes. *IEEE Trans. Bio. Med. Eng.*, 5(62) :1333–1344, May 2015. 45
- [60] H. Kirchsteiger, G.C. Estrada, S. Pölzer, E. Renard, and L. del Re. Estimating Interval Process Models for Type 1 Diabetes for Robust Control Design. In *IFAC 18th World Congress*, pages 11761–11766, August 2011. 45, 51, 52
- [61] F. Reiterer, H. Kirchsteiger, A. Assalone, G. Freckmann, and L. del Re. Performance assessment of estimation methods for CIR/ISF in bolus calculators. *IFAC Papers Online*, 48(20) :231–236, August 2015. 45, 46
- [62] F. Reiterer, M. Reiter, and L. del Re. Nonlinear Approach to Virtual Trials for Insulin Dosing Systems. In *2017 American Control Conference*, pages 586–591, May 2017. 45
- [63] N. Magdelaine, L. Chaillous, I. Guilhem, J.-Y. Poirier, M. Krempf, C. H. Moog, and E. Le Carpentier. A Long-term Model of Glucose-Insulin Dynamics for type 1 Diabetes. *IEEE Trans. on BioMed. Engineering*, 62(6) :1546–1552, June 2015. 45, 115
- [64] A. Haidar, M.E. Wilinska, J.A. Graveston, and R. Hovorka. Stochastic Virtual Population of Subjects With Type 1 Diabetes for the Assessment of Closed-Loop Glucose Controllers. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 60(12) :3524–3533, Dec 2013. 46, 115
- [65] Pierre Duhem. *La théorie physique. Son objet, sa structure*, page 44. Vrin Ed. de poche. 50
- [66] E. Horova, J. Mazoch, J. Hilgertova, J. Kvasnicka, J. Skrha, J. Soupal, and M. Prazny. Acute Hyperglycemia Does Not Impair Microvascular Reactivity and Endothelial Function during Hyperinsulinemic Isoglycemic and Hyperglycemic Clamp in Type 1 Diabetic Patients. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 8 pages. 50
- [67] Sanofi-Aventis. Monographie de produit Apidra insuline glulisine. <http://products.sanofi.ca/fr/apidra.pdf>, 2013. 50, 51, 59, 90, 101
- [68] G. Nucci and C. Cobelli. Models of subcutaneous insulin kinetics. a critical review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 62 :249–257, 2000. 51
- [69] C. Ellingsen, E. Dassau, H. Zisser, B. Grosman, L. Percival, M.W. Jovanovič, and F.J. Doyle. Safety Constraints in an Artificial Pancreatic  $\beta$  Cell : An implementation of Model Predictive Control with Insulin on Board. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(3) :536–544, May 2009. 59, 122
- [70] L. Farina and S. Rinaldi. *Positive Linear Systems : Theory and Applications*. John Wiley & Sons, 2000. 65, 128
- [71] Lennart Ljung. *System Identification - Second edition*. Prentice Hall PTR, 1999. 75
- [72] M. Breton and B. Kovatchev. Analysis, Modeling, and Simulation of the Accuracy of Continuous Glucose Sensors. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(5) :853 – 862, Sep 2008. 79, 101, 139
- [73] A.S. Shin and M. Camilleri. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes*, 62 :2667–2673, 2013. 100, 113

- [74] V. Moscardo, P. Rossetti, F.J. Ampudia-Blasco, and J. Bondia. Modelling adrenaline secretion during counterregulatory response in Type 1 Diabetes for improved hypoglycaemia prediction. *IFAC Papers Online*, 48(20) :213–218, August 2015. [109](#)
- [75] A. Mitrakou, D. Kelley, T. Veneman, T. Jenssen, T. Pangburn, J. Reilly, and J. Gerich. Contribution of Abnormal Muscle and Liver Glucose Metabolism to Postprandial Hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes*, 39 :1381–1390, November 1990. [110](#)
- [76] N.N. Abumrad, A.D. Cherrington, P.E. Williams, W.W. Lacy, and D. Rabin. Absorption and disposition of a glucose load in the conscious dog. *Am. J. Physiol*, 242 :E398–E406, 1982. [110](#)
- [77] J.F. Brun, R. Guintrand-Hugret, C. Boegner, O. Bouix, and A. Orsetti . Influence of Short-Term Submaximal Exercise on Parameters of Glucose Assimilation Analyzed With the Minimal Model. *Metabolism*, 44(7) :833–840, July 1995. [113](#), [123](#), [161](#)
- [78] Marc Breton. Physical Activity—The Major Unaccounted Impediment to Closed Loop Control. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(1) :169–174, January 2008. [113](#)
- [79] C. Dalla Man, M. Breton, and C. Cobelli. Physical Activity into the Meal Glucose-Insulin Model of Type 1 Diabetes : In Silico Studies. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(1) :56–67, January 2009. [113](#)
- [80] Y. Ruan, M.E. Wilinska, H. Thabit, and R. Hovorka. Modeling Day-to-Day Variability of Glucose-Insulin Regulation over 12-Week Home Use of Closed-loop Insulin Delivery. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, June 2017. [115](#)
- [81] E. Cengiz, J.L. Sherr, S.A. Weinzimer, and W.V. Tamborlane. New-generation diabetes management : glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Rev Med Devices*, 8(4) :449—458, July 2011. [119](#)
- [82] A.M. Albisser, B.S. Leibel, T.G. Ewart, Z. Davidovac, C.K. Botz, and W. Zingg. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes*, 23 :389—396, 1974. [119](#)
- [83] E.F. Pfeiffer, C. Thum, and A.H. Clemens. The artificial beta cell — a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). *Horm Metab Res*, 6 :339–342, 1974. [119](#)
- [84] J. Mirouze, J.L. Selam, T.C. Pham, and D. Cavadore. Evaluation of exogenous insulin homeostasis by the artificial pancreas in insulin-dependent diabetes. *Diabetologia*, 13 :273–278, 1977. [119](#)
- [85] E.W. Kraegen, L.V. Campbell, Y.O. Chia, H. Meler, and L.C. Lazarus. Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas. *Australian and New Zealand Journal of Medecine*, 7 :280–286, 1977. [119](#)
- [86] G.M. Steil, A.E. Panteleon, and K. Rebrin. Closed-loop insulin delivery — the path to physiological glucose control. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56 :125–144, 2004. [120](#), [121](#)
- [87] G.M. Steil, K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri, and M.F. Saad. Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 55(12) :3344—3350, 2006. [120](#)
- [88] M. Loutseiko, G. Voskanyan, B. Keenan, and G.M. Steil. Closed-Loop Insulin Delivery Utilizing Pole Placement to Compensate for Delays in Subcutaneous Insulin Delivery. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5(6) :1342—1351, November 2011. [120](#)

- [89] J.L. Ruiz, J.L. Sherr, E. Cengiz, L. Carria, A. Roy, G. Voskanyan, W.V. Tamborlane, and S.A. Weinzimmer. Effect of Insulin Feedback on Closed-Loop Glucose Control : A Crossover Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(5) :1123—1130, September 2012. [121](#)
- [90] B.W. Bequette. A Critical Assessment of Algorithms and Challenges in the Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 7(1) :28—47, 2005. [121](#)
- [91] F. Cameron, B.W. Bequette, D.M. Wilson, B.A. Buckingham, H. Lee, and G. Niemeyer. A Closed-Loop Artificial Pancreas Based on Risk Management. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5(2) :368—379, March 2011. [121](#)
- [92] A. Revert, F. Garelli, J. Pico, H. De Battista, P. Rossetti, J. Vehi, and J. Bondia. Safety Auxiliary Feedback Element for the Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, 60(8) :2113–2122, 2013. [121](#)
- [93] I. Salla-Mira, J.L. Diez, and J. Bondia. Insulin limitation in the Artificial Pancreas by Sliding Mode Reference Conditioning and Insulin Feedback : an in silico comparison. In *Proceedings of the 20th World congress IFAC*, pages 8009–8014, July 2017. [121](#)
- [94] S.A. Weinzimmer, G.M. Steil, K.L. Swan, J. Dziura, N. Kurtz, and W.V. Tamborlane. Fully Automated Closed-Loop Insulin Delivery Versus Semiautomated Hybrid Control in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes Using an Artificial Pancreas. *Diabetes Care*, 31(5) :934—939, 2008. [121](#)
- [95] M.A. Quemerais, M. Doron, F. Dutrech, V. Melki, S. Franc, M. Antoniakios, G. Charpentier, H. Hanaire, and P.Y. Benhamou. Preliminary Evaluation of a New Semi-Closed-Loop Insulin Therapy System Over the Prandial Period in Adult Patients With Type I Diabetes : The WP6.0 Diabeloop Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(6) :1177–1184, 2014. [122](#)
- [96] R. Gondhalekar, E. Dassau, H.C. Zisser, and F.J. Doyle. Periodic-Zone Model Predictive Control for Diurnal Closed-Loop Operation of an Artificial Pancreas. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(6) :1446–1460, November 2013. [122](#)
- [97] P.S. Rivadeneira, A. Ferramosca, and A.H. González. Mpc with state window target control in linear impulsive systems. *IFAC-PapersOnLine*, 48(23) :507–512, 2015. [122](#)
- [98] A.H. Gonzalez, P.S. Rivadeneira, A. Ferramosca, N. Magdelaine, and C.H. Moog. Impulsive Zone MPC for Type I Diabetic Patients based on a long-term model. In *Proceedings of the 20th World congress IFAC*, pages 15294–99, July 2017. [123](#)
- [99] F.J. Doyle, L.M. Hyuett, J.B. Lee, H.C. Zisser, and E. Dassau. Closed-Loop Artificial Pancreas Systems : Engineering the Algorithms. *Diabetes Care*, 37 :1191–1197, May 2014. [123](#), [125](#)
- [100] F.H. El-Khatib, J. Jiang, and E.R. Damiano. A Feasibility Study of Bihormonal Closed-Loop Blood Glucose Control Using Dual Subcutaneous Infusion of Insulin and Glucagon in Ambulatory Diabetic Swine. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(4) :789–803, July 2009. [123](#)
- [101] F.H. El-Khatib, C. Balliro, M.A. Hillard, K. L. Magyar, L. Ekhlaspour, M. Sinha, D. Mondesir, A. Esmaeili, C. Hartigan, M. J. Thompson, S. Malkani, J.P. Lock, D.M. Harlan, P. Clinton, E. Frank, D.M. Wilson, D. DeSalvo, L. Norlander, T. Ly, B.A. Buckingham, J. Diner, M. Dezube, L.A. Young, A. Goley, M. S. Kirkman, J.B. Buse, H. Zheng, R.R. Selagamsetty, E.R. Damiano and S.J. Russell. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes : a multicentre randomised crossover trial. *The Lancet*, 389(3) :369–380, 2017. [123](#)

- [102] S. D. Patek, L. Magni, E. Dassau, C. Hughes-Karvetski, C. Toffanin, G. De Nicolao, S. Del Favero, M. Breton, C. Dalla Man, E. Renard, H. Zisser, F. J. Doyle, III, C. Cobelli, and B. P. Kovatchev, and International Artificial Pancreas (iAP) Study Group. Modular Closed-Loop Control of Diabetes. *IEEE Trans. Bio. Med. Eng.*, 59(11):2986–2999, November 2012. [123](#)
- [103] K. Turksoy, S. Samadi, J. Feng, E. Littlejohn, L. Quinn, and A. Cinar. Meal-Detection in Patients with Type 1 Diabetes : A New Module for The Multivariable Adaptive Artificial Pancreas Control System. *IEEE Trans. Bio. Med. Eng.*, 1(20):47–54, January 2016. [123](#)
- [104] T. Bastian, A. Maire, J. Dugas, A. Ataya, C. Villars, F. Gris, E. Perrin, Y. Caritu, M. Doron, S. Blanc, P. Jallon, and C. Simon. Automatic identification of physical activity types and sedentary behaviors from 3-axial accelerometer : lab-based calibrations are not enough. *Journal of Applied Physiology*, January 2015. [123](#)
- [105] E.B. Castelan and J.C. Hennet. On invariant polyhedra of continuous-time linear systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 38(11):1680–85, 1993. [128](#)
- [106] Guy Leuret. Commande modale. Polycopié de cours EI3, Ecole Centrale de Nantes. [130](#), [132](#)
- [107] N. Magdelaine, P.S. Rivadeneira, C. Moog, L. Chaillous, M. Krempf. Brevet international PCT/EP2017/076209. [144](#)
- [108] The Nightscout IOB-COB website. <http://www.nightscout.info/wiki/labs/the-nightscout-iob-cob-website>, February 2015. [146](#)
- [109] A. Beneyto and J. Vehi. Closed-loop blood glucose control using insulin and carbohydrates in front meals and exercise. In *Proceedings of the 20th World congress IFAC*, pages 2094–2099, July 2017. [146](#)





# Thèse de Doctorat

Nicolas MAGDELAINE

Diabète de type 1

du modèle ... à la boucle fermée

Type 1 diabetes

from the model to the closed-loop

## Résumé

Pour les personnes atteintes du diabète de type 1 le traitement actuel consiste en de multiples injections quotidiennes d'insuline afin de maintenir la glycémie dans une plage admissible. Les complications à long terme peuvent être réduites grâce à des injections d'insuline correctement dosées mais également grâce à un système de régulation automatique de glycémie.

Cette Thèse présente un nouveau modèle du métabolisme du patient diabétique de type 1. Son interprétation le rend directement utilisable pour dresser le profil des patients et les conseiller sur leurs injections d'insuline. La Société Francophone du Diabète a financé des essais cliniques réalisés actuellement au CHU de Nantes pour valider ce modèle.

La deuxième contribution de cette Thèse est une loi de commande qui pour la première fois garantit à la fois positivité de la commande et l'absence d'hypoglycémie qui sont les deux contraintes fortes de ce problème. Elle s'inspire du calcul du bolus, tel que le font les patients tous les jours et tel que l'insulinothérapie le préconise. La commande Hypo-Free Hyper-Minimizer est la version destinée à fonctionner dans une boucle hybride ; le Dynamic Bolus Calculator régulera la glycémie dans une boucle autonome. Ces deux lois de commande restent simples, et en étant très proches de la pratique clinique sont donc immédiatement compréhensibles par les médecins et les patients. Notre travail balaye le spectre complet, de la démonstration rigoureuse de positivité de la commande et de l'état en termes d'ensemble positivement invariant, à l'application industrielle par un dépôt de Brevet.

## Mots clés

Diabète de type 1, Modélisation, Essais cliniques, Régulation automatique de glycémie, Systèmes Positifs, Brevet, Pancréas artificiel.

## Abstract

For people living with type 1 diabetes, today's treatment consists of a number of daily insulin injections in order to have a limited glycemic excursion. Poorly controlled glycemia leads to long term complications. In patient's everyday life, functional insulin therapy helps patients to adjust insulin doses. The artificial pancreas could significantly improve glycemia equilibrium by means of an automated insulin infusion using continuous glucose monitoring. The first contribution of this thesis is a new model of the metabolism for type 1 diabetic. The interpretation of this model allows to compute the tools for the functional insulin therapy. Thus it becomes possible to advise the patient on how much insulin to inject. The ongoing clinical study will evaluate the impact of the model. The second contribution is a control-law that guaranties both hypoglycemia avoidance and positivity of the injection for the first time. It is inspired from the clinical practice. The theoretical proof makes use of the theory of positively invariant sets. The Hypo-Free Hyper-Minimizer is designed to regulate glycemia in a hybrid closed-loop whereas the Dynamic Bolus Calculator is designed for the fully-automated artificial pancreas. This control-law gathers clinical practice, artificial pancreas hard constraints, and theoretical proof and is being protected through a patent.

## Key Words

Type-1 Diabetes, Modelling, Clinical study, glycemic control, Positive systems, Patent, Artificial pancreas.