



Université Batna 2 – Mostefa Ben Boulaïd
Faculté de Technologie
Département d'Electronique



Thèse

Préparée au sein des laboratoires LSPIE, LEA & LIAS

Présentée pour l'obtention du diplôme de :
Doctorat en Sciences en Electronique
Option : Micro-Electronique

Sous le Thème :

Embedded Controller Design for Diabetes

Présentée par :

DJOUIMA Mounir

Devant le jury composé de :

M. BENOUDJIT Nabil	Prof.	Université de Batna 2	Président
M. DRID Said	Prof.	Université de Batna 2	Rapporteur
M. MEHDI Driss	Prof.	Université de Poitiers, France	Rapporteur
M. GOLEA Ammar	Prof	Université de Biskra	Examineur
M. BENHAYA Abdelhamid	Prof.	Université de Batna 2	Examineur
M. CHERIFI-ALAOUI Larbi	MCA	Université de Picardie Jules Verne	Examineur
M. MALLEM Nouredine	Endocrinologue Diabétologue,	Batna	Invité

Septembre 2018

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dédicaces

A toute ma famille.

Remerciements

يقول النبي محمد صلى الله عليه وسلم: (من لم يشكر الناس لم يشكر الله)

La valeur d'un homme tient dans sa capacité à donner et non dans sa capacité à recevoir. *Albert Einstein*

Il est des gens qu'Allah a pourvu de cette âme, qui fait renaître tout ce qu'elle touche. Mon travail de doctorat, débuté il y a longtemps, était éparpillé, embrouillé et délaissé. Subitement, d'un enthousiasme communicatif, d'un regard savant, Monsieur **Said DRID**, Professeur à l'université de Batna 2 a permis à toutes les pièces de se clarifier, se raffiner.

En un temps record, il a rassemblé tous les éléments nécessaires, à l'aboutissement de ce travail. Par sa compétence, sa rigueur intellectuelle, son dynamisme, sa clairvoyance, sa disponibilité et son efficacité certaine, que je n'oublierai jamais, mon rêve est devenu réalité. En un mot, Pr **Said DRID** a été non seulement mon directeur de thèse, mais aussi le moteur vif et puissant de ce travail.

A vous Monsieur **Said DRID**, qui avez su mettre en musique, les paroles de ma composition scientifique ; je voudrai très humblement exprimer mes plus vifs remerciements.

Je remercie monsieur **Driss MEHDI**, Professeur à l'université de Poitiers, France de m'avoir fait profité de ses grandes qualités d'Automaticien et pour ses qualités humaines pleines de respect et de gentillesse. Elles ont été pour moi une source de motivation et d'exemplarité. Qu'il soit remercié aussi pour sa grande disponibilité et pour les moyens qu'il a mis à ma disposition, lors de mon passage au niveau du laboratoire d'Informatique et d'Automatique pour les Systèmes (LIAS) de l'école Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers. Cela a assuré pour moi, toutes les conditions qu'il fallait pour accomplir mon travail.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur **Nabil BENOUDJIT**, Professeur à l'université de Batna 2, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Vous m'offrez par là, le grand honneur et le grand plaisir. Vos qualités humaines et professionnelles susciteront toujours mon admiration.

Je tiens à exprimer toute ma grande reconnaissance à vous monsieur **Abdelhamid BENHAYA**, Professeur à l'université de Batna 2, pour l'honneur que vous me faites de bien vouloir juger ma thèse. Vous étiez le seul enseignant qui m'encourageait à persévérer dans ma thèse. Je n'oublierai jamais toute l'aide que vous m'aviez proposée. Vos qualités humaines et professionnelles, font de vous un enseignant aimé de tous. Vous avez cru en moi, veuillez trouver ici, ma profonde estime et mon grand respect.

Je vous remercie monsieur **Larbi CHRIFI-ALAOUI**, MCA à l'université de Picardie, Jules verne à l'IUT de l'Aisne, Cuffies-Soissons, France, pour l'honneur que vous me faites de bien vouloir juger ma thèse.

Mes remerciements vont aussi à monsieur **Ammar GOLEA**, Professeur à l'université de Biskra. Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de jury de cette thèse.

Monsieur **Noureddine MALLEM**, Endocrinologue Diabétologue à Batna ; je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant mon invitation pour juger la partie médicale de ce travail. Votre modestie et votre simplicité font de vous en plus de vos qualités

professionnelles, une référence mondiale en diabétologie. La gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous avez guidé mes pas dans le domaine de diabétologie, ont suscité ma bonne volonté de donner de mon mieux. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération, ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.

Je remercie également toutes les personnes qui ont pris le temps d'échanger avec moi sur le plan scientifique. En particulier, Jean Denis Gabano, Nezha Trigeassou, Aissi Salim, Lilia Benhouria (Medtronic), les représentants des laboratoires : Novonordisk, Sanofi Aventis, Lilly, Roche Diagnostics.

Ma mère Houria, sa présence et ses encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je fais, de ce que je suis.

Je remercie mes sœurs, mon frère, ma tante Kamla et particulièrement, mes sœurs Hasna et Sihem qui ont su par leur habileté me désigner la bonne piste pour reprendre ma thèse de doctorat.

De façon plus personnelle, je tiens à remercier mon épouse. Si j'ai eu l'opportunité de faire une thèse, c'est avant tout grâce à son soutien.

Une pensée pour terminer ces remerciements pour toi mon père abdelkader, qui ne m'as pas vu grandir, je sais que tu aurais été très fier de ton fils.

RESUME DE LA THESE ET MOTS-CLE
THESIS SUMMARY AND KEY-WORDS

ملخص و الكلمات الرئيسية

RESUME ET MOTS CLE

Résumé

La régulation de la concentration de glucose dans l'organisme est nécessaire au bon fonctionnement de l'ensemble des cellules. Parmi les hormones permettant cette régulation, l'insuline joue un rôle essentiel : elle permet de faire baisser la glycémie. Le diabète de type 1 est une maladie où les cellules productrices d'insuline du pancréas sont détruites. Afin de compenser cette perte de production d'insuline, le traitement de cette maladie consiste, pour le patient, à déterminer une dose d'insuline à s'injecter en fonction de mesures de sa glycémie et de certaines caractéristiques intervenant dans la régulation de celle-ci (repas, activité physique, stress,...). L'automatisation de ce traitement permettrait d'éviter certaines erreurs propres à ce type de régulation, comme, par exemple, une mauvaise évaluation de l'action de l'insuline par le patient.

Cette thèse s'intéresse au développement d'un contrôleur sûr et robuste en tant que partie intégrante d'un pancréas artificiel. Nous avons proposés les commandes en boucle fermée à base de PI, Backstepping, Mode glissant et la commande prédictive sur le modèle mathématique de Bergman. Dans cette démarche nous proposons un système embarqué (carte Arduino) qui permet de commander l'injection de l'insuline en fonction de données de la glycémie réelle du patient diabétique type1.

Mots-Clé: Système embarqué, Diabète type 1, Modèle minimal de Bergman, Commande PID, Backstepping, Mode glissant, Estimateurs, filtre de Kalman, Observateurs, fonction de Lyapunov, Commande prédictive, Pancréas Artificiel, Arduino

SUMMARY AND KEY-WORDS

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder in which insulin cannot properly perform its role. Insulin is an important hormone needed to facilitate entry of blood glucose to cells where it is converted into energy or stored to be used when the glycemia decreases. The incidence of type 1 diabetes (T1D) continues to increase in all countries of the world and concern specifically age during childhood and adolescence. Type I, or insulin dependent diabetes mellitus (IDDM), is characterized by absent insulin secretion in the pancreas, resulting in plasma glucose concentrations elevated above the normoglycemic range (70-120mg/dL). Current research is mainly aimed at preventing the disease in the years to come. The insulin injection to T1D has the goal to better mimic normal pancreatic release. A condition of high blood glucose profiles, which is hyperglycemia, results in several complications, such as, blindness, kidney failure, nerve damage, and heart attack. Thus, in order to avoid the hyperglycemia, a continuous supply of exogenous insulin is required, and the insulin dependent diabetic therapy usually does this. The objective of this work is the design of a low cost embedded controller for type 1 diabetes to improve their glycemic control and to obtain the blood glucose level in the desirable range. In this thesis, we have chosen a mathematical model proposed by Bergman known as minimal model of Bergman. We applied different controls, such as PI, Backstepping, sliding mode and predictive control on an embedded controller (Arduino) in a closed loop system.

Key-words: Embedded system, type 1 Diabetes, Bergman Minimal Model PID, Backstepping, sliding mode, Estimateurs, Kalman Filter, Observer, Lyapunov function, predictive control, Artificiel Pancreas, Arduino

ملخص

يمكن تعريف مرض السكري على أنه متلازمة مرضية تشتمل على اضطراب وارتفاع في تركيز السكر في الدم بسبب نقص هرمون الأنسولين. النمط الأول يظهر بسبب نقص الخلايا المنتجة للأنسولين بالبنكرياس لوجود مناعة ذاتية، بما يتسبب في نقص الأنسولين. ولا توجد وسائل وقاية من الإصابة بهذا النوع، كما أن علاجه يكون بشكل دائم عن طريق أخذ جرعات الأنسولين بشكل منتظم مع الالتزام بقياس نسبة السكر في الدم وإتباع العادات الصحية والغذائية.

الهدف من هذا العمل هو تصميم وحدة تحكم منخفضة التكلفة لمرضى السكري من النوع 1 لتحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم والحصول على مستوى السكر في الدم في النطاق المرغوب فيه. في هذه الأطروحة، اخترنا نموذج رياضي اقترحه بيرغمان يعرف نموذج الحد الأدنى من بيرغمان. وسوف نطبق ضوابط تحكم مختلفة، مثل بي اي (PI) باكستينغ (Backstepping) ، انزلاق الوضع (Mode glissant) والسيطرة التنبؤية (commande prédictive) على وحدة تحكم من نظام حلقة مغلقة.

الكلمات الرئيسية:

مرض السكري النمط الأول، نموذج الحد الأدنى من بيرغمان، بي اي دي (PID) باكستينغ (Backstepping) انزلاق الوضع (Mode glissant) والسيطرة التنبؤية، (commande prédictive) البنكرياس الاصطناعي، اردوينو

Sommaire

Sommaire	I
Liste des Figures.....	V
Liste des Tableaux.....	IX
Liste des Abreviations.....	X

Introduction Générale

Introduction Générale.....	1
Contexte & Problématique	1

Chapitre 1

1 Introduction.....	8
1.1 Introduction aux systèmes embarqués	9
1.1.1 Définition des systèmes embarqués :	11
1.1.2 Le pancreas Artificiel	14
1.1.3 Etat de l'art de l'évolution du système Pancreas Artificiel:.....	17
1.2 Physiologie de l'Homéostasie glucidique.....	23
1.2.2 Introduction à l'homéostasie glucidique	24
1.2.3 Action des organes	25
1.2.4 Organes producteurs de glucose.....	25
1.2.5 Organes utilisateurs de glucose	28
1.2.6 Le pancreas.....	29
1.2.7 Digestion, absorption et transport du glucose	32
1.3 Diabète de type 1	34
1.3.1 Cause du diabète de type 1	35
1.3.2 Diagnostic du diabète de type 1	35
1.3.3 Moyens de traitement	38
1.4 Conclusion.....	44

Chapitre 2

2	Introduction.....	47
2.1	Les Modèles Compartimentaux :.....	48
2.2	Complexité du modèle Glucose insuline :.....	49
2.3	Les premiers modèles :.....	50
2.3.1	Modèle Ackerman :.....	50
2.3.2	Modèle de Bolie :.....	51
2.4	Modèles détaillés du métabolisme glucidique.....	52
2.4.1	Modèle de DALLA Man 2007.....	52
2.4.2	Modèle de Hovorka.....	58
2.5	Modèles d'ordre réduit :.....	61
2.5.1	Modèles de type ARMAX du diabète.....	61
2.5.2	Le modèle de Bergman : Modèle Minimal.....	63
2.5.3	Valider le modèle de Bergman :.....	69
2.6	Conclusion :.....	71

Chapitre 3

3	Introduction :.....	73
3.1	Commande PID.....	75
3.1.1	Contrôle PID à un degré de liberté.....	75
3.1.2	Action Proportionnelle (P).....	76
3.1.3	Action intégrale (I).....	76
3.1.4	Action dérivée (D).....	76
3.1.5	Action Proportionnelle-Intégrale (PI).....	76
3.1.6	Action proportionnelle-intégrale-dérivée (PID).....	77
3.1.7	Etat de l'art de la commande PID de la boucle fermée Glucose –insuline :.....	77
3.2	Commande Backstepping des systèmes non linéaires.....	80
3.2.1	Le système Observateur :.....	81
3.3	Application des commandes sur le modèle de Bergman :.....	81
3.3.1	Discretisation du modèle du Bergman:.....	82
3.3.2	Equations du FKE.....	83
3.3.3	Stratégie de commande:.....	86
3.4	Résultats de simulation:.....	89
3.5	Conclusion.....	94

Chapitre 4

4	Introduction.....	97
4.1	Etat de l'art :.....	99
4.2	Principe de la commande par mode glissant d'ordre un :.....	102
4.2.1	Objectif de la commande par mode glissant :.....	103

4.2.2	Conception de la commande par mode glissant	103
4.2.3	Condition d'existence du glissement :	103
4.2.4	Calcul de la commande	104
4.2.5	Le phénomène de réticence	106
4.3	Modes glissants d'ordre supérieur	108
4.3.1	Position du problème.....	108
4.3.2	Principe :	109
4.3.3	Commande par mode glissant d'ordre deux :.....	109
4.3.4	Algorithme de Twisting :	110
4.3.5	Algorithme de Super Twisting :	112
4.4	Architecture de la commande du pancréas artificiel	113
4.4.1	Commande par mode glissant d'ordre 1	113
4.5	Conclusion	122

Chapitre 5

5	Introduction- Etat de l'art.....	124
5.1	Bref historique	127
5.2	Principe de base	128
5.2.1	Modèle de prédiction :.....	131
5.2.2	Méthode d'optimisation	131
5.2.3	Principe de l'horizon glissant :	131
5.3	Commande prédictive généralisée :.....	131
5.3.1	Formulation du modèle :	132
5.3.2	Critère d'optimisation:	133
5.3.3	Prédicteur optimal sous forme matricielle:	133
5.3.4	Critère quadratique matriciel.....	134
5.3.5	Minimisation de la fonction de coût :.....	134
5.3.6	Choix des paramètres de réglage:.....	135
5.4	Application de la GPC sur le modèle de BERGMAN :	135
5.4.1	Calcul du point de fonctionnement :	136
5.4.2	Linéarisation du model de BERGMAN autour de son point de fonctionnement 137	
5.5	Résultats de la Simulation	139
5.5.1	Premier cas : Consigne constante $w = 120\text{mg/dl}$	140
5.5.2	Deuxième cas : Consigne variable	142
5.6	Conclusion :.....	144

Chapitre 6

6	Introduction.....	147
6.1	Circuits de prototypage :.....	149
6.1.1	Circuits programmables (FPGA : Field Programmable Gate Array).....	149
6.1.2	Circuits intégrés spécifiques (ASIC : Application Specific Integrated Circuit) :	150
6.1.3	Carte ARDUINO :.....	151
6.2	Les logiciels open-source :	151

6.3	Description du banc d'essai	151
6.3.1	Principales caractéristiques de la carte dSPACE DS1103.	152
6.3.2	La carte Arduino Mega	154
6.4	Architecture logicielle	156
6.5	Validation des modèles de simulation	157
6.5.1	Implantation d'un démarrage direct	157
6.6	Résultats expérimentaux	159
6.6.1	Commande par mode glissant d'ordre 1 :	160
6.6.2	Commande par mode glissant d'ordre 2 :	160
6.7	Conclusion	162

Références

Références:	167
-------------------	-----

Liste des Figures

Figure 1. 1 Clavier et écran de l'AGC dans le module de commande	9
Figure 1. 2: Exemples de systèmes embarqués dans le domaine de la santé	11
Figure 1. 3: Composition d'un système embarqué.....	12
Figure 1. 4: Architecture du syteme Pancreas Artificiel	14
Figure 1. 5: Modèle d'activité de la pompe à insuline.....	15
Figure 1. 6: Scénarios d'injection de l'insuline.....	15
Figure 1. 7: La pompe à insuline et le capteur continu de glucose Dexcom G5.....	16
Figure 1. 8: Le Biostator, première pompe à insuline développée en 1979	17
Figure 1. 9: Evolution de la pompe à insuline 1963 -2016	19
Figure 1. 10: Les deux pompes à insuline disponibles en Algérie.	19
Figure 1. 11: Présentation de la pompe à insuline.....	20
Figure 1. 12: Évolution du DB sur 24 heures dans chaque groupe d'âge.....	22
Figure 1. 13: Schéma basal- prandial pour mimer la sécrétion physiologique de l'insuline ...	22
Figure 1. 14: Evolution journalière de la glycémie chez un individu en bonne santé	23
Figure 1. 15 : Schéma simplifié représentant l'évolution de la glycémie en fonction des différentes périodes temporelles suivant l'ingestion de glucides (repas).....	24
Figure 1. 16: Etats d'absorption du glucose	26
Figure 1. 17: Répartition de la production et de la consommation de glucose.	26
Figure 1. 18: Rôle du foie dans la régulation de la glycémie après un repas	27
Figure 1. 19: Le cerveau organe gluco-dépendant par excellence.	29
Figure 1. 20: Les deux phases de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose	30
Figure 1. 21: Effet hypoglycémiant de l'insuline.....	31
Figure 1. 22 : Digestion, absorption et transport du glucose.....	32
Figure 1. 23: Histoire naturelle du diabète type 1	34
Figure 1. 24: Profils normaux de la glycémie et de l'insuline pendant le nyctémère	38
Figure 1. 25: Le schéma Basal Bolus	40
Figure 1. 26: Photo d'une pompe à insuline combinée à un capteur continu de glucose.	42

Figure 1. 27: Objectif thérapeutique chez les patients diabétiques	43
Figure 1. 28: Diabète instable par oubli de bolus prandial sous pompe à insuline (flèche pleine) et prise excessive de sucre en cas d'hypoglycémie (flèche pointillée).	43
Figure 2. 1 : Modèle bi-compartimental avec une entrée E1 dans le compartiment 1, les coefficients de transferts entre compartiments (K_{12} , K_{21}) et les taux de dégradation (S_1 , S_2)	49
Figure 2. 2 : Modèle simplifié du système de régulation de la glycémie selon Ackerman.....	50
Figure 2. 3: Modèle de DALLA Man 2007	53
Figure 2. 4: Concentrations du glucose et de l'insuline dans la base de données	54
Figure 2. 5: Le système Glucose du modèle Della Man	54
Figure 2. 6: Sous-système insuline du Modèle DELLA Man	56
Figure 2. 7: Comparaison entre la commande NMPC et LMPC sur le modèle mathématique de Della Man (thèse de doctorat Davide M. Raimondo).....	57
Figure 2. 8: Modèle compartimental du métabolisme glucidique de Hovorka	58
Figure 2. 9 : Relation entre une entrée mesurable $u(t)$, la perturbation $e(t)$ et la sortie $y(t)$	62
Figure 2. 10: Modèle ARMAX appliqué au métabolisme glucidique	62
Figure 2. 11: Modèle minimal de Bergman	63
Figure 2. 12 : Structure de modèle minimal de Bergman	64
Figure 2. 13: La réponse du modèle de Bergman au cours de trois essais cliniques	70
Figure 3. 1: Schéma de régulation à un degré de liberté.	75
Figure 3. 2 : La boucle fermée en cas de diabète	77
Figure 3. 3: Réponse simulée de l'algorithme PID à une hyperglycémie [133].....	78
Figure 3. 4 : Schéma de principe de la commande non adaptative.	80
Figure 3. 5 : Schéma de principe de la commande adaptative.	81
Figure 3. 6: Phases du filtre de Kalman.	84
Figure 3. 7: Schéma bloc de la commande du système de contrôle de la glycémie.	86
Figure 3. 8 : Schéma bloc de la commande.....	89
Figure 3. 9 : Profil du repas.....	90
Figure 3. 10 : Variation de la glycémie avec la commande Backstepping.	90
Figure 3. 11 : Variation de la glycémie avec la commande PI.....	90
Figure 3. 12: Insuline délivrée avec la commande Backstepping.	91
Figure 3. 13: Insuline délivrée avec la commande PI.	91
Figure 3. 14 : Insuline Interstitielle (Lyapunov).	92
Figure 3. 15 : Insuline Interstitielle (PI).....	92

Figure 3. 16. Insuline plasmatique (Lyapunov).	92
Figure 3. 17 : Insuline Plasmatique (PI).....	93
Figure 3. 18 : Erreur dans l'estimation du glucose (filtre de Kalman).....	93
Figure 3. 19 : Erreur dans l'estimation du l'insuline interstitielle (filtre de Kalman).....	94
Figure 3. 20 : Erreur dans l'estimation de l'insuline plasmatique (filtre de Kalman).....	94
Figure 4. 1 : Principe de la commande par mode glissant	102
Figure 4. 2 : Principe de la commande à structure variable	104
Figure 4. 3: Représentation de la fonction $Un= k \text{ signe}$	106
Figure 4. 4: Le phénomène de réticence.	106
Figure 4. 5: La fonction saturation	107
Figure 4. 6: Réticence avec $u = -S\beta \text{sgn}(s)$	107
Figure 4. 7: Trajectoire du mode glissant d'ordre 2	110
Figure 4. 8 : Convergence en temps fini de l'algorithme Twisting	111
Figure 4. 9: Schéma bloc de la commande mode glissant	113
Figure 4. 10 : Profil de la perturbation du repas utilisée en simulations.....	115
Figure 4. 11 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de la glycémie avec surface S1	115
Figure 4. 12 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de l'insuline plasmatique avec surface S1.....	116
Figure 4. 13 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de l'insuline interstitielle avec surface S1	116
Figure 4. 14 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de la glycémie avec surface S2	117
Figure 4. 15 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de l'insuline plasmatique avec surface S2.....	117
Figure 4. 16 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de l'insuline interstitielle avec surface S2.....	118
Figure 4. 17 : Schéma bloc de la commande en boucle fermée avec le contrôleur Super twisting.....	118
Figure 4. 18 : Variation de la glycémie avec la commande HOSMC	120
Figure 4. 19 : Variation de l'insuline plasmatique avec la commande HOSMC	121
Figure 4. 20 : Variation de l'insuline interstitielle avec la commande HOSMC	121
Figure 5. 1: Généalogie approximative des algorithmes MPC linéaires [203]......	128
Figure 5. 2: Exemple du principe de la commande prédictive par la conduite [220].	129
Figure 5. 3: Exemple du principe de la conduite par une commande PID [211]......	129
Figure 5. 4: Stratégie de la commande prédictive.	130
Figure 5. 5: Structure de base d'une commande prédictive.	131
Figure 5. 6 : Fonction de transfert après linéarisation du modèle de Bergman.....	139
Figure 5. 7 : La courbe de la consigne variable proposée.	140

Figure 5. 8 : Profil de la perturbation du repas utilisée en simulations.....	141
Figure 5. 9: Glucose Plasmatique (consigne constante).....	141
Figure 5. 10: Insuline délivrée par la commande (consigne constante).	141
Figure 5. 11: Insuline Plasmatique (consigne constante).....	142
Figure 5. 12: Insuline interstitielle (consigne constante).	142
Figure 5. 13: Glucose Plasmatique (consigne variable).....	143
Figure 5. 14: Insuline délivrée par la commande (consigne variable).	143
Figure 5. 15: Insuline interstitielle (consigne variable).....	144
Figure 5. 16 : Insuline Plasmatique (consigne variable).	144
Figure 6. 1: Architecture d'un FPGA.....	149
Figure 6. 2: Banc expérimental à base de dSPACE 1103	152
Figure 6. 3: Architecture et périphérique du DS1103	154
Figure 6. 4: Carte Arduino Mega	155
Figure 6. 5: Librairie Arduino	156
Figure 6. 6: Librairie Arduino common Blocks	157
Figure 6. 7: Patient virtuel dSPACE 1103	157
Figure 6. 8 : Patient virtuel, modèle de Bergman.....	158
Figure 6. 9 : Commande système embarqué Arduino Mega.....	158
Figure 6. 10 : Configuration des UART(s)	159
Figure 6. 11 : Vue de l'ensemble du banc d'essai.....	159
Figure 6. 12 : Régulateur par mode glissant d'ordre un	160
Figure 6. 13 : Régulateur par mode glissant d'ordre 2	160
Figure 6. 14 : Profil de la perturbation du repas utilisée en simulations.....	160
Figure 6. 15 : Réponse de la glycémie pour la commande par mode glissant d'ordre un S1.	161
Figure 6. 16 : Réponse de la glycémie pour la commande par mode glissant d'ordre un S2.	161
Figure 6. 17 : Réponse de la glycémie pour la commande par mode glissant d'ordre deux. .	162

Liste des Tableaux

Tableau 1. 1: Secteurs d'activité concernés par les systèmes embarqués	10
Tableau 1. 2: Rôle des transporteurs de glucose dans l'organisme.....	33
Tableau 1. 3: Diagnostique du diabète (selon Atlas du diabète 2017).....	36
Tableau 1. 4 : Tableau récapitulatif de l'action des insulines analogue rapide et lente	40
Tableau 2. 1 : Description des paramètres du système glucose. Modèle de DELLA Man.....	55
Tableau 2. 2 : Variables du système insuline	56
Tableau 2. 3 : Paramètres du système insuline.....	57
Tableau 2. 4: Description et paramètres du modèle minimal de Bergman	68
Tableau 3. 1: Evaluations cliniques de la commande PID	79
Tableau 6. 1: Caractéristiques de la carte Arduino Atmega 1280.....	155

Liste des Abréviations

ABS. *Anti-lock braking system*

ADA. *American Diabetes Association*

ADICOL. *Advanced Insulin Infusion using a Control Loop*

AGC. *Apollo Guidance Computer*

AR. *Auto regressive*

ARMAX. *Autoregressive moving average exogenous input*

ARX. *Auto-regressive with exogenous inputs*

ASIC. *Application Specific Integrated Circuits*

CAO. *Conception assistée par ordinateur*

CF. *Facteur de correction*

CGM. *Capteur Continu de Glucose*

CHO. *Apport en Glucose*

CMOS. *Complementary Metal Oxide Semiconductor*

CSII. *Perfusion continue en sous-cutanée d'insuline*

DB. *Débit de Base*

DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*

DKA. *Acido Cétose Diabétique*

DMC. *Dynamic Matrix Control*

DSP. *Digital Signal Processor*

ECG. *Electrocardiogramme*

EDIC. *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications*

EGP. *Production endogène du glucose*

FDA. *Food and Drug Administration*

FK. *Le filtre de Kalman*

FKE. *Filtre de Kalman étendu*

FOSMC. *First order Sliding Mode Control*

FPGA. *Field Programmable Gate Array*

G6P. *Glucose 6 Phosphate*
Gb. *Glycémie Basale*
GPC. *Commande prédictive généralisée*
GPS. *Global Positioning System*
GTT. *Glucose tolerance test*
HbA1c. *Hémoglobine Glyquée*
HLA. *Human leukocyte antigen*
HOSM. *Mode Glissant d'ordre supérieur*
IAA. *Auto-anticorps antiinsuline*
ICA. *Islet Cells Antibodies*
IDF. *Fédération Internationale du Diabète*
IOB. *Imposed insulin-on-board*
IRM. *Imagerie par résonance magnétique*
IV. *Intra veineuse*
IVGTT. *Intra veinous Glucose tolerance test*
LADA. *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*
LMPC. *Linear Model Predictive Control*
LPV. *Commande linéaire à paramètres variants*
MDI. *Multi injections quotidiennes*
MIT. *Massachusetts Institute of Technology*
MPC. *Model Predictive Control*
NHGB. *Balance hépatique nette de glucose*
NMPC. *Nonlinear model Predictive Control*
PDA. *Personal Digital Assistant*
PID. *Régulateur à action Proportionnelle - Intégrale - Dérivée*
PWM. *Pulse Width Modulation*
RCM. *Range Correction Module*
SC. *Sous cutanée*
SGLT1. *Le cotransporteur sodium-glucose1*
SGLT2. *Le cotransporteur sodium-glucose2*
SMC. *Sliding Mode Control*
SMPC. *Sliding Mode Predictive Control*
SMRC. *Sliding mode reference conditioning*
SOC. *System on chip*
SSM. *Safety supervision module*

T1DM. *Diabète de type 1*

TIR. *Time in Range*

TZ. *Transformée en Z*

UI. *Unité Internationale*

UKPDS. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

uU. *micro Unité*



Introduction Générale

Introduction Générale

Contexte & Problématique

Le diabète de type 1 (T1DM) est l'une des maladies chroniques sévères les plus fréquentes chez les enfants. Selon la 8^{ème} édition de l'IDF 2017[1], on estime qu'en Algérie, 1.8 millions de personnes sont diagnostiqués diabétiques, dont 15-20 % ont un diabète sucré de type 1. L'incidence du T1DM augmente dans le monde entier atteignant la proportion épidémique (entre 2010 et 2015 l'incidence annuelle est de 26,9 cas pour 100.000 enfants de moins de 15 ans, en Algérie) [2].

Le T1DM est une maladie auto-immune où les cellules du pancréas produisant l'insuline sont détruites [3]. L'insuline est l'hormone qui contribue à la distribution du glucose dans les cellules humaines. La régulation de la glycémie (concentration du glucose dans le sang) est alors compromise, on peut voir des niveaux élevés de glucose dans le plasma ; origine de sévères complications qui se développent progressivement au fil des années. Au sein de l'organisme, le glucose joue un rôle capital : il sert au fonctionnement des globules rouges ainsi qu'à l'ensemble des cellules dont celles des muscles et du cerveau. Chez un sujet sain, le taux de glucose présent dans l'organisme est naturellement régulé dans le but de maintenir un apport énergétique régulier [4]. Cette régulation est un phénomène biologique mettant en jeu le système hormonal ainsi que plusieurs organes (pancréas, foie et rein). Au niveau hormonal, l'insuline sert à faire baisser le taux de glucose tandis que le glucagon joue le rôle inverse et permet de faire remonter ce taux [4, 5].

Actuellement, le traitement de cette maladie repose sur une insulinothérapie intensive et nécessite une bonne compréhension, par le patient, de son métabolisme glucidique. Le patient doit déterminer lui-même une dose d'insuline à s'injecter en fonction de mesures de son taux

de glucose et de l'influence estimée sur ce dernier de certaines perturbations (repas, activité physique, stress, maladie, etc.)[6].

Une bonne observance du traitement est nécessaire mais elle est difficile à mettre en place en pratique. En effet, si le taux de glucose est trop souvent élevé, ceci peut entraîner des complications touchant de nombreux organes (yeux, reins, cœur, pied, etc.). A l'inverse, si le taux de glucose résultant est trop souvent faible, ceci engendre l'hypoglycémie qui est potentiellement mortelle résultant d'un apport inadéquat de glucose au cerveau et cause 4-5% des décès dans le T1DM.

Le traitement à base de multi injections est devenu lourd et contraignant pour les patients. Toutefois il est difficile de maîtriser le traitement dans toutes les circonstances d'autant plus s'il est mal géré ou mal accepté par le patient. Le suivi pratique des T1DM a montré qu'ils ne peuvent pas maintenir les différents schémas insuliniques proposés; ils se lassent au bout de quelques années de prise en charge, ce qui peut aboutir à un échappement thérapeutique.

Il est en particulier difficile d'estimer la quantité de sucre contenue dans un aliment ou encore de quantifier l'effet de certains phénomènes, comme par exemple une situation de stress.

Motivé par le défi d'améliorer les conditions de vie d'un diabétique, d'adapter le traitement à la vie du patient plutôt que le contraire, et de diminuer les coûts dus aux complications à la suite d'un diabète déséquilibré, de nouveaux systèmes ont été développés. Les dispositifs proposés à partir de ces systèmes consistent à mimer la régulation physiologique du couple glucose-insuline, en passant d'une boucle ouverte (multi injections d'insuline, pompe à insuline) à une boucle fermée correspondant au pancréas artificiel [7]. Ces nouveaux systèmes ont vu leur arrivée sur le marché depuis les années 2000 et ont déjà rendu les T1DM libres et autonomes.

Donc, le traitement idéal du diabète insulino dépendant consisterait à l'automatiser [8] ; une commande déterminerait la dose précise d'insuline à injecter en fonction de la mesure du taux de glucose.

L'automatisation de cette thérapie constitue le concept du pancréas artificiel. Essentiellement, le pancréas artificiel est un dispositif composé d'un capteur de glucose continu (CGM), qui nous informe sur la glycémie (concentration de glucose dans le sang) environ toutes les 5 minutes; un contrôleur mis en œuvre sur un smartphone, une tablette ou un ordinateur, qui calcule le débit d'insuline approprié en fonction des données fournies par le

capteur de glucose ; et signale à la pompe à insuline d'effectuer l'administration appropriée d'insuline. La pompe à insuline, le contrôleur et les CGM sont connectés sans fil. Un tel traitement nécessite une modélisation du métabolisme glucidique suffisamment précise afin d'éviter des erreurs de dosages.

La modélisation mathématique est une spécialité en plein développement, dans les domaines d'application de plus en plus variés, particulièrement en médecine; elle joue un rôle très important dans la compréhension, l'interprétation des phénomènes et des mécanismes complexes. Des modèles peuvent également être employés pour représenter ce qui ne peut pas être mesuré directement, ce qui permet aux médecins par exemple d'améliorer leurs pratiques. Ils donnent aussi des visions plus synthétiques des problèmes et permettent des approches nouvelles des mécanismes en jeu.

L'un des domaines de la médecine où intervient des nombreux modèles mathématiques est la diabétologie. De nombreux travaux de modélisation ont permis :

- de maîtriser les interactions du glucose et de l'insuline dans le T1DM:
- la compréhension quantitative de la régulation des sécrétions stimulées par le glucose
- d'étudier le rôle que les différents processus physiologiques jouent dans le diabète et son traitement.
- d'évaluer la sensibilité à l'insuline et au glucose chez les patients.

Depuis les années 60, plusieurs modèles mathématiques ont été proposés allant du plus simple jusqu'au le plus détaillé et qui se rapproche le plus du fonctionnement normal et la régulation physiologique de l'être humain. Un certain nombre de modèles mathématiques qui décrivent cette interaction glucose-insuline ont été rapportés dans la littérature, les plus connus sont : Bolie, Bergman, Hovorka, Della man, Chase,... [9], [10], [11] [12] [13].

Le projet d'un système qui permettrait une régulation artificielle de la glycémie, encore appelée le projet pancréas artificiel, a été initié dans les années 1970 par Albisser et al. [14] et Pfeiffer et al. [15], mais n'a pas encore abouti à une solution ambulatoire. Les travaux s'articulent autour de trois défis majeurs :

- le développement d'un capteur de glycémie fiable,
- le développement d'un système d'injection d'insuline efficace,
- le développement de commandes adaptées

Une grande partie du travail présenté dans cette thèse concerne essentiellement le dernier point. Les premières solutions qui ont été proposées, se basent sur des algorithmes de commande très simples, par exemple, un correcteur PID réglé sur un modèle linéaire [16, 17,18]. C'est le cas du système Medtronic MiniMed 670G, qui est une solution hybride, ou semi-automatique et qui est le premier système ayant reçu son agrément de la FDA (Food and Drug Administration) en septembre 2016 [19].

Cependant le déploiement massif chez des patients diabétiques dans des conditions de vie banalisées demande le développement d'algorithmes plus évolués. Pour ce faire, plusieurs approches peuvent être envisagées. Un premier type d'approche consiste à garder un modèle linéaire mais en développant des contrôleurs robustes comme par exemple des commandes à mode glissant [20, 21,22]. Un deuxième type d'approche concerne des modèles plus précis du patient en conservant le caractère non linéaire propre au problème [21,23].

Le problème du contrôle de la glycémie est difficile en ce qui concerne divers aspects. Le système considéré (c'est-à-dire le corps humain) est non linéaire et variable dans le temps, raison pour laquelle les scientifiques ont essayé de développer autres contrôleurs robustes comme la commande H_∞ [24,25], la commande par logique floue [26,27] et la commande prédictive MPC [28,29].

Actuellement, les principales limitations au développement d'un pancréas artificiel sont :

- **L'exactitude des CGMs** : Les mesures CGM erronées représentent la limitation principale pour le contrôle en boucle fermée [30, 31]. Les CGMs actuellement disponibles ont une erreur relative absolue moyenne d'environ 15% [32]. Il existe également un retard dans la réponse du liquide interstitiel aux variations du glucose plasmatique. Habituellement, ce retard est estimé à 15-20 minutes. Cependant, Steil a affirmé que le décalage réel est de 5 à 10 minutes [33], et que des décalages supplémentaires sont introduits par les algorithmes de lissage des CGMs.
- **Le retard lié à la voie sous-cutanée pour l'administration d'insuline**: L'insuline administrée par voie sous-cutanée a son effet maximal sur la glycémie après environ 90 à 120 minutes, et peut rester active dans le corps pendant 4 à 5 heures. Plusieurs méthodes sont étudiées pour rendre l'action de l'insuline plus rapide. Par exemple, l'utilisation d'un dispositif de chauffage local au site d'injection d'insuline peut accélérer l'absorption de l'insuline [34]. D'autres voies, telles que l'intrapéritonéal, ont également été considérées [35]. Ces nouvelles méthodes pour administrer l'insuline peuvent améliorer le contrôle de la glycémie, mais elles ne peuvent pas être utilisées chez la grande population des T1DM. Ils sont plus invasifs et nécessitent plus d'entretien.

- **La variabilité intra et inter individuelle :** tous les patients sont extrêmement différents dans le sens où pour la même excitation, on peut obtenir des réponses très différentes.
- De nombreux facteurs, tels que l'insuline, la prise de repas, l'exercice physique, le stress, les maladies intercurrentes, etc influent sur la glycémie [36]. De plus, la libération d'hormones pendant la nuit peut causer une + tôt le matin (phénomène de l'aube).

Cela rend la conception d'un contrôleur efficace plus difficile car ces aspects sont préjudiciables à la stabilité de la boucle fermée.

Un contrôleur médical embarqué est un système automatisé miniaturisé, relié à des capteurs de mesures assurant le retour d'informations, provenant du patient et de son environnement externe. Il est conçu pour exécuter une fonction dédiée au traitement immédiat ou à la gestion globale de la santé du patient. Des capteurs, des transducteurs sont utilisés pour que le contrôleur interagisse avec l'environnement, et des unités de traitement telles que des microcontrôleurs / microprocesseurs sont généralement utilisées pour exécuter les stratégies de prise de décision basées sur les informations de mesure acquises.

Un contrôleur médical embarqué doit assurer un fonctionnement fiable en présence de perturbations exogènes et de défaillances potentielles du système et doit fournir une sécurité dans son utilisation.

Vers le développement d'un contrôleur embarqué, cette thèse se concentre sur trois niveaux. Le premier niveau est la validation de l'utilisation d'un modèle mathématique qui décrit la complexité du système glucorégulateur dans le T1DM, et qui démontre une capture adéquate de la réponse dynamique du patient à diverses conditions cliniques (normoglycémie, hyperglycémie, hypoglycémie). Notre choix s'est posé sur un modèle dédié à la commande, simple et validé, c'est le modèle minimal de BERGMAN [10]. Ce modèle est spécifique pour les diabétiques de type 1.

Le deuxième niveau est le développement d'une commande robuste basée sur le modèle choisi pour assurer une régulation sûre et précise du glucose. Quatre types de commande ont formulé le système d'administration d'insuline en boucle fermée, visant à atteindre la cible désirée de concentration de glucose sanguin soumise à des contraintes de sécurité et de fonctionnement.

Le troisième niveau consiste à implanter le programme de la commande sur un système embarqué à base d'Arduino.

Nous nous intéresserons à stabiliser la glycémie et à ne pas rejeter les effets des repas qui peuvent être considérés comme une perturbation externe. Quoi qu'il en soit, le remède habituel pour le diabète de type 1 est divisé en deux termes, le terme basal pour stabiliser la

glycémie en dehors des repas et le terme bolus pour faire face à l'augmentation soudaine de la glycémie, suite par exemple à la prise de repas.

STRUCTURE DE LA THESE

Le manuscrit ainsi présenté est étalé sur six chapitres avec une introduction générale, une conclusion générale.

Chapitre 1 : Le premier chapitre est consacré à l'état de l'art sur l'intégration des systèmes embarqués dans la biomédecine : cas du diabète type 1, le pancréas artificiel. On propose une description du métabolisme glucidique et la physiopathologie du diabète de type 1 ainsi qu'une présentation des différents moyens de traitement actuels de cette maladie.

Chapitre 2: Dans le deuxième chapitre est présenté la modélisation Glucose-Insuline pour les patients diabétiques type 1 et les modèles mathématiques du métabolisme glucidique préexistants.

Chapitre 3: Le troisième chapitre est consacré à la présentation théorique de la Commande non-linéaire (technique du Backstepping) qui est une méthode de commande récursive et représentant un outil pour l'étude de la stabilité dynamique. Différents résultats de simulation sont présentés, commentés et comparés avec la commande PID pour la régulation de la glycémie des T1DM.

Chapitre 4: Le quatrième chapitre est dédié au contrôle de la glycémie par mode glissant pour les patients diabétiques type 1.

Chapitre 5: Dans ce chapitre une technique de régulation de la glycémie basée sur la commande prédictive pour les patients diabétiques type 1 a été proposée.

Chapitre 6: Ce chapitre est consacré à l'implantation expérimental du control de la glycémie sur un système embarqué à base d'Arduino avec un patient virtuel diabétique type 1 sur dSPACE 1103.

Ce travail de recherche est à l'intersection de plusieurs disciplines que sont la médecine, l'électronique, l'informatique et l'automatique.



Chapitre 1

**Etat de l'art sur l'intégration des systèmes embarqués
dans la biomédecine :
Cas du diabète type 1, le pancréas artificiel.**

*Chapitre***01**

1 Introduction

Le développement significatif de la puissance et la robustesse des commandes; couplé à la miniaturisation des unités de traitement fonctionnant à faible puissance, ont motivé l'intégration de systèmes de contrôle modernes dans les dispositifs médicaux. La conception de telles stratégies de systèmes embarqués pour les applications médicales est motivée par de multiples facteurs cruciaux, tels que: la sécurité garantie en présence de perturbations exogènes et aux défaillances imprévues du système; la portabilité et la longévité en termes de taille et de consommation d'énergie; et les contraintes sur les coûts de fabrication et d'entretien.

L'électronique embarquée est largement incorporée dans les dispositifs médicaux pour le diagnostic, le pronostic et le suivi d'une maladie. Les systèmes embarqués sont particulièrement intéressants dans le contexte de développement des systèmes de pancréas artificiel utilisés dans la régulation du glucose chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 (T1DM). Ces systèmes sont capables de prendre en compte l'état actuel du glucose dans le sang pour ajuster automatiquement l'apport d'insuline instaurant ainsi une insulinothérapie en boucle fermée.

Le présent chapitre fait le point actuel sur le diabète insulino nécessitant appelé aussi diabète type 1, les moyens et les outils utilisés pour faire face à cette maladie et l'apport du progrès technologique à travers l'intégration de l'électronique et de l'informatique (pancréas artificiel) dans la prise en charge.

1.1 Introduction aux systèmes embarqués

Les systèmes embarqués correspondent à des équipements souvent autonomes contenant une intelligence qui leur permet d'être en interaction directe avec l'environnement dans lequel ils sont placés. Ils existent déjà depuis longtemps; le premier système embarqué a été développé en 1961 au laboratoire d'instrumentation du MIT [37] par une équipe d'ingénieurs qui ont mis en évidence l'Apollo Guidance Computer (AGC) qui est l'ordinateur embarqué de navigation et de pilotage installé dans les vaisseaux spatiaux des missions Apollo [38] (figure1). Le premier objectif de ce système était le recueil des informations sur le vol et le contrôle automatique des fonctions de navigation du vaisseau spatial.



Figure 1. 1 Clavier et écran de l'AGC dans le module de commande [70].

(Photo prise du site Wikipédia)

Les Systèmes Embarqués sont présents dans la très grande majorité des équipements, on les retrouve cachés dans de nombreux objets de la vie quotidienne: les voitures, les téléphones portables, les appareils médicaux, les robots, le GPS, etc. Rien qu'une voiture contient au moins 20 systèmes embarqués: l'ABS (Anti-lock braking system), le contrôle des fenêtres, le système de freinage, le contrôle du moteur, etc.

Plus de 95% des puces fabriquées aujourd'hui sont intégrées au sein de systèmes embarqués. Ces systèmes sont utilisés dans de nombreux domaines d'applications. Le tableau 1.1 donne un aperçu sur les secteurs d'activité les plus concernés [39].

La plupart des systèmes utilisés dans les soins médicaux sont basés sur des systèmes électroniques embarqués. Plus de 10 milliards de processeurs embarqués sont produits en 2009.

Secteur	Prestataire
Aéronautique, Militaire, Espace	38%
Automobile	31%
Equipement médical	15%
Commerce distribution	14%
Industrie de fabrication des machines	14%
Autres industries	13%
Energies	11%
Logiciels pour téléphones portables, PDA	10%
Electronique grand public	9%
Fabrication de produits télécoms	8%
Fabrication de téléphone mobile	7%
Secteur financier	5%
Fabrication de cartes à puces	4%
Opérateur Télécom	2%
Autres	7%

Tableau 1. 1: Secteurs d'activité concernés par les systèmes embarqués

D'après le tableau 1.1, le domaine de l'équipement médical occupe la 3^{ème} place avec la conception des technologies innovantes pour construire des systèmes de soin. Autrefois, les technologies de santé étaient rudimentaires avec des mesures imprécises et des diagnostics basés sur des symptômes externes/ internes mal exprimés. A l'heure actuelle, le progrès technologique a permis d'établir (Figure 1.2):

- **Des mesures physiologiques:** Taux de glucose, Tension artérielle, Pouls, Température,... etc
- **Systèmes proactifs :** Robot chirurgical, Implants embarqués. Les capacités de miniaturisation des composants électroniques sont telles que les chercheurs sont capables de mettre au point une nouvelle génération de pacemakers sans sonde s'implantant au sein même du cœur et pouvant être reprogrammés à distance.
- **Tests médicaux:** L'imagerie médicale a fait des progrès saisissants révolutionnant la médecine, elle permet aujourd'hui de visualiser les os, les tissus et les organes de façon toujours plus précise et moins invasive grâce au développement des Rayon X (Scanner), IRM, Ultrasoun (Echographie), ECG...etc. Les patients peuvent même

avalant des vidéocapsules de la taille d'une gélule pour effectuer une exploration de l'intestin grêle.

Les tendances à venir des systèmes embarqués nécessitent une complexité de l'architecture pour la réduction des coûts et améliorer l'efficacité.



Figure 1. 2: Exemples de systèmes embarqués dans le domaine de la santé

1.1.1 Définition des systèmes embarqués :

Un système embarqué est un système complexe qui intègre un ensemble de matériel et logiciel conçus ensemble afin d'assurer une fonction dédiée. C'est un système inclus dans un autre système [40]. Il contient généralement un ou plusieurs microprocesseurs destinés à exécuter un ensemble de programmes définis lors de la conception et stockés dans des mémoires [41] (figure 1.3).

Les systèmes embarqués sont modélisés pour opérer des fonctions spécifiques plutôt que des fonctions multiples comme c'est le cas pour les systèmes traditionnels tel que l'ordinateur. Ils doivent prendre en compte, en plus des données en entrée, des contraintes physiques contrairement aux systèmes traditionnels qui utilisent des fonctions pour transformer des données d'entrée en des données de sortie.

Afin d'optimiser les performances et la fiabilité de ces systèmes, des circuits numériques programmables FPGA (Field Programmable Gate Array), des circuits dédiés à des applications spécifiques ASIC (Application Specific Integrated Circuits) ou des modules analogiques sont en plus utilisés.

Le fait de faire partie d'un système plus grand oblige les systèmes embarqués à avoir une petite taille et un poids négligeable afin d'éviter un surcoût de production de ces systèmes.

La plupart des systèmes embarqués étant alimentés par des batteries, il est aussi très important d'être en mesure de minimiser leur consommation énergétique afin d'assurer leur fonctionnement le plus longtemps possible.

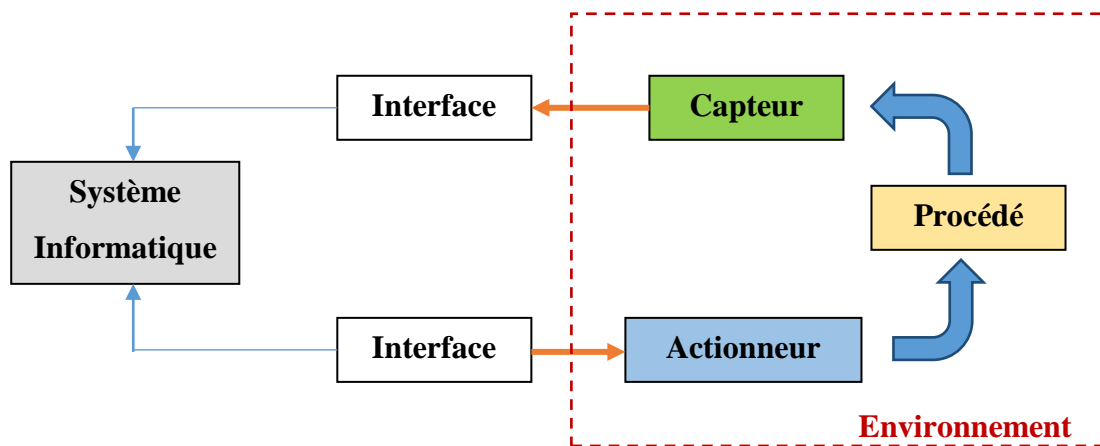


Figure 1. 3: Composition d'un système embarqué

1.1.1.1 Caractéristiques Générales :

Un système embarqué doit être: spécifique, sécurisé, adaptable, fiable, optimisé, configurable et maintenable dans le temps [42].

Les systèmes embarqués fonctionnent en général en temps réel. Les opérations de calcul doivent être faites en réponse à un événement extérieur (interruption matérielle). La validité d'un résultat dépend du moment où il est délivré et doit avoir lieu dans des délais précis et avant une date, appelée échéance, afin de garantir le bon fonctionnement du système. Rater une échéance peut causer une erreur de fonctionnement. Ces délais sont définis selon l'application et ainsi on distingue deux types de systèmes embarqués [41]:

- En premier, les systèmes temps réel stricts où le non-respect des échéances peut avoir des conséquences graves sur le fonctionnement du système ou sur son environnement. Par exemple, le cas de l'équipement médical ou du système de freinage d'une voiture, la moindre défaillance de ces systèmes peut avoir de très graves conséquences pour les biens et les personnes.
- Ensuite, les systèmes temps réel où le non-respect des échéances ralentit le système sans conséquences graves. Par exemple une défaillance dans un distributeur automatique de boisson.

Du fait de leur portabilité et de la mobilité des produits dans lesquels ils sont incorporés, les systèmes embarqués doivent garantir une très haute fiabilité et doivent réagir en cas de panne de l'un de ses composants.

Enfin, la sécurité des systèmes embarqués est critique et les besoins de sécurité deviennent encore plus intenses avec l'intégration des systèmes embarqués dans « l'informatique en nuage » (Cloud computing). Le terme sécurité réfère ici à la protection contre les attaques malveillantes soit physiques soit à distance.

1.1.1.2 Exigences extra-fonctionnelles

Les systèmes embarqués doivent satisfaire à certaines exigences techniques telles que:

- **Réactivité** : réagir à l'arrivée d'informations extérieures non prévues dans des délais connus et garantis.

- **Autonomie** : être capables de fournir des services sans intervention humaine. Une fois enfouis dans l'application ils ne sont (le plus souvent) plus accessibles

- **Robustesse** : garantir un minimum de services dans tous les cas en dépit des erreurs éventuelles d'exécution ou des défaillances possibles du matériel. Les systèmes embarqués doivent aussi satisfaire des exigences de type économiques :

- **Rapport coût/efficacité** : ils doivent garantir fonctionnalité et qualité à un coût de construction acceptable.

1.1.1.3 Vérification des systèmes embarqués :

La complexité et la diversité des systèmes embarqués spécifiques rendent la validation du système complet très difficile [40]. La majorité des systèmes embarqués qui sont extrêmement complexes et hétérogènes assurent des fonctions de sécurité et de confort. Ils sont constitués de parties électroniques qui communiquent avec des composants physiques de différentes natures et des applications logicielles. Le problème pour les concepteurs d'un tel système est que les outils de développement et de vérification disponibles ne sont pas capables de traiter l'hétérogénéité des interfaces entre le monde analogique et le monde numérique. C'est pourquoi une stratégie de vérification globale reste à définir.

Les systèmes médicaux intègrent de plus en plus des systèmes informatiques qui sont souvent critiques. La défaillance de ces systèmes peut causer un danger pour la santé ou la vie des patients. La sécurité des patients dépend du bon fonctionnement de ces équipements ainsi que de leur réponse exacte dans le temps. Contrairement aux systèmes industriels, ces instrumentations biomédicales sont souvent fortement intégrées et nécessitent une très grande précision.

1.1.2 Le pancréas Artificiel

Le Pancréas artificiel est considéré comme un système embarqué. Il se compose de trois organes : un **capteur de glucose** qui mesure la glycémie à des intervalles de temps réguliers , une **pompe** pour injecter le débit d'insuline nécessaire pour ramener le taux du glucose à sa valeur normale, et un **algorithme de contrôle** pour traiter les informations du capteur et commander la pompe.

Les attributs de ce type de système (pompe à insuline) sont nécessairement [43]:

- La précision : une dose d'insuline précise pour atteindre la normoglycémie
- La sécurité : si erreur dans la dose d'insuline, le risque d'hypo ou hyper glycémie peut être dangereux pour la vie.

1.1.2.1 Architecture d'un système de Pancréas Artificiel :

La figure 1.4 montre la composition et l'organisation d'un système de Pancréas Artificiel. Le capteur de glucose mesure la conductivité électrique du sang dans différentes conditions et que ces valeurs peuvent être liées au niveau de sucre dans le sang. La pompe à insuline délivre une unité d'insuline en réponse à une seule impulsion d'un contrôleur. Par conséquent, pour administrer 10 unités d'insuline, le contrôleur envoie 10 impulsions à la pompe [43].

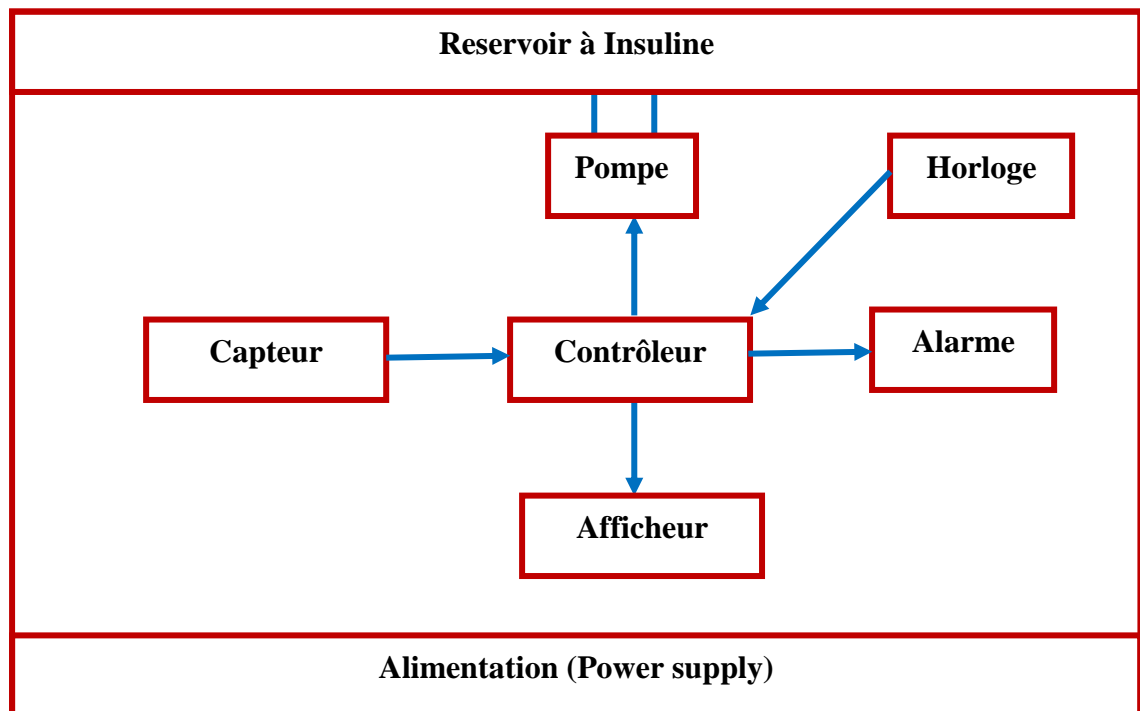


Figure 1. 4: Architecture du système Pancréas Artificiel

Le flux de données pour un tel système peut se représenté comme suit :

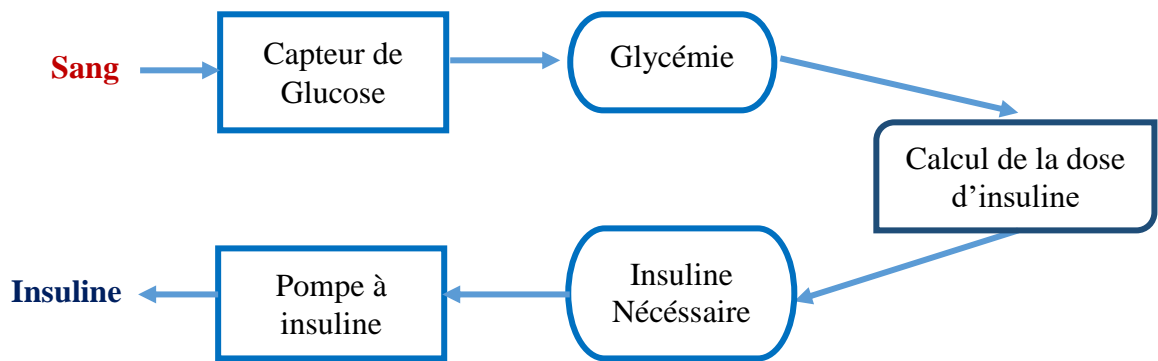


Figure 1. 5: Modèle d'activité de la pompe à insuline

De toute évidence, il s'agit d'un système essentiel à la sécurité. Si le système ne fonctionne pas ou ne fonctionne pas correctement, la santé de l'utilisateur peut être en danger. Il y a donc deux éléments essentiels comme exigences de haut niveau que ce système doit satisfaire:

1. Le système doit être disponible pour administrer l'insuline au besoin.
2. Le système doit fonctionner de manière fiable et délivrer la quantité correcte d'insuline pour maintenir une normoglycémie et éviter les hypoglycémies.

Le système doit donc être conçu et mis en œuvre pour qu'il réponde toujours à ces exigences (figure 1.6) [43].

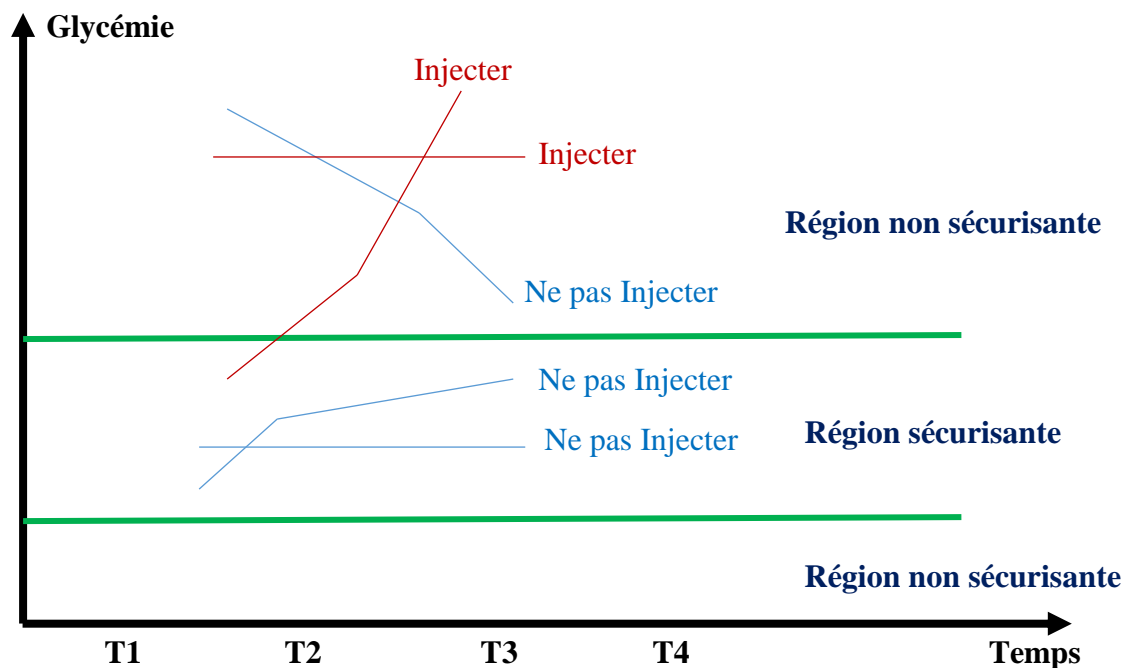


Figure 1. 6: Scénarios d'injection de l'insuline

1.1.2.2 La pompe à insuline :

La pompe à insuline est un dispositif électronique capable d'administrer par voie sous cutanée, de façon continue, des quantités régulières d'insuline; elle permet également des ajouts d'insuline avant chaque repas ou en cas d'hyperglycémie. Il s'agit d'une pompe qui fonctionne avec des piles et qui est programmable. Elle perfuse l'insuline à l'aide d'une tubulure et d'une canule conçues à cet usage (figure 1.7).

1.1.2.3 Le capteur de Glucose :

Le capteur de glucose disponible en pratique consiste en une mesure continue du glucose interstitiel sous cutané au moyens d'une réaction enzymatique utilisant la glucose oxydase. La plupart des capteurs sont de type aiguille implantée pendant 5 à 7 jours dans le tissu sous cutané. Les progrès réalisés en matière de biocompatibilité ont permis d'atteindre une exactitude de mesure élevée.

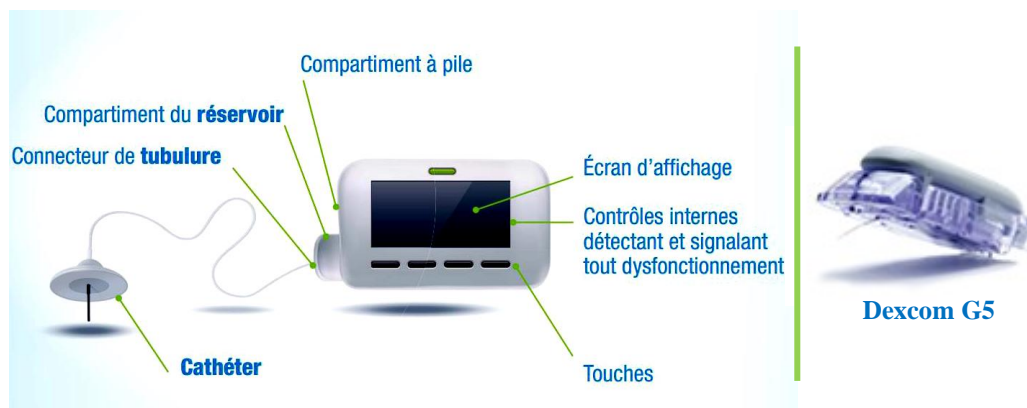


Figure 1. 7: La pompe à insuline et le capteur continu de glucose Dexcom G5[44]

1.1.2.4 Le contrôleur :

Le contrôleur traite les informations rapportées par le capteur de glucose, et calcule la dose d'insuline appropriée. Le traitement fait (dose calculée) est ensuite signalé à la pompe à insuline pour activer la dose d'insuline prescrite. Plusieurs algorithmes de contrôle ont été déployés.

1.1.3 Etat de l'art de l'évolution du système Pancréas Artificiel:

Des progrès technologiques ont permis d'avoir un meilleur équilibre de la glycémie, avec plus de facilité et de confort: auto-piqueurs (quasi) indolores ; lecteurs de glycémie très rapides, nécessitant peu de sang, avec mémorisation des résultats; mesure en continu de la glycémie; pompe à insuline avec automatisation de ces systèmes.

D'autre part, les progrès technologiques réalisés dans le domaine de la cinétique de l'insuline (mise au point des insulines analogues) et de ses modalités d'administration (pompes à insuline externes et implantables) contribuent à donner aux patients diabétiques la possibilité de se rapprocher de la normo glycémie [45].

Le traitement par pompe à insuline externe est une modalité de traitement insulinique intensifié au même titre que le traitement par injections multiples, mais qui permet d'escompter des résultats supérieurs, en prodiguant une insulinsation plus précise et modulable. Le traitement par pompe implantable, grâce à l'utilisation de la voie intrapéritonéale d'administration de l'insuline, apporte encore un progrès supplémentaire dans la maîtrise de l'équilibre glycémique.

1.1.3.1 Historique de la pompe à insuline :

Les pompes à insuline existent depuis plus de 40 ans. Dans les années 70, la première pompe à insuline avait à peu près la taille d'une machine de dialyse (figure 1.8). Cette première pompe remplissait exactement les mêmes fonctions que la cellule bêta du pancréas. Le Biostator mesurait les niveaux de glycémie et administrait de l'insuline dans le sang toutes les cinq minutes. En raison de sa taille, il était utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique (DKA) et dans les études de recherche liées au diabète.



Figure 1. 8: Le Biostator, première pompe à insuline développée en 1979 [46]

Les chercheurs de l'Université de Yale ont eu une idée: pourquoi ne pas permettre à une personne atteinte de diabète de surveiller son taux de glycémie et de réguler la pompe pour délivrer la dose de l'insuline appropriée. Ainsi, le concept d'une pompe à insuline portable a commencé.

L'élaboration du concept de perfusion continue d'insuline dans les années 70 a été réalisée par le Professeur Gérard Slama (Paris) et le Professeur John Pickup (Londres) [47,48]. C'est en 1978, au Royaume-Uni, que John Pickup et ses collaborateurs ont publié un article qui mentionnait l'utilisation avec succès de la pompe à insuline pendant une durée de 7 jours.

Cette nouvelle technologie était initialement utilisée et développée comme méthode de recherche destinée à démontrer l'efficacité d'un bon contrôle glycémique sur les complications du diabète à long terme. La première pompe externe était miniaturisée et pourvue d'une batterie portable. Elle était capable de délivrer deux débits; l'un lent et l'autre 8 fois plus rapide au moment des repas [49].

Le résumé par date du développement de la pompe à insuline est comme suit [50-54]:

1963: Le Dr Arnold Kadish développe le premier prototype d'une pompe capable de délivrer des injections d'insuline et de glucagon. Cet appareil avait à peu près la taille d'un micro-ondes et était conçu pour être porté comme un sac à dos.

1973: Dean Kamen invente la première pompe à perfusion portable. Cet appareil a été utilisé dans des domaines médicaux tels que la chimiothérapie et a ensuite été transformé en la première pompe à insuline portable pour les diabétiques.

1976: La première pompe à insuline portable, conçue à partir de l'invention de Dean Kamen en 1973, commence à être fabriquée et commercialisée pour un usage public.

1976: Une perfusion sous-cutanée continue d'insuline, mieux connue sous le nom de traitement par pompe à insuline, a été mise au point.

1980: Création d'un système d'infusion d'insuline contrôlée. Une pompe implantable a été développée et les tests ont commencé sur des sujets humains.

1982: La première pompe permettant la programmation d'un débit de base individuel a été développée.

1986: La pompe à insuline implantable a été implantée chez le premier patient.

2003: La première pompe à insuline qui a également la capacité de surveiller les niveaux de glucose a été développée.

2012: Aux États-Unis, essais de pancréas artificiels.

2015: La première pompe à insuline à écran tactile dotée d'une surveillance continue du glucose qui peut également délivrer de l'insuline par incréments de 0,001 UI/h à des taux d'environ 0,1UI/h est mise sur le marché.

En parallèle, les pompes à insuline ont évolué au cours du temps. En 2014, Animas® sort sa pompe à insuline sans tubulure, s'en suit en 2015, Mylife avec la pompe Omnipod® également sans tubulure. En 2016, le système Minimed 640G® de chez Medtronic et la pompe Cellnovo® ont vu leur mise sur le marché. Il s'agit des 4 pompes à insulines externes ayant les plus grosses parts du marché, aujourd'hui.

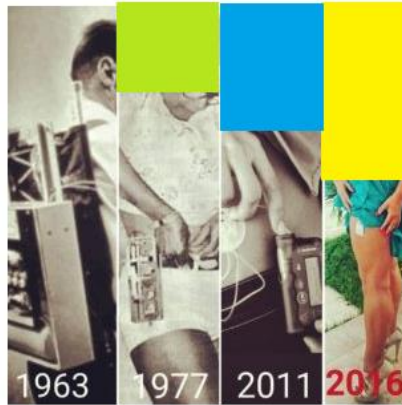


Figure 1. 9: Evolution de la pompe à insuline 1963 -2016

En Algérie, le traitement par pompe à insuline est utilisé discrètement depuis le début des années 80. A partir de 2010, les deux firmes pharmaceutiques Roche Diagnostic et Medtronic mettent sur le marché leurs modèles de pompes externes respectivement accucheck spirit combo et Paradigm Véo (figure 1.10).



Figure 1. 10: Les deux pompes à insuline disponibles en Algérie.

Le nombre de patients diabétiques suivis par pompe à insuline a été de 190 en 2015 [55], 122 enfants et 68 adultes, ce qui représente un chiffre insignifiant de la population diabétique. Le traitement par perfusion continue d'insuline est resté longtemps limité dans sa diffusion en Algérie pour des raisons avant tout de contraintes budgétaires (pas de

remboursement par la sécurité social) et en plus le prix très chers du consommable (213606,6 DA/an).

1.1.3.2 Fonctionnement d'une pompe à insuline portable:

Depuis sa première utilisation chez l'enfant, aux Etats-Unis en 1978, de nombreux modèles de pompe ont été développés. Les progrès récents ont permis d'obtenir des pompes fiables, suffisamment petites et légères. Il existe essentiellement 3 fabricants de pompe à insuline : Medtronic-Minimed (pompe paradigm), Roche Diagnostics (Accucheck) et Novalab (pompe Animas)[56].

1.1.3.3 Matériel utilisé :

Un bon traitement du diabétique type 1 réside dans l'apport de l'insuline dont il a besoin, selon un schéma qui se rapproche le plus de l'apport physiologique. Une pompe à insuline sous-cutanée se compose d'un réservoir d'insuline analogue rapide, d'une tubulure qui relie le réservoir au cathéter implanté en sous-cutané et d'un moteur qui permet d'injecter l'insuline. Elle possède un système de programmation, et pèse en moyenne 90 à 120 grammes. Elle a une autonomie d'une à plusieurs semaines (figure1.11). Le cathéter implanté sous la peau se change tous les 2 ou 3 jours maximum.

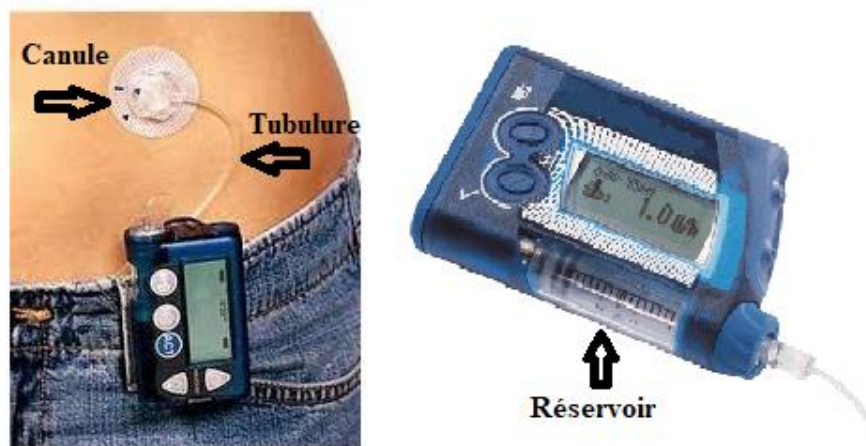


Figure 1. 11: Présentation de la pompe à insuline

L'enfant porte la pompe sur lui en permanence. Elle est placée dans son étui et peut être portée à la taille, dans la poche, dans le dos chez les petits. Le cathéter est adapté à l'âge de l'enfant et à l'épaisseur du tissu sous-cutané. Il existe divers modèles selon la longueur et l'angle d'insertion (oblique ou perpendiculaire à la peau)[56].

1.1.3.4 Comment utilise-t-on la pompe ?

La pompe à insuline externe est un appareil discret qui délivre continuellement de petites quantités d'insuline analogue rapide, grâce à un système qui ressemble à un pousse-seringue programmé. La perfusion se fait à partir d'un cathéter (tubulure) à changer tous les deux ou trois jours [56].

Grâce à cette programmation, la pompe à insuline reproduit ce que l'organisme fait naturellement :

- Délivrer en continu de petites doses d'insuline rapide, à intervalles réguliers, (débit basal, paragraphe 1.1.4.5) tout au long de la journée.
- Délivrer une dose supplémentaire d'insuline (bolus) adaptée au moment des repas pour couvrir les glucides du repas absorbé.

1.1.3.5 Le débit de base (DB):

Il correspond au besoin de base permanent du corps en insuline, indépendamment des repas. Il permet de maintenir la glycémie dans les objectifs, à distance des repas et durant la nuit. Le DB simule donc ce que le pancréas réalise normalement à l'état physiologique. Usuellement, il représente 30 à 50% de la dose totale quotidienne d'insuline [57]. Le DB peut être ajusté toutes les heures (unité par heure U/H). En effet, les besoins en insuline pour un patient donné varient selon les moments de la journée mais également selon l'âge de l'enfant (figure 1.12) [57,58]. Typiquement, chez les adolescents, on observe une baisse de la sensibilité à l'insuline en fin d'après-midi et entre 5 heures et 9 heures du matin (phénomène de l'aube). Quant aux tout-petits, la dose d'insuline basale augmente entre 21 heures et minuit [56,58].

1.1.3.6 Les bolus :

Insuline supplémentaire que le patient s'injecte à la demande en fonction des aliments qu'il est sur le point de manger ou pour corriger une glycémie élevée. Approximativement, 40 à 50% des doses totales journalières d'insuline sont administrées par la pompe à insuline [56].

Il a été démontré une amélioration de l'équilibre glycémique par une baisse de l'HbA1c lorsque l'on utilise plus de 7 bolus par jour [59,60].

Le bolus doit permettre à la glycémie de ne s'élever que de 0.3 à 0.4 g/l deux heures après le repas et de retourner au taux préprandial 4 heures plus tard.

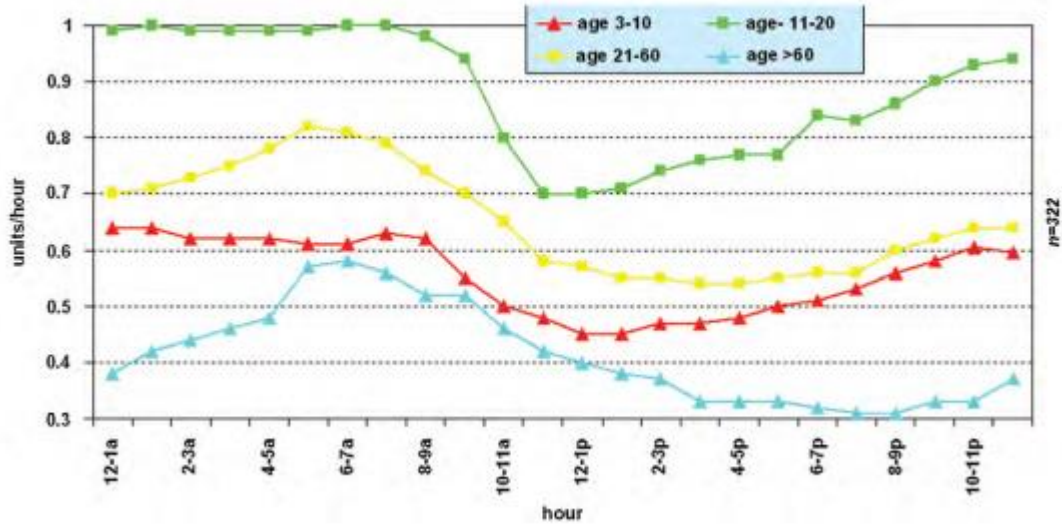


Figure 1. 12: Évolution du DB sur 24 heures dans chaque groupe d'âge [61]

La sécrétion physiologique d'insuline consiste en une sécrétion basale s'étalant sur toute la journée et en pics d'insulinémie croissants au moment des repas. Le but de l'insulinothérapie par pompe à insuline est de se rapprocher au maximum de cette sécrétion physiologique tout en prenant en compte le mode de vie du patient diabétique.

C'est le schéma « basal-prandial » qui tend à mimer la sécrétion physiologique d'insuline (Figure 1.13).

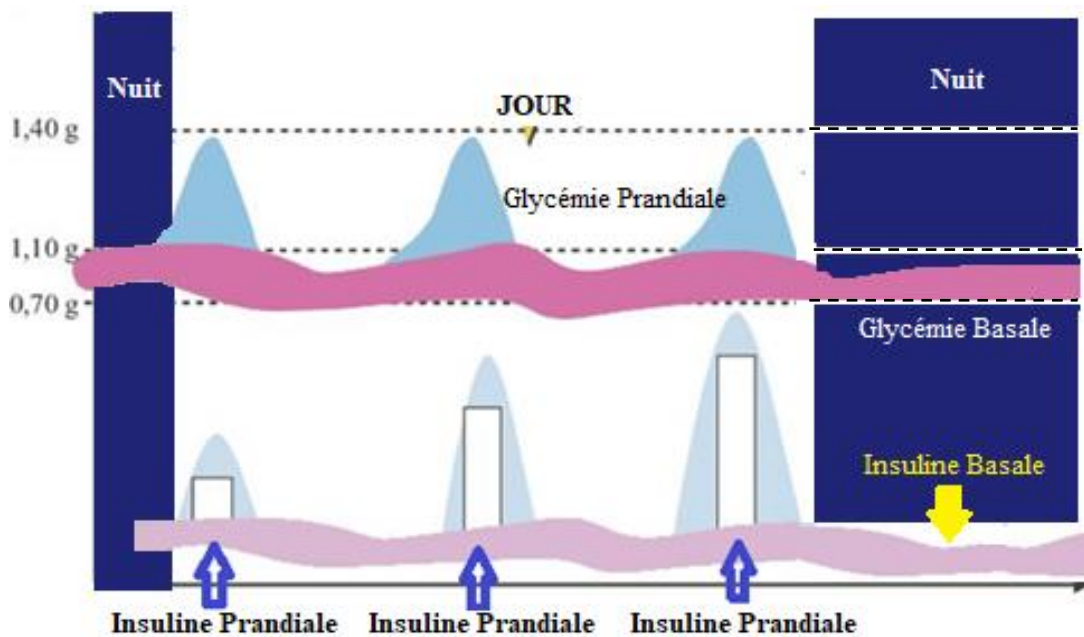


Figure 1. 13: Schéma basal- prandial pour mimer la sécrétion physiologique de l'insuline.

1.2 Physiologie de l'Homéostasie glucidique

L'homéostasie glucidique correspond à l'ensemble des mécanismes physiologiques, cellulaires, et moléculaires qui ajustent étroitement la concentration en glucose dans le sang, appelée glycémie entre 0,7 et 1,4 g/L (figure 1.14), et doit la maintenir à une valeur quasi constante quelles que soient les perturbations subies par le milieu intérieur de l'organisme [62-63].

Cet équilibre doit être dynamique afin de permettre une régulation précise de l'homéostasie énergétique en rapport avec des perturbations qui peuvent être, par exemple, un apport de glucose lors d'un repas ou l'utilisation de glucose lors d'une activité sportive. Différents mécanismes agissent alors au sein de l'organisme pour réguler la glycémie.

Après l'ingestion d'un repas; l'organisme doit être capable d'intégrer l'ensemble des signaux nutritionnels générés lors de l'absorption du glucose afin de mettre en place les fonctions cellulaires qui permettront l'utilisation de cette énergie [64].

Plusieurs organes (foie, reins, muscles, etc.) interviennent pour maintenir la glycémie dans la zone de valeurs normales. Certains de ces organes permettent de consommer du glucose et d'autres d'en produire. En période post absorptive, tel qu'au cours du jeûne, il n'existe pas d'apport exogène du glucose dans l'organisme. Ce sont donc les organes producteurs qui assurent le flux de glucose vers les tissus utilisateurs.

Le foie possède un rôle principal dans la régulation de la glycémie: il stocke une partie du glucose ingéré pour ensuite le redistribuer.

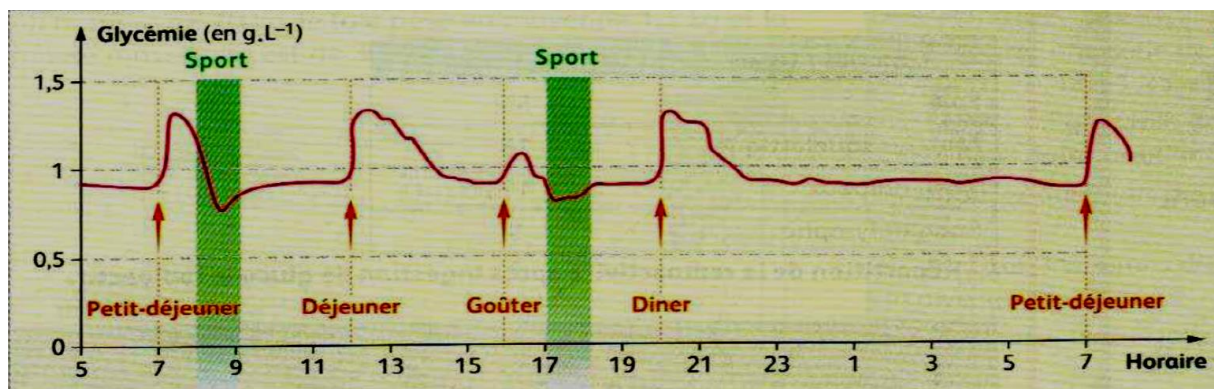


Figure 1. 14: Evolution journalière de la glycémie chez un individu en bonne santé [66].

1.2.1 Du concept d'homéostasie

Le concept d'homéostasie a été décrit par Claude Bernard [63], il fait référence à la notion d'équilibre ou de constance du milieu intérieur de l'organisme [65]. Le physiologiste américain, Cannon Walter Bradford [64] à introduit le terme d'homéostasie en le définissant comme suit :

«Les conditions constantes dans lesquelles est maintenu l'organisme peuvent être qualifiées d'équilibre. Ce mot est parvenu cependant, lorsqu'il est appliqué à de relativement simples états physico-chimiques, dans les systèmes fermés, où les forces connues sont équilibrées, à avoir une signification pratiquement exacte. Les processus physiologiques coordonnés qui maintiennent la plupart des états d'équilibre de l'organisme sont si complexes et si particuliers aux êtres vivants - impliquant, comme ils le font, le cerveau, les nerfs, le cœur, les poumons, les reins et la rate, tous travaillant ensemble - que j'ai suggéré une désignation particulière pour ces états : homéostasie. Ce mot n'implique pas quelque-chose de fixe et d'immobile, une stagnation. Il implique une condition - une condition qui peut varier, mais qui reste relativement constante » [65].

Dans ce travail de recherche, nous nous sommes intéressé à l'homéostasie glucidique pour comprendre une pathologie particulière qui est, le diabète de type 1. Au cours de cette pathologie, l'organisme ne peut plus maintenir quasi-constante la concentration de glucose dans le sang. Nous allons, dans ce chapitre, en décrire les mécanismes.

1.2.2 Introduction à l'homéostasie glucidique

La glycémie est l'une des constantes les mieux régulées de l'organisme. Son maintien s'effectue dans des intervalles de valeurs précises [64]:

- entre **1 g/l à 1,40 g/l** en période post-prandiale.
- entre **0,7 g/l et 1,1 g/l** en période postabsorptive et en début de période de jeûne. La

Figure 1.15 illustre la temporalité de ces zones de valeurs de la glycémie.

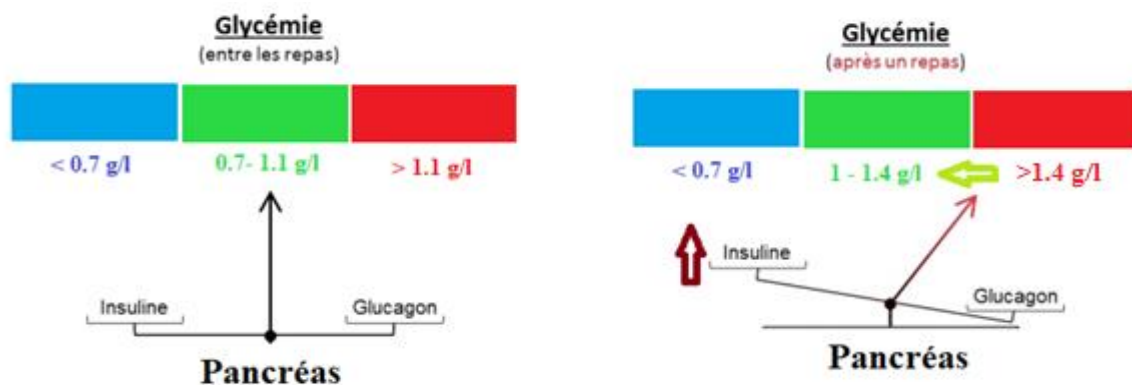


Figure 1. 15 : Schéma simplifié représentant l'évolution de la glycémie en fonction des différentes périodes temporelles suivant l'ingestion de glucides (repas).

Lorsque la glycémie est inférieure à 0,7 g/l ou supérieure à 1,40 g/l, on parle respectivement d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. Dans ces deux états pathologiques, le patient peut développer des complications aiguës à court terme ou chroniques à long terme.

Lors d'une hypoglycémie, la quantité de glucose disponible dans l'organisme est insuffisante et le cerveau doit donc diminuer sa consommation. C'est une situation qui peut nuire à la qualité de vie des diabétiques. Une hyperglycémie fréquente peut être responsable de nombreuses complications aiguës ou chroniques: Acidocétose diabétique, coma hyperosmolaire, rétinopathie, néphropathie, coronaropathie, etc [63].

1.2.3 Action des organes

Dans ce paragraphe, nous allons décrire le rôle des organes du corps humain dans le maintien de l'homéostasie glycémique. Certains sont producteurs de glucose, d'autres utilisateurs de glucose et parfois ils ont ce double rôle.

1.2.4 Organes producteurs de glucose

A jeûn, le maintien de la concentration plasmatique du glucose est assuré par la production endogène du glucose. Elle reste stable (1 g/l chez le sujet sain) ce qui indique que les débits d'utilisation et de production sont égaux. Avant de décrire le rôle des organes producteurs de glucose, nous expliquons les deux manières de produire du glucose au sein de l'organisme :

1. **La glycogénolyse** : production de glucose à partir de glycogène. La dégradation du glycogène par la glycogène phosphorylase libère du glucose-1-phosphate. Cette enzyme est activée par le glucagon et l'adrénaline et inhibée par l'insuline et la concentration de glucose intracellulaire. Transformée ensuite en glucose 6 phosphate, il sera transformé via l'action du glucose 6 phosphatase en glucose qui sera libéré dans la circulation sanguine [63].
2. **La néoglucogenèse** : se définit comme la synthèse de nouvelles molécules de glucose à partir des précurseurs non glucidiques (lactate, pyruvate, acides aminés,...) et se met en action lorsque les réserves de glycogène ne sont plus suffisantes [63].

La glycogénolyse permet le maintien de la glycémie dans les premières heures du jeûne, puis la néoglucogenèse intervient si le jeûne se prolonge.

La physiologie d'un individu est en général rythmée par la prise de trois repas, lesquels contiennent en général une quantité de glucides. Les hydrates de carbone alimentaires, traversent la barrière intestinale sous forme de monosaccharides pour être déversés dans la veine porte. Après métabolisation hépatique, c'est le glucose, produit terminal du métabolisme des glucides, qui circule dans le sang systémique [63].

Tout repas contenant des glucides donne lieu à une montée glycémique postprandiale dont l'amplitude est limitée par la réponse insulinique. Bien que l'absorption des glucides alimentaires s'étale sur une période de 4h (dite période postprandiale), la montée du glucose sanguin au-dessus de la ligne de base ne dépasse guère 2h sauf chez les sujets diabétiques qui, quel que soit le type de diabète, ont un déficit insulino-sécrétoire, absolu et remplacé de manière plus ou moins aléatoire par des injections d'insuline prandiales dans le diabète de type 1.

Chaque période postprandiale est suivie par une période dite post-absorptive au cours de laquelle la glycémie est maintenue dans la zone normale chez un sujet non diabétique grâce à l'hydrolyse du glycogène hépatique. Cette période qui a une durée de l'ordre de 6h est elle-même suivie par l'état de jeûne (figure 1.16). Ce dernier survient 10h après le début d'un repas. Au cours de cette période, la normoglycémie est obtenue chez le sujet non diabétique grâce au phénomène de néoglucogenèse hépatique.

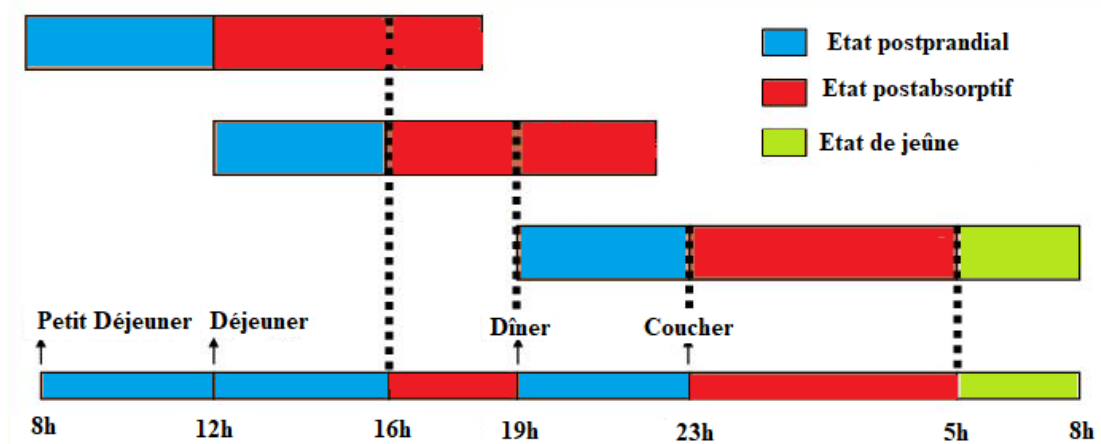


Figure 1. 16: Etats d'absorption du glucose.

Les organes du corps humain impliqués dans le processus de régulation (production et de consommation) de glucose sont illustrés sur la figure 1.17.



Figure 1. 17: Répartition de la production et de la consommation de glucose.

1.2.4.1 Le foie

C'est le physiologiste Claude Bernard qui a mis en évidence l'organe responsable du stockage du glucose dans l'organisme. Par l'expérience du foie lavé, il montre ainsi que le foie a un rôle fondamental dans la régulation de la glycémie car il est capable de stocker et de redistribuer le glucose dans l'organisme [63].

Le glucose excédentaire peut-être stocké sous différentes formes. Le rôle du foie dans la régulation de la glycémie varie en fonction des apports de glucose à l'organisme [65]. Ainsi, en période prandiale et début de post-prandiale, le foie reçoit, via la veine porte, les glucides absorbés lors d'un repas et il en stocke une partie sous forme de glycogène. Le foie est le seul organe capable de libérer du glucose dans le sang, en hydrolysant une partie de ses stocks de glycogène lorsque la valeur de la glycémie descend au-dessous de la valeur moyenne. En effet, en période postabsorptive, il produit de manière équivalente le glucose par glycogénolyse et néoglucogenèse. Environ 75% du glucose circulant provient alors du foie (Figure 1.17). Ce dernier est aussi capable de synthétiser du glucose à partir de substances non glucidiques (ex : acides gras et glycérol provenant du tissu adipeux, acides aminés du foie...). Ce processus s'appelle la néoglucogenèse (Paragraphe 1.2.3.1).

La figure 1.18 illustre le rôle du foie dans la régulation de la glycémie après la prise d'un repas.

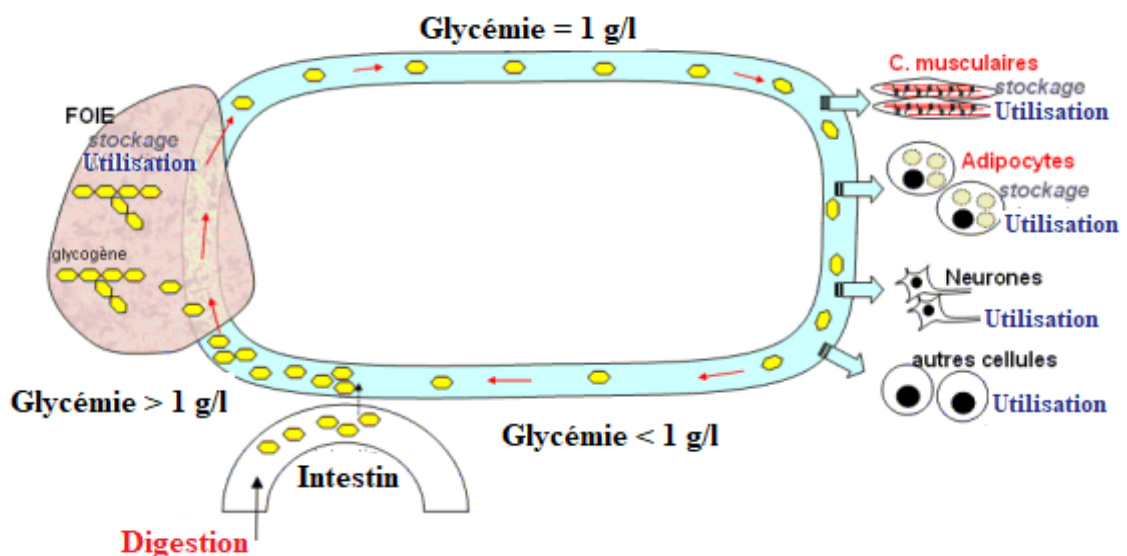


Figure 1. 18: Rôle du foie dans la régulation de la glycémie après un repas [66].

1.2.4.2 Les reins

Les reins ont une fonction de producteur de glucose, en période postabsorptive, mais à moindre dose que le foie (environ 25%, figure 1.17). N'ayant pas de réserve en glycogène, son seul vecteur de production de glucose est la néoglucogenèse [64]. Le lieu de la production rénale de glucose est le tubule proximal du cortex où le glucose est synthétisé à partir du lactate, de la glutamine et du glycérol.

Le rein est un organe très vigilant, il participe à débarrasser le sang de nombreux produits toxiques ou simplement en excès. Ainsi, le rein intervient dans la régulation de la glycémie. Lorsque celle-ci s'élève au-dessus de 1,80 g/l, le glucose passe dans les urines. On parle alors de Glycosurie.

Il participe également à la réabsorption du glucose filtré par le rein, de façon telle que l'urine finale est dépourvue de glucose tant que la glycémie ne dépasse pas le seuil de 1,80g/l. Cette réabsorption est assurée par des co-transporteurs sodium-glucose (SGLT1 et SGLT2). SGLT2 est le co-transporteur principal, assurant 90% de la réabsorption de glucose [67].

Parallèlement, plus de la moitié de l'insuline du sang (ce qui représente environ 25% de l'Insuline produite par le pancréas) est inactivée dans le rein.

1.2.4.3 L'intestin

Jusqu'à une date très récente, seul le foie et le rein étaient considérés comme des organes capables de produire du glucose du fait de la présence conjointe des enzymes de la néoglucogenèse et de la G6P. Mais récemment, il a été montré que dans certaines conditions (jeûne prolongé, diabète), l'intestin grêle exprimait également la G6P et les enzymes de la néoglucogenèse [64].

1.2.5 Organes utilisateurs de glucose

1.2.5.1 Le cerveau

Le glucose est quasi le seul substrat capable d'être utilisé par le cerveau comme source énergétique (consomme environ 5 g de glucose par heure soit 120 g/jour). Cette gluco-dépendance cérébrale fait que toute variation importante de la glycémie est susceptible d'entraîner un dysfonctionnement neuronal pouvant aller jusqu'au coma (figure 1.19).

Les lipides, qui sont aussi un vecteur de production d'énergie dans l'organisme, ne peuvent pas accéder au cerveau.

Le cerveau est le plus gros consommateur de glucose, il utilise environ 50% du glucose produit par le foie en période postabsorptive (Figure1.17).

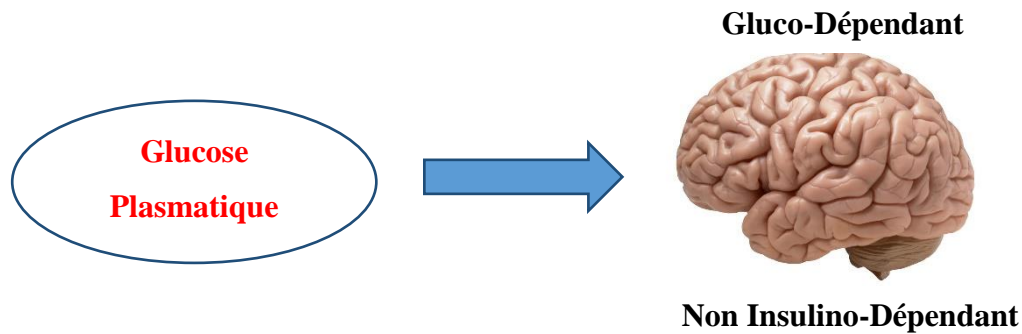


Figure 1. 19: Le cerveau organe gluco-dépendant par excellence.

1.2.5.2 Les muscles squelettiques et le tissu adipeux

Lors des repas, une grande partie des glucides absorbés est stockée dans les muscles et le tissu adipeux sous forme de glycogène (figure 1.18). Le glycogène contenu dans les muscles et tissu adipeux n'est pas restitué au reste de l'organisme, contrairement au foie [65]. C'est leur réserve propre en énergie. Contrairement au cerveau, les muscles et le tissu adipeux peuvent utiliser les lipides comme substrat énergétique. Par exemple, au repos, les lipides fournissent environ 70% de la couverture énergétique des muscles [63]. En période postabsorptive, 15% du glucose fourni par le foie est utilisé par les muscles et 5% par le tissu adipeux (Figure 1.17).

1.2.5.3 Les reins

Les reins sont des grands consommateurs d'énergie du fait de leur action de filtration réabsorption. En période postabsorptive, les reins consomment 10% du glucose produit par le foie (Figure 1.17). Comme les muscles, ils tirent aussi une partie de leur couverture énergétique des lipides [63].

1.2.6 Le pancréas

1.2.6.1 Rôle des hormones pancréatiques

Le pancréas est une glande à la fois exocrine et endocrine qui, par ses canaux excréteurs et sa vascularisation. Le pancréas exocrine secrète dans le duodénum des enzymes impliqués dans la dégradation des lipides, des glucides et des protides. La sécrétion endocrine du pancréas est assurée par les cellules des îlots de Langerhans. Les cellules bêta sécrètent de l'insuline, les cellules alpha du glucagon. L'insuline et le glucagon sont les deux hormones clés de l'homéostasie glucidique. L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme: elle augmente l'utilisation périphérique du glucose et inhibe la production

hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Le glucagon est libéré dans le sang en réponse à une diminution de la glycémie il s'agit d'une hormone hyperglycémiant, qui agit en stimulant la production hépatique de glucose.

Ces hormones sont apportées au foie par les veines pancréatiques situées au niveau de la veine porte. Le foie capte et catabolise 50% de l'insuline produite par le pancréas. L'insulinémie normale à jeun est comprise entre 3 et 15 uU/ml. Les besoins physiologiques journaliers d'insuline chez l'homme sont estimés à 0,7 UI/kg/j (dont 50 % correspondent à l'insuline basale) [67].

Chez le sujet sain, au cours d'un repas, ou après bolus de glucose, la régulation de l'insulinosécrétion est instantanée et le schéma de sécrétion est non linéaire. Après un bolus de glucose, il existe une première phase de sécrétion de l'insuline, qui dépend de la quantité de glucose ingérée et de sa concentration (figure 1.20). Elle débute moins d'une minute après l'ingestion du glucose. L'insuline sécrétée est celle déjà stockée dans les granules de sécrétion. Il s'ensuit une 2^{ème} phase de sécrétion, où l'insuline libérée est celle déjà stockée, mais également celle nouvellement synthétisée. La quantité d'insuline qui est alors libérée dépend de la glycémie préexistante au bolus de glucose. Cette 2^{ème} phase débute moins de 2 minutes après le bolus, mais elle n'est mise en évidence qu'au bout de 10 minutes, et dure environ 60 minutes. Le rôle physiologique du pic précoce est considérable (en particulier pour inhiber la production hépatique de glucose). Comme l'insuline inhibe la glycogénolyse et la néoglucogénèse, le foie ne produit donc plus de glucose au cours des repas [65, 67].

La sécrétion d'insuline est physiologiquement pulsatile, avec des oscillations lentes (toutes les 2 heures) ou rapides (toutes les 5-15 minutes). Il s'agit d'une propriété intrinsèque de la cellule β probablement dépendante de l'horloge biologique, cette dernière étant potentiellement altérée au cours des diabètes et dont l'importance, sans doute cruciale, est encore sous- estimée [63].

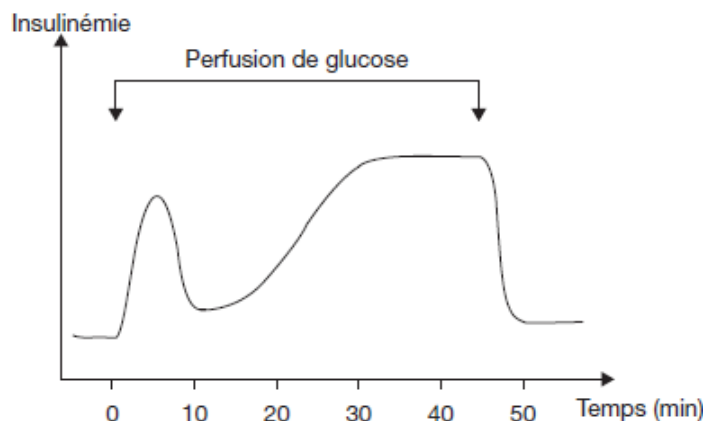


Figure 1. 20: Les deux phases de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose [67].

Après le repas, en période postabsorptive ou en période de jeûne, l'augmentation de la concentration en glucagon associée à une diminution de l'insulinémie permet de stimuler la production hépatique de glucose. Cette diminution de l'insulinémie est nécessaire pour permettre la production de glucose par glycogénolyse et néoglucogenèse. Par contre, il n'y a pas de risque de surproduction hépatique de glucose car de faibles concentrations d'insuline suffisent pour maintenir un effet inhibiteur (figure 1.21).

1.2.6.2 Rôle du système nerveux

Plusieurs études ont montré l'existence d'une voie nerveuse (neurones sensibles au glucose dans l'hypothalamus) pour le foie à travers la branche hépatique du nerf splanchnique dans la régulation de la glycémie [68]. L'excitation de ce nerf, entraîne une augmentation de la glycémie, indiquant que l'activation de ce système joue un rôle dans la libération de glucose à partir du foie [69]. D'autre part, l'augmentation de la glycémie au niveau de la veine porte (glycémie portale) envoie un signal nerveux qui emmène une diminution de la glycogénolyse et augmente la synthèse du glycogène. On observe alors une diminution de la production hépatique de glucose [65].

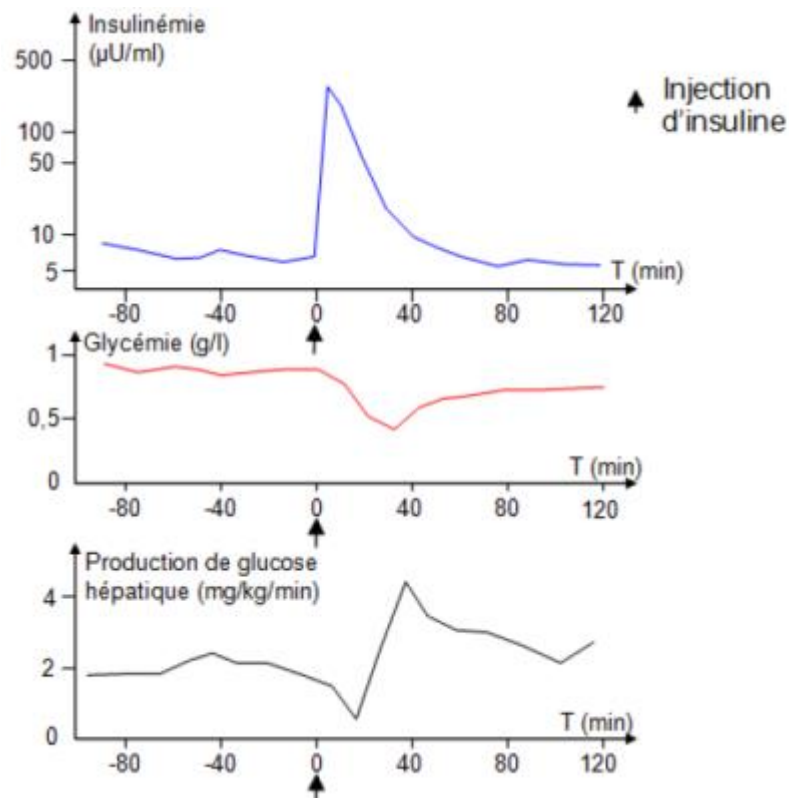


Figure 1. 21: Effet hypoglycémiant de l'insuline.

1.2.6.3 Action d'autres hormones

D'autres hormones mise à part le couple insuline/glucagon agissent sur la régulation de la production hépatique de glucose. Ces hormones sont l'hormone de croissance, le cortisol et l'adrénaline. L'action du cortisol et de l'hormone de croissance est de type diabétogène avec augmentation de la production de glucose à partir des acides aminés et du glycérol au niveau hépatique (activation de la néoglucogenèse et de la néoglucoenèse). Il en résulte une augmentation de la glycémie. Par contre, l'adrénaline et le glucagon ne stimulent que la glycogénolyse. Toutes ces hormones agissent particulièrement en cas de jeûne, de période postabsorptive ou, pour l'adrénaline, lors d'une baisse brutale de la glycémie [63].

1.2.7 Digestion, absorption et transport du glucose

Les glucides sont des nutriments présents dans les aliments. Ils se divisent en 2 catégories : les glucides simples (ou sucres) et les glucides complexes (amidon et fibres). Au cours de la digestion d'un aliment, grâce à l'action d'enzymes (amylases, maltase, saccharase, lactase, etc.), tous les glucides digestibles sont transformés en monosaccharides (glucose, fructose, galactose) qui sont absorbés au niveau de l'intestin grêle par les transporteurs SGLT1 (co-transporteur sodium-glucose dépendant) ou GLUT5 (transporteur passif du fructose) puis passent dans le sang via le transporteur GLUT2 (transporteur glucose) [70].

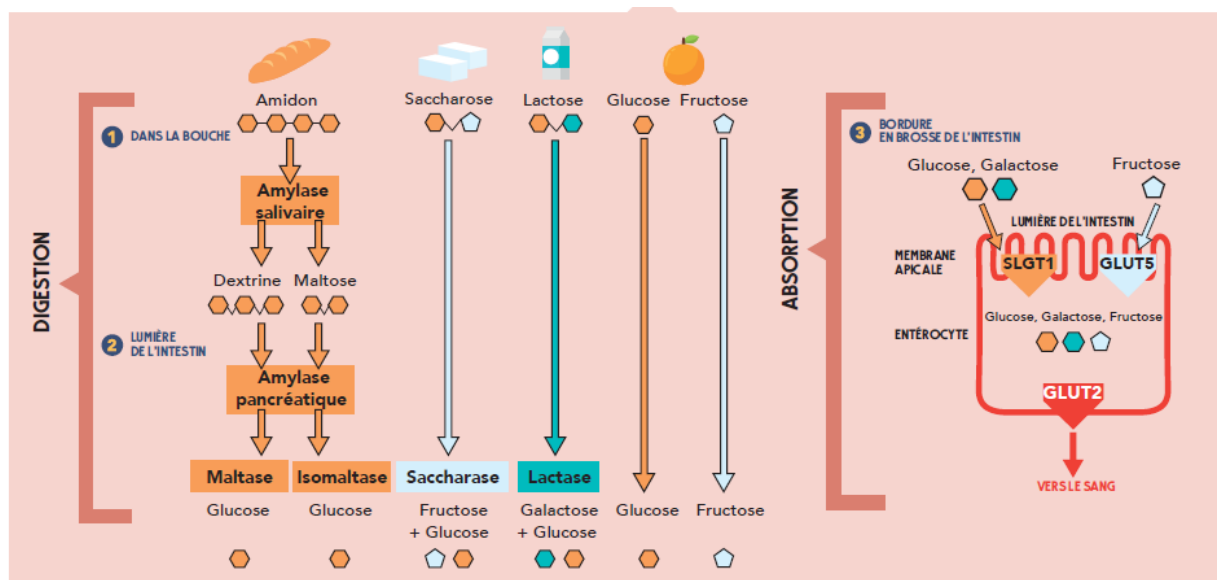


Figure 1. 22 : Digestion, absorption et transport du glucose [70].

Les glucides non digestibles (les fibres) ne sont pas absorbés mais sont fermentés au niveau du côlon par la flore intestinale.

Les transporteurs de glucose les plus couramment exprimés dans l'organisme sont les GLUT1. Ils sont fortement présents dans les globules rouges, les cellules endothéliales et la barrière hémato-encéphalique¹. Ils permettent ainsi au glucose d'accéder au cerveau. Les transporteurs GLUT1 permettent au glucose d'accéder au cerveau mais ce sont les transporteurs GLUT3 qui apportent le glucose aux neurones. Les transporteurs GLUT3 sont les transporteurs spécifiques du cerveau. Ils sont saturés pour une concentration physiologique normale de glucose (0,90 g/l). Ce qui explique qu'une augmentation de la glycémie n'augmente pas la consommation de glucose du cerveau. Ils permettent aussi un transport du glucose à des faibles niveaux de concentration de glucose [70, 63].

Les transporteurs de glucose GLUT2 sont exprimés de manière prédominante dans le foie et les cellules β du pancréas, ainsi que les reins et l'intestin. Ces transporteurs sont bidirectionnels. Après les repas, ces transporteurs permettent au glucose issu du repas, d'entrer dans les cellules du foie pour être stocké. Ensuite, lors de la phase de néoglucogenèse, le glucose peut sortir du foie grâce à ces transporteurs. L'entrée et la sortie de glucose au niveau des cellules β du pancréas permet à ces cellules d'évaluer la glycémie de façon à estimer de manière précise la quantité d'insuline à produire. Ces transporteurs ont la possibilité d'effectuer un transfert important du glucose vers les cellules du foie quand la concentration en glucose à l'extérieur du foie est importante [70,63].

Les transporteurs de glucose GLUT4 sont les transporteurs sensibles à l'insuline et se trouvent majoritairement dans les muscles, le cœur et le tissu adipeux.

Transporteur du Glucose	Rôle
GLUT1	le principal transporteur du glucose dans les érythrocytes.
GLUT2	exprimé essentiellement dans le foie, les cellules pancréatiques β , les reins et les intestins Il transporte aussi le fructose et le galactose. Il assure le transport bi-directionnel du glucose au travers de la membrane.
GLUT3	exprimé essentiellement dans les neurones
GLUT4	exprimé essentiellement dans les tissus insulino-dépendants comme les tissus adipeux et les muscles squelettiques.
GLUT5	exprimé essentiellement dans les entérocytes et les intestins. Il transporte spécifiquement le fructose.

Tableau 1. 2: Rôle des transporteurs de glucose dans l'organisme.

Dans le paragraphe 1.2, nous avons expliqué la régulation physiologique de la glycémie chez un sujet sain, mais parfois, si un des facteurs de régulation est défaillant, la situation devient pathologique. Dans le paragraphe 1.3, nous allons expliquer une situation pathologique liée à la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques qui conduit à l'apparition du diabète type 1.

1.3 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est la conséquence d'une destruction des cellules β des îlots de Langerhans par un processus auto-immun, conduisant à une carence absolue en insuline. Or, comme expliqué dans le paragraphe 1.2, la captation de glucose au sein de certains organes, notamment les muscles et le tissu adipeux, est insulino-dépendante. Le glucose ne peut donc plus entrer dans ces cellules pour y être stocké (puis utilisé). Il reste alors dans le plasma ce qui entraîne une hyperglycémie.

L'histoire naturelle du diabète de type 1 est décrite en trois phases :

- une phase de latence, définie par la prédisposition génétique ;
- une phase préclinique, caractérisée par une activation du système immunitaire contre les cellules d'îlots, au cours de laquelle des autoanticorps et des lymphocytes T autoréactifs sont détectables ;
- une phase clinique, hyperglycémique, survenant lorsque environ 80 % des cellules β ont été détruites. Dans ce cas, seule une injection d'insuline externe permet à la glycémie de diminuer pour potentiellement atteindre sa zone normale [71].

Anciennes appellations : diabète juvénile, diabète maigre, diabète cétosique, diabète insulino-prive, diabète insulino-dépendant. Il représente 5-10% des états diabétiques.

L'incidence cumulative au cours des 6 dernières années est évaluée à 26,9 pour 100000 enfants < 15 ans (statistiques INSP, wilaya d'Alger : 1303 enfants diabétiques entre 2010-2015)[2].

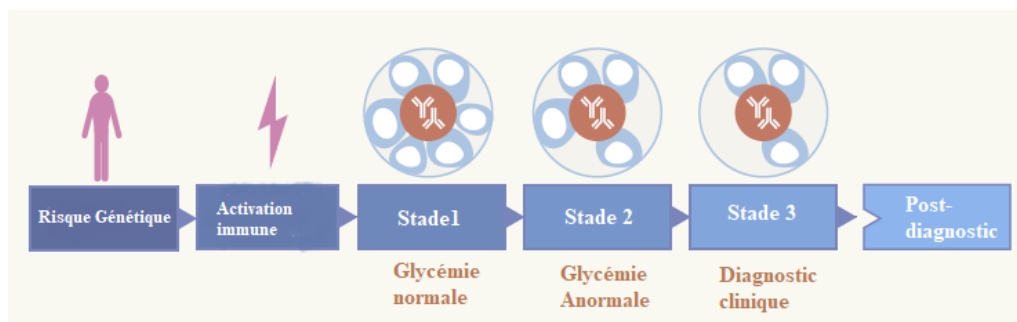


Figure 1. 23: Histoire naturelle du diabète type 1 [71]

1.3.1 Cause du diabète de type 1

Les facteurs qui déclenchent la réaction auto-immune contre le pancréas sont encore inconnus. On incrimine des facteurs environnementaux (virus, toxiques, etc...) qui vont agir sur un terrain génétique prédisposé. A cela s'ajoute probablement des anomalies du système immunitaire de l'individu avec un défaut de la tolérance vis à vis des auto-antigènes pancréatiques. Par exemple, seuls 30 à 70% des jumeaux monozygotes dont l'un est diabétique sont tous les deux diabétiques [72]. Lors d'une infection par la rubéole congénitale, un diabète de type 1 apparaît dans 10 à 20% des cas. Concernant les aliments, une étude a montré que les protéines du lait de vache lors d'une consommation précoce de ce lait chez le nourrisson ont un rôle dans le déclenchement de la maladie [72]. Ce dernier point reste cependant controversé.

1.3.2 Diagnostic du diabète de type 1

1.3.2.1 Le tableau clinique

- **Le terrain :**

Le diabète de type 1 peut s'observer à tout âge mais il est avant tout une maladie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune (moins de 30 ans). Le poids du malade est généralement normal. On retrouve parfois (15%) des antécédents familiaux de diabète de type 1 en particulier dans la fratrie. La maladie est un peu plus fréquente en automne et en hiver.

- **Les signes cliniques**

Le début clinique est en général brutal, (« coup de tonnerre dans un ciel serein ») marqué par un syndrome polyuropolydipsique intense, une asthénie croissante et surtout un amaigrissement massif et rapide, pouvant se chiffrer en plusieurs dizaines de kilos en quelques semaines, inquiétant l'entourage et les parents. Parfois les malades rapportent un flou visuel lié à des troubles hydroélectrolytiques du cristallin qui peut s'accroître les premiers jours de l'insulinothérapie.

A ce stade, l'examen clinique est en règle normal en dehors d'une maigreur. Si ces signes sont négligés, en quelques jours ou semaines vont apparaître des signes de cétose avec des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, anorexie, diarrhée et douleurs abdominales (simulant une urgence chirurgicale abdominale) des troubles de la conscience (obnubilation ou coma), des signes de déshydratation avec hypotension.

Cette forme s'observe surtout chez le sujet jeune où l'acidocétose spontanée reste le mode de découverte le plus habituel.

Chez l'adulte mature, le début est souvent moins brutal avec une symptomatologie moins marquée, une évolution plus lente sans cétose, répondant longtemps au traitement oral simulant ainsi un diabète de type 2. Cette entité était appelée diabète de type 1 d'évolution lente.

D'un point de vue clinique, les critères permettant de poser le diagnostic du diabète sont les suivants (tableau 1.3) [73]:

Un DIABÈTE doit être diagnostiqué si UN OU PLUSIEURS des critères suivants sont satisfaits	Une INTOLÉRANCE AU GLUCOSE (IG) doit être diagnostiquée lorsque LES DEUX critères suivants sont remplis	Une ANOMALIE DE LA GLYCEMIE A JEUN (AGJ) doit être diagnostiquée lorsque UN OU PLUSIEURS des critères suivants sont satisfaits
Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL)	Glycémie à jeun $< 7,0$ mmol/L (126 mg/dL)	Glycémie à jeun 6,1-6,9 mmol/L (110 to 125 mg/ dL)
ou	et	ou
Glycémie à deux heures après ingestion de glucose orale de 75 g (test oral de tolérance au glucose (TOTG)) $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)	Glycémie e à deux heures après ingestion de glucose orale de 75 g de 7,8-11,1 mmol/L (140-200 mg/dL)	Glycémie e à deux heures après ingestion de glucose orale de 75 g de $< 7,8$ mmol/L (140 mg/dL)
ou		
Glycémie aléatoire $> 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) ou HbA _{1c} ≥ 48 mmol/mol (équivalent à 6,5 %)		

Tableau 1. 3: Diagnostique du diabète (selon Atlas du diabète 2017).

Dans le cas d'un diabète de type 1 :

- **bilan métabolique**

- l'hyperglycémie est franche, en général $>$ à 2 ou 3g/l pouvant atteindre des valeurs très élevées simulant un coma hyperosmolaire.
- la glycosurie est massive.
- très souvent, on retrouve des corps cétoniques dans le sang et surtout dans les urines, facilement détectables par des bandelettes réactives. L'existence d'une cétose spontanée signe pratiquement le caractère insulindépendant du diabète.
- dans les formes graves de cétose, on note une acidose métabolique avec une baisse du pH sanguin et des bicarbonates ainsi que des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie ou fausse hyperkaliémie).
- anomalies lipidiques à type d'hypertriglycémie.

- **bilan hormonal**

Il permet d'apprécier l'insulinosécrétion par le dosage de l'insulinémie et de la C-peptidémie (peptide de connexion produit en même temps que l'insuline en quantité équivalente). Dans le diabète de type 1 ces deux paramètres sont en général effondrés.

- **bilan immunologique**

Le terrain génétique est souligné par la présence chez 90 à 95 % des diabétiques de type 1 de race caucasienne, de l'antigène HLA de la classe II DR3 (DR B1 003) et / ou DR4 (DR B1 004) porté par le chromosome 6.

L'auto-immunité se traduira par la présence de divers anticorps dirigés contre les constituants de la cellule β . Leur présence, témoins de l'autoimmunité, ne signifie pas forcément une participation à la pathogénie. Les plus importants sont :

- les anticorps anti-cellules des îlots de Langerhans ou ICA (Islet Cells Antibodies) : ils sont présents chez 90 % des diabétiques de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans au moment du diagnostic. Leur taux diminue avec l'ancienneté du diabète: ils disparaissent en quelques années. Il est à noter que ces anticorps sont retrouvés chez 0,2 à 1% de la population générale en dehors de tout diabète.
- les anticorps anti glutamate décarboxylase de l'acide glutamique (anti GAD 65): ils sont dirigés contre une enzyme impliquée dans la conversion de l'acide glutamique en acide Gamma Amino Butyrique (GABA) et dont la distribution est limitée aux cellules du système nerveux, les cellules bêta et les spermatozoïdes. Ils sont retrouvés chez 50 à 80% des diabétiques de type 1 de découverte récente (moins de 2% dans la population témoin). Leur positivité augmente avec l'âge des malades surtout chez les sujets HLA DR 3. Ils persistent plusieurs années après le diagnostic.
- les auto-anticorps antiinsuline ou IAA : ils sont retrouvés chez la moitié des diabétiques de type 1 avant tout traitement par insuline.
- les anticorps anti protéine tyrosine phosphatase (IA-2): ils sont dirigés contre une protéine transmembranaire appartenant à la famille des tyrosines phosphatases exprimées au niveau des cellules neuroendocrines. Les fonctions de cette protéine sont à l'heure actuelle inconnue.

Comme pour le bilan hormonal, ce bilan immunologique n'est pas nécessaire en pratique courante au diagnostic du diabète de type 1 d'autant plus que seuls des laboratoires spécialisés peuvent le réaliser.

Cependant ce bilan (hormonal et immunologique) est indispensable pour différencier les deux sous-types proposés dans la nouvelle classification de l'ADA qui distingue :

- le diabète de type 1 auto-immun caractérisé par la positivité du bilan immunologique.
- le diabète de type 1 idiopathique où les marqueurs de l'auto-immunité sont absents. Cette forme est beaucoup plus rare que la forme auto-immune et serait plus fréquente en Asie et en Afrique avec une forte hérédité.
- L'autre intérêt de ce bilan concerne le diabète de type 2 : en effet l'étude UKPDS a montré que 12% des diabètes étiquetés de type 2 avaient un ou plusieurs anticorps : antiGAD (9,8%) , ICA (5,8%). En réalité, il s'agissait de diabètes de type 1 d'évolution lente ou LADA.

1.3.3 Moyens de traitement

1.3.3.1 Objectifs du traitement

Le diabète de type 1 est la conséquence de la destruction complète des cellules β pancréatiques, entraînant une carence absolue en insuline. Le traitement visera donc à remplacer cette carence par l'administration d'insuline exogène en sous-cutanée, associée à une alimentation équilibrée et une activité physique régulière. Ce traitement doit être poursuivi à vie.

La sécrétion insulinaire physiologique est permanente au cours de la journée, avec des pics sécrétoires très prononcés survenant après les repas et une sécrétion beaucoup plus faible à distance de ceux-ci (figure 1.24) [73]. L'objectif du traitement est de mimer cette insulinosécrétion avec une insulinsécrétion avec une insulinsécrétion basale minimale mais ininterrompue tout au long de la journée, et des pics d'insulinémie post-prandiaux suffisants pour contrer l'effet hyperglycémiant des repas et suffisamment brefs pour éviter les hypoglycémies à distance.

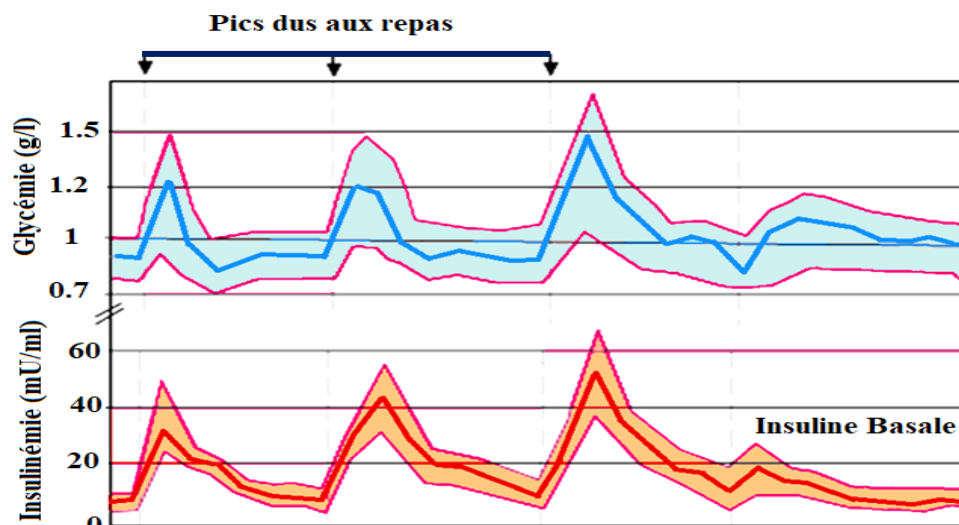


Figure 1. 24: Profils normaux de la glycémie et de l'insuline pendant le nyctémère.

L'objectif du traitement est de s'approcher de la normoglycémie c-à-d d'obtenir une glycémie normale le plus souvent possible au cours de la journée (proche de 1g/l avant les repas et inférieure à 1,40g/l en post prandial). Cet équilibre est apprécié par la mesure de l'hémoglobine glyquée, notée HbA1c. Une HbA1c inférieure à 7% est recommandée (ceci correspond à une moyenne des glycémies dans l'organisme durant les trois derniers mois inférieure à 1,50 g/l). En effet, L'importance de cet objectif a été bien établie par l'étude du DCCT (1993) qui a démontré le rôle majeur de l'hyperglycémie dans l'apparition et le développement des complications microangiopathiques du diabète de type 1. L'étude EDIC (2005) (qui a fait suite au DCCT) a montré l'impact délétère d'une période d'hyperglycémie de quelques années sur le développement et l'aggravation des complications micro- et macrovasculaires du diabète dans les 10 ans qui suivent. Ainsi, la normoglycémie doit être recherchée dès le début de la maladie [74,75].

Depuis quelques années, les diabétologues considèrent l'HbA1c comme un critère de mesure assez grossier malgré son utilité, avec beaucoup d'inconvénients et notamment celui de ne pas prendre en compte les hypoglycémies. Désormais, ils utilisent de plus en plus des critères combinés et en particulier le temps passé dans la cible (TIR : Time in Range). Il s'agit là d'une avancée permise par l'avènement des dispositifs de CGM. Le TIR permet d'avoir une vision globale de l'équilibre glycémique. Reste à fixer les bornes de la cible et à définir le % qui sera efficace pour estimer l'équilibre glycémique du patient. Objectif à atteindre > 60% du temps. Il faudra également que le taux d'hypoglycémie soit < 10% [76].

Comme nous pouvons le constater, la sécrétion physiologique d'insuline se compose d'une sécrétion d'insuline quasi constante pour couvrir les besoins en insuline de la journée en période postabsorptive (insuline de base ou basale), à laquelle viennent s'ajouter des pics d'insuline adaptés aux repas (besoins prandiaux en insuline).

1.3.3.2 Type d'insuline

Le schéma de référence est le basal-bolus qui mime l'insulinosécrétion normale (figure 1.25). L'insuline basale permet l'utilisation du glucose par le foie, les muscles et le tissu adipeux notamment. Elle bloque la lipolyse, la protéolyse et la glycogénolyse. On utilise des analogues de longue durée d'action ou un débit continu d'insuline rapide en pompe sous-cutanée. Deux analogues lents sont disponibles : la glargine (Lantus) dont la durée d'action de 24 h permet une injection par jour et la détémir (Levemir), de durée d'action plus courte (18 h).

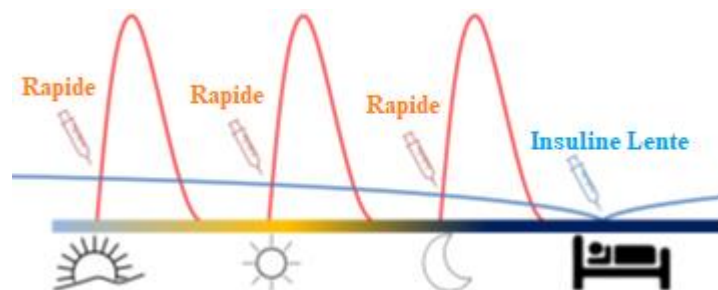


Figure 1. 25: Le schéma Basal Bolus

Au moment des repas ou collations, un apport supplémentaire d'insuline est nécessaire pour l'utilisation du glucose et son stockage sous forme de glycogène au niveau hépatique. On utilise des analogues rapides : lispro (Humalog), aspart (Novorapid), glulisine (Apidra), qui ont le même profil d'action débutant 10-15 min après injection, et durant 3-4 heures. Le tableau 1.4 résume l'action des insulines analogue rapide et lente [77].

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
Insulines Prandiales (Bolus)			
Analogues de l'insuline à action rapide			
• Insuline asparte (NovoRapid®)	10-15min	1-1.5h	Entre 3 et 5 h
• Insuline glulisine (Apidra®)	10-15min	1-1.5h	Entre 3 et 5 h
• Insuline lispro (Humalog®)	10-15min	1-2h	Entre 3 et 5 h
Insulines Basales			
Analogues de l'insuline à action prolongée			
• Insulin detemir (Levemir®)	90 min	Aucun	16-24h
• Insuline glargine (Lantus®)	90 min	Aucun	24h

Tableau 1. 4 : Tableau récapitulatif de l'action des insulines analogue rapide et lente.

1.3.3.3 Matériels techniques

Sur le plan thérapeutique, les diabétiques de type 1 doivent recevoir des injections sous cutanées pluriquotidiennes d'insuline de base ou bénéficier d'un système d'administration sous cutané en continu.

1.3.3.3.1 Stylo à insuline

Les stylos à insuline sont un moyen d'injection de l'insuline en sous cutané. Actuellement, tous les stylos de l'analogue de l'insuline sont jetables. Une aiguille est vissée sur la partie supérieure du stylo, la dose d'insuline voulue est ensuite sélectionnée et injectée.

1.3.3.3.2 Pompe à insuline

Le traitement par pompe ou insulinothérapie par pompe, présente de nombreux avantages dans le traitement du diabète depuis sa mise au point dans les années 80. Qu'elle soit implantée ou externe, la pompe à insuline fournit des doses régulières d'insuline en fonction des besoins (ajustement du débit de base).

La pompe à insuline est une alternative au traitement par multi-injections d'insuline réalisées avec les stylos et favorise un meilleur équilibre glycémique.

L'insuline rapide est administrée en continu à l'aide d'un cathéter en téflon au niveau du tissu sous-cutané (abdomen, cuisses, bras). Le débit basal est programmé en unité par heure, les bolus sont déclenchés par le patient via la pompe ou une télécommande lors des repas. Ce système est avantageux en cas de mode de vie irrégulier, phénomène de l'aube (ascension glycémique au petit matin par élévation d'hormones hyperglycémiantes), diabète instable ou gastroparésie diabétique (responsable d'hypoglycémies post-prandiales précoces). On peut programmer des débits de base différents sur 24 h, régler à tout moment un débit de base temporaire (par exemple le baisser lors de l'activité physique pour éviter les hypoglycémies) et administrer les bolus de façon progressive (sur 1 h voire 2 h en cas de gastroparésie)[77].

Parmi les avantages de la pompe à insuline par rapport au système multi injection, on peut citer :

- Diminution du risque d'hypoglycémies sévères ;
- Diminution des variations glycémiques ;
- Amélioration de la qualité de vie ;
- Flexibilité (programmer les besoins en insuline) ;
- Discrétion ;
- Traitement des enfants diabétiques qui nécessitent des débits très faibles.

1.3.3.3.3 Lecteur de glycémie

Les premiers lecteurs de glycémies ont été développés dans les années 70. Ils permettent de mesurer, par l'intermédiaire d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt, la

glycémie capillaire [78]. Ils sont rapides dans la prise de mesure, plus fiables, nécessitant une simple goutte de sang. Mais le phénomène d'effraction cutanée répétitif existe toujours.

Pour pallier ces inconvénients, depuis les années 2000, les dispositifs de mesure en continu du glucose interstitiel ont été découverts afin de les mettre sur le marché [78].

Un nouveau système est disponible depuis peu: posé pendant 14 jours au niveau du bras, un capteur sous-cutané mesure automatiquement le glucose interstitiel. En le scannant, à tout moment, on dispose de la glycémie instantanée et des résultats des 8 dernières heures (enregistrement en continu). Son intérêt est la richesse des informations apportées et la diminution des contraintes pour le patient (arrêt des glycémies capillaires) [79,80].

1.3.3.4 Appareil de mesure en continue du glucose (CGM pour continuous glucose monitoring system)

Globalement, le système de mesure du glucose en continu est un outil de diagnostic destiné aux médecins et permettant de suivre l'évolution du taux de glucose dans le tissu sous-cutané chez les diabétiques. C'est également un outil de suivi pour le patient lui permettant de connaître sa situation glycémique en continu sans être obligé de se piquer le doigt. Ce dispositif permet d'identifier les fluctuations anormales de la glycémie, qui passent souvent inaperçues avec les tests standard de dosage de l'HbA1c et glycémies capillaires [80].

La mesure du glucose en continu est a été développée dans un premier temps, pour les patients T1DM qui utilisent des pompes à insuline. Actuellement, la mesure continue du glucose est une composante obligatoire d'un système de pancréas artificiel réalisant une insulinothérapie en boucle fermée. Ce sont les données issues du capteur de glucose qui fournissent l'information de base pour que l'algorithme de contrôle calcule la quantité d'insuline que la pompe doit perfuser pour maintenir la glycémie à l'objectif, qu'il s'agisse d'un niveau glycémique-cible ou d'un intervalle de sécurité prédéfini.

La figure 1.26 montre les deux composantes essentielles du pancréas artificiel, à savoir le CGM et la pompe à insuline.



Figure 1. 26: Photo d'une pompe à insuline combinée à un capteur continu de glucose [80].

1.3.4 Synthèse et motivation

Le problème du diabète est que la glycémie n'est pas dans la norme, et l'idéal lorsqu'on traite des patients diabétiques c'est de les ramener en permanence dans la fourchette normale assez serrée puisque c'est entre 0.7-1.4 g/l (figure 1.27).

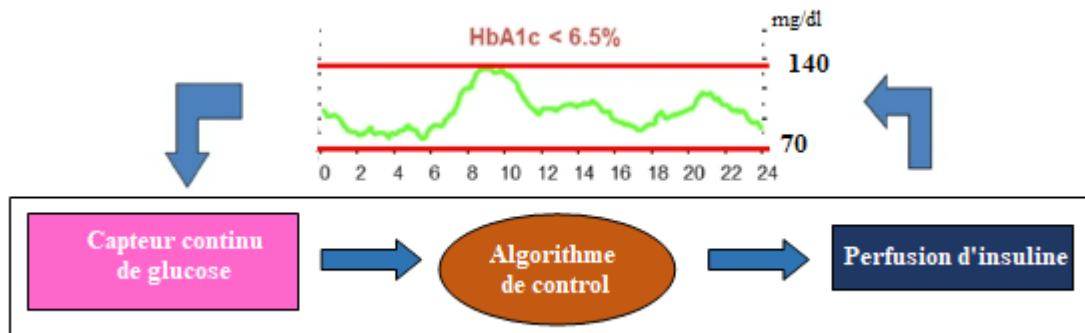


Figure 1. 27: Objectif thérapeutique chez les patients diabétiques.

Il suffit de faire un enregistrement continu de la glycémie chez les patients diabétiques, on remarque que le temps passé dans la zone cible est assez limité. La majorité du temps est passée en hyperglycémie et de temps en temps on trouve des hypoglycémies sévères (figure 1.28) [80].

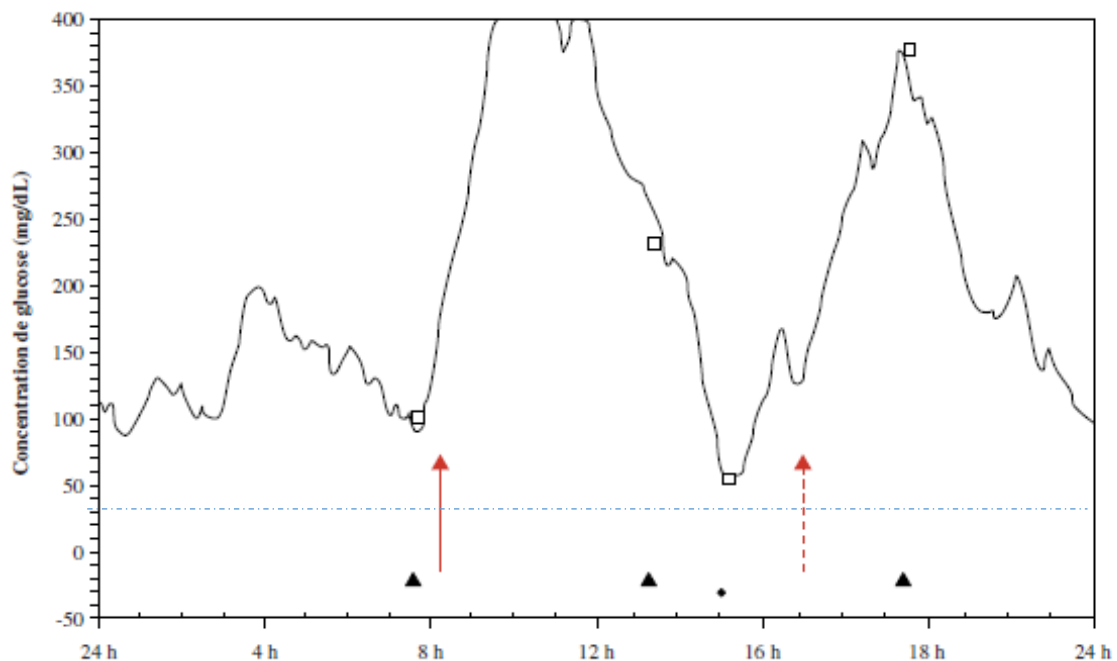


Figure 1. 28: Diabète instable par oubli de bolus prandial sous pompe à insuline (flèche pleine) et prise excessive de sucre en cas d'hypoglycémie (flèche pointillée).

Le diabète c'est la maladie de l'instabilité glycémique et malgré les multi injections, l'autocontrôle glycémique et l'avènement des pompes à insuline, les médecins diabétologues ont du mal à améliorer la situation.

Plusieurs études faites par des IRM, ont montré l'impact négatif de cette instabilité de la glycémie sur le développement cérébral des enfants diabétiques :

- Perte de la substance grise cérébrale chez les enfants qui sont souvent en hyperglycémie.
- Perte de la substance blanche cérébrale chez les enfants qui sont souvent en hypoglycémie.

Cette instabilité est une réalité pénible au quotidien, parfois elle est grave s'il y a des hypoglycémies sévères ou des hypoglycémies à répétition.

Le progrès de ces dernières années a compris de nouvelles technologies. On trouve des pompes à insuline assez fiable qui peuvent être connectées à une mesure de glucose en continue. Sur l'écran de la pompe à insuline s'affiche la glycémie. Comme mesures de sécurité associées, des alarmes peuvent être déclenchées en cas d'hyper ou d'hypoglycémie. Le patient est plus informé, et il peut intervenir pour régler sa glycémie.

Une étape de plus était de faire arrêter la pompe à insuline en cas d'hypoglycémie. Pour les dernières pompes, il y a un arrêt en cas de prédiction de l'hypoglycémie. On arrive pas à pas vers quelque chose qui ressemble à une insulinothérapie un peu automatisée mais uniquement du côté de l'hypoglycémie.

L'idéal serait d'avoir un système qui fonctionne dans les deux sens, c'est-à-dire qu'on a une mesure continue du glucose qui envoie l'information à un algorithme de contrôle qui va changer le débit de la pompe à insuline lorsqu'il y a prédiction que la glycémie va aller en haut ou en bas. Ça permettrait réellement une restauration de la glycémie dans la cible.

1.4 Conclusion

Dans ce chapitre, le fonctionnement de l'homéostasie glucidique a été présenté. Les mécanismes mis en jeu par l'organisme sont fins et complexes, notamment par la diversité des acteurs et de leurs interactions.

Mais, si un de ces acteurs est défaillant, la régulation normale de la glycémie présentée dans ce chapitre n'est plus possible. C'est notamment le cas du diabète de type 1, maladie auto-immune qui détruit les cellules β du pancréas et conduit à une carence en insuline.

Pour remédier à ce problème, l'injection de l'insuline par voie exogène est impérative, soit par l'utilisation du schéma multi injection, ou les pompes à insuline.

En effet, chaque dose d'insuline injectée a un rôle bien déterminé dans la régulation de la glycémie. L'intérêt majeur de ces schémas thérapeutiques est l'obtention, dans la plupart des cas, d'un meilleur équilibre glycémique. De plus, réduire le nombre d'hypoglycémies, ce qui n'était pas facile à obtenir.

La pompe à insuline représentant un système embarqué est une innovation majeure de ces dernières décennies dans le traitement du diabète, particulièrement de type 1. Elle a permis une plus grande souplesse dans l'adaptation de l'insulinothérapie avec, à la clé, le plus souvent, une amélioration du contrôle glycémique. Mais la pompe à insuline est un dispositif technique dont la prescription nécessite une indication adaptée et une éducation spécifique. Les nouvelles technologies permettent des avancées importantes dans ce domaine.



Chapitre 2

**Modélisation Glucose-Insuline pour les
patients diabétiques type 1**

02**2 Introduction**

Le diabète peut avoir de graves conséquences sur la santé s'il est mal équilibré: atteinte microangiopathique (rétinopathie diabétique, néphropathie diabétique, insuffisance rénale,...) ou macroangiopathique (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie des membres inférieurs,...). Elles sont dues à l'altération des nerfs et des vaisseaux sanguins provoquée par des hyperglycémies répétées et prolongées, signant le déséquilibre du traitement.

L'automatisation du traitement permettrait d'apporter une réponse à cette problématique, surtout avec l'avènement des capteurs de mesure la glycémie (CGM) et d'actionneurs tels que les pompes à insuline ce qui permet d'envisager l'implémentation d'une solution en boucle fermée.

Le développement de modèles dédiés à la commande est aujourd'hui un axe de recherche. Les modèles mathématiques sont de plus en plus fréquemment utilisés en médecine, dans des domaines d'application de plus en plus variés. La modélisation mathématique joue un rôle très important dans la compréhension, la prédiction et

l'interprétation des phénomènes et des mécanismes complexes. Ils donnent aussi des visions plus synthétiques des problèmes. [81, 82].

Le mot « modèle », additionné de l'épithète « mathématique », dans son sens scientifique général, est une représentation ou une description par des équations mathématiques, bien définie et bien organisée, d'un aspect du monde réel, phénomène physique ou biologique, auquel on s'intéresse [82].

La littérature traitant de la modélisation mathématique du diabète est abondante. Au cours des dernières décennies, divers modèles ont été consacrés à différents aspects du diabète, notamment la dynamique du glucose et de l'insuline. Plusieurs revues sont publiées régulièrement sur des modèles mathématiques utilisés pour des aspects spécifiques du diabète.

En 1939, Himsworth [83], Introduit la première approche pour mesurer la sensibilité à l'insuline in vivo. La plupart des chercheurs ont développé différents modèles mathématiques pour comprendre le comportement des différents systèmes biologiques et écologiques.

L'étude de l'interaction de l'insuline glucose a commencé au début des années soixante [84], les travaux les plus connus sont ceux de: Sorensen (1985) [85], Makroglou et al (2006) [86], Wilinska & Hovorka(2008) [87], Balakrishnan & al (2011) [88].

Probablement le modèle le plus connu, accepté et appliqué dans ce domaine est le modèle minimal (et ses variantes) introduit par Bergman & al. (1979). [89,90]. Le modèle de Della Man issu de la coopération entre les Universités de Padova et Virginia [91] a été acceptée en 2008 par la Food and Drug Administration (FDA) comme substitut aux essais précliniques pour certains traitements à l'insuline. Le modèle a été récemment étendu avec de nouvelles fonctionnalités [92].

Les travaux de modélisation ont permis de maîtriser les relations entre le glucose et de l'insuline comme expliqué dans le chapitre 1.

Dans ce chapitre, nous allons expliquer le principe de la modélisation mathématique et détailler les équations et les paramètres des différents modèles glucose -insuline dédiés à la commande existants.

2.1 Les Modèles Compartmentaux :

Les modèles compartimentaux sont très largement employés pour leur simplicité. Le compartiment est l'unité fonctionnelle du modèle et il peut avoir ou non une réalité biologique (exemple: toutes les molécules de glucose de l'organisme). Ils se présentent sous forme d'équations d'états. Dans les modèles compartimentaux il y a des échanges ou transferts entre les compartiments. Ces transferts peuvent être réversibles ou irréversibles. Les échanges entre compartiments sont symbolisées par des constantes de transfert notées K_{ij} .

La figure 2.1 montre l'exemple d'un modèle à deux compartiments avec leurs constantes de transfert [90,93].

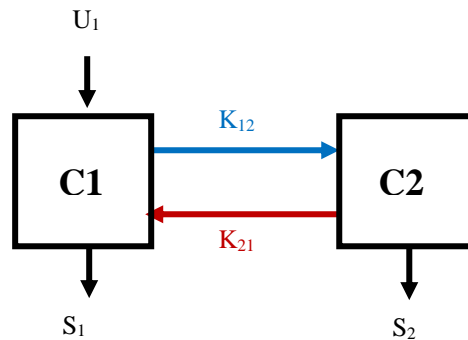


Figure 2. 1 : Modèle bi-compartmental avec une entrée E_1 dans le compartiment 1, les coefficients de transferts entre compartiments (K_{12} , K_{21}) et les taux de dégradation (S_1 , S_2)

Dans les modèles linéaires, les constantes de transfert sont des constantes de temps (dimension T^{-1}), alors que les entrées U_i ont comme unité (masse/temps). [90,93].

Le système d'équations différentielles de ce modèle se déduit alors de l'équilibre des masses:

$$\bullet \quad \dot{C}_1 = -K_{12}C_1 + K_{21}C_2 - S_1C_1 + U_1 \quad (2.1)$$

$$\bullet \quad \dot{C}_2 = K_{12}C_1 - K_{21}C_2 - S_2C_2 \quad (2.2)$$

Chacun des deux compartiments C_1 et C_2 possède un volume différent de l'autre, et si on suppose que x représente la concentration pondérale dans chaque compartiment, alors on peut écrire [82,84]:

$$\bullet \quad \dot{x}_1 = -(K_{12} + S_1)x_1 + K_{21} \frac{V_2}{V_1} x_2 + \frac{U_1}{V_1} \quad (2.3)$$

$$\bullet \quad \dot{x}_2 = K_{12} \frac{V_1}{V_2} x_1 - (K_{21} + S_2)x_2 \quad (2.4)$$

L'hypothèse clé pour la modélisation est la reproductibilité des résultats. Par exemple l'insuline réduit la concentration de glucose plasmatique et l'apport en glucides l'augmente. Beaucoup d'autres effets sont connus mais difficiles à quantifier; par exemple, certaines hormones augmentent la glycémie et le travail musculaire la réduit.

2.2 Complexité du modèle Glucose insuline :

Les modèles physiologiques décrivent tous les phénomènes reposant sur une compréhension profonde de la physiologie et fréquemment sur des mesures très spécifiques,

par exemple, des traceurs radioactifs [94, 95]. Il est habituellement impossible de déterminer tous les paramètres de tels modèles avec des mesures "externes" simples, par exemple, en prenant seulement l'administration de glucose et de l'insuline et les valeurs de la glycémie. Les mesures ont un haut degré de complexité non reflété dans le modèle physiologique, les principales raisons sont les nombreux effets non modélisés, par exemple celles liées à l'état émotionnel, qui peuvent affecter très fortement les valeurs de la glycémie et qui ne peuvent être capturée par le modèle parce que la concentration de certaines hormones, ne sont pas connues.

2.3 Les premiers modèles :

2.3.1 Modèle Ackerman :

Au milieu de 1960 D^{rs} Rosevear Molnar de la clinique Mayo, Ackerman et Gatewood de l'Université du Minnesota ont découvert un critère assez fiable pour l'interprétation des résultats d'un test d'intolérance au glucose GTT (Glucose tolerance test) [96]. La découverte a été basée sur un modèle simple, développé pour le système de régulation de la glycémie où g est considéré comme l'excès de concentration en glucose et h est une concentration excessive d'insuline à l'instant t . Ce modèle peut être représenté comme suit (figure 2.2):

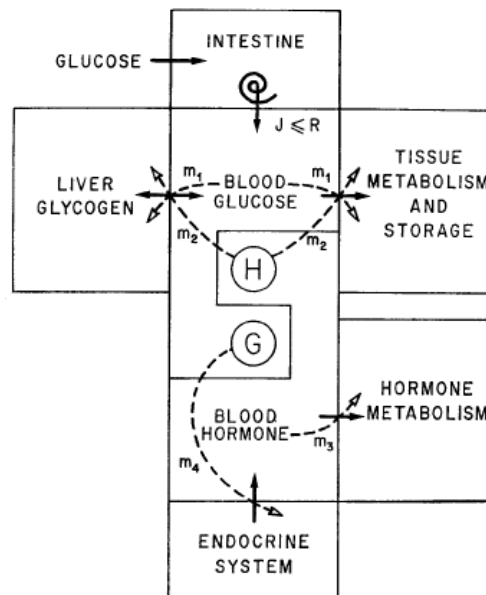


Figure 2. 2 : Modèle simplifié du système de régulation de la glycémie selon Ackerman.

$$\begin{cases} \dot{g} = -m_1 g - m_2 h + J \\ \dot{h} = -m_3 g + m_4 h + k \end{cases} \quad (2.5)$$

Avec :

- **m₁**: Taux constant pour l'élimination du glucose lorsque la glycémie dépasse la glycémie basale (jeûne).
- **m₂**: Taux constant pour l'élimination du glucose au-dessus du niveau basal en raison de concentrations d'insuline sanguine au-dessus du niveau initial.
- **m₃**: Taux constant pour l'élimination de l'insuline au-dessus de l'insuline basale (jeûne).
- **m₄**: Taux constant pour la libération d'insuline au-dessus du niveau initial en raison de la glycémie supérieure au niveau initial.
- **j, k**: Glucose ingéré, Insuline injectée.

Le niveau de la glycémie g peut être augmenté soit par le glucose ingéré (intestins ou une source intraveineuse), ou par la libération du glucose par le foie. Par contre, la glycémie est diminuée par le métabolisme, le stockage hépatique ou tissulaire.

L'hormone h représente les taux circulants de toutes les hormones régulant la glycémie. L'insuline est supposée la seule hormone pour favoriser l'élimination du glucose, alors que le glucagon, l'adrénaline, l'hormone de croissance, et d'autres peuvent avoir l'effet inverse.

On peut dire qu'Ackerman et al [96] ont proposé un modèle qui pourrait décrire avec précision le système de régulation de la glycémie au cours d'un test d'intolérance au glucose.

2.3.2 Modèle de Bolie :

En 1961 Bolie a développé un modèle mathématique en utilisant l'équation différentielle ordinaire pour estimer le taux de disparition du glucose et la dynamique de l'insuline-glucose d'une manière générale [97]. Les hypothèses sur lesquelles le modèle BOLIE est basé sont:

1. le foie, le pancréas et les tissus périphériques sont en communication les uns avec les autres via un seul compartiment, et le glucose et l'insuline sont distribués rapidement et uniformément.
2. la disparition du glucose dépend linéairement de la concentration sérique en insuline et la sécrétion d'insuline par le pancréas dépend linéairement de la concentration en glucose sanguin.

Ces hypothèses conduisent au système suivant d'équations différentielles du premier ordre [98].

Le modèle a été décrit par les équations différentielles suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dg}{dt} = -\alpha G - \beta I + G_p \\ \frac{di}{dt} = -k I - k_{sec} G + i(t) \end{cases} \quad (2.6)$$

- $G(t)$ représente la concentration du glucose en fonction du temps t ;
- $I(t)$ représente la concentration de l'insuline en fonction du temps t ;
- $\alpha, \beta, k, k_{sec}$ sont des paramètres donnés ;
- G_p et $i(t)$: représentent le taux de glucose endogène et le taux de l'insuline exogène dans la circulation sanguine respectivement.

2.4 Modèles détaillés du métabolisme glucidique

Plusieurs modèles détaillés du métabolisme glucidique ont été développés à savoir: le modèle de Hovorka et al. (2002)[99] et le modèle de Dalla Man et al. (2007)[91]. Ces modèles sont actuellement utilisés en tant que modèle de simulation pour tester des lois de commande régulant la glycémie de patients diabétiques (projet Diabeloop du pancréas artificiel dirigé par Pr Eric RENARD).

2.4.1 Modèle de DALLA Man 2007[91]

Ce modèle présente une nouvelle simulation chez des sujets normaux et qui permet de décrire les événements physiologiques qui se produisent après l'ingestion d'un repas. Les paramètres du modèle étaient configurés pour correspondre aux données moyennes d'une grande base de données de sujets normaux [91].

Deux systèmes principaux sont à l'origine de ce modèle compartimental, à savoir le système «Glucose» et le système «insuline». Les différentes entrées qui agissent sur les deux systèmes insuline et glucose ont été décrites par cinq modèles. Ces dernières représentent les fonctions des différents organes et mécanismes de l'organisme dans le métabolisme glucidique (figure2.3) [90,91] :

1. Production endogène du glucose (production hépatique) ($EGP(t)$) ;
2. Taux d'apparition du glucose dans le sang suite aux repas ($Ra(t)$) ;
3. Utilisation du glucose par l'organisme de manière indépendante ($U_{ii}(t)$) ou dépendante ($U_{id}(t)$);
4. Excrétion rénale du glucose ($E(t)$).
5. Apparition de l'insuline dans le plasma suite à l'injection d'insuline dans l'organisme ($Ri(t)$)

La nouveauté de ce modèle est qu'il est différent des modèles de simulation précédents, qui ont été principalement développés pour décrire les perturbations du glucose par voie intraveineuse, comme divers modèles de perfusion et IVGTT.

Ce modèle décrit l'importance de développer un simulateur de repas car la voie orale est une situation plus difficile à modéliser que la voie intraveineuse parce que l'on doit aussi décrire l'ingestion de glucose et les processus d'absorption [91].

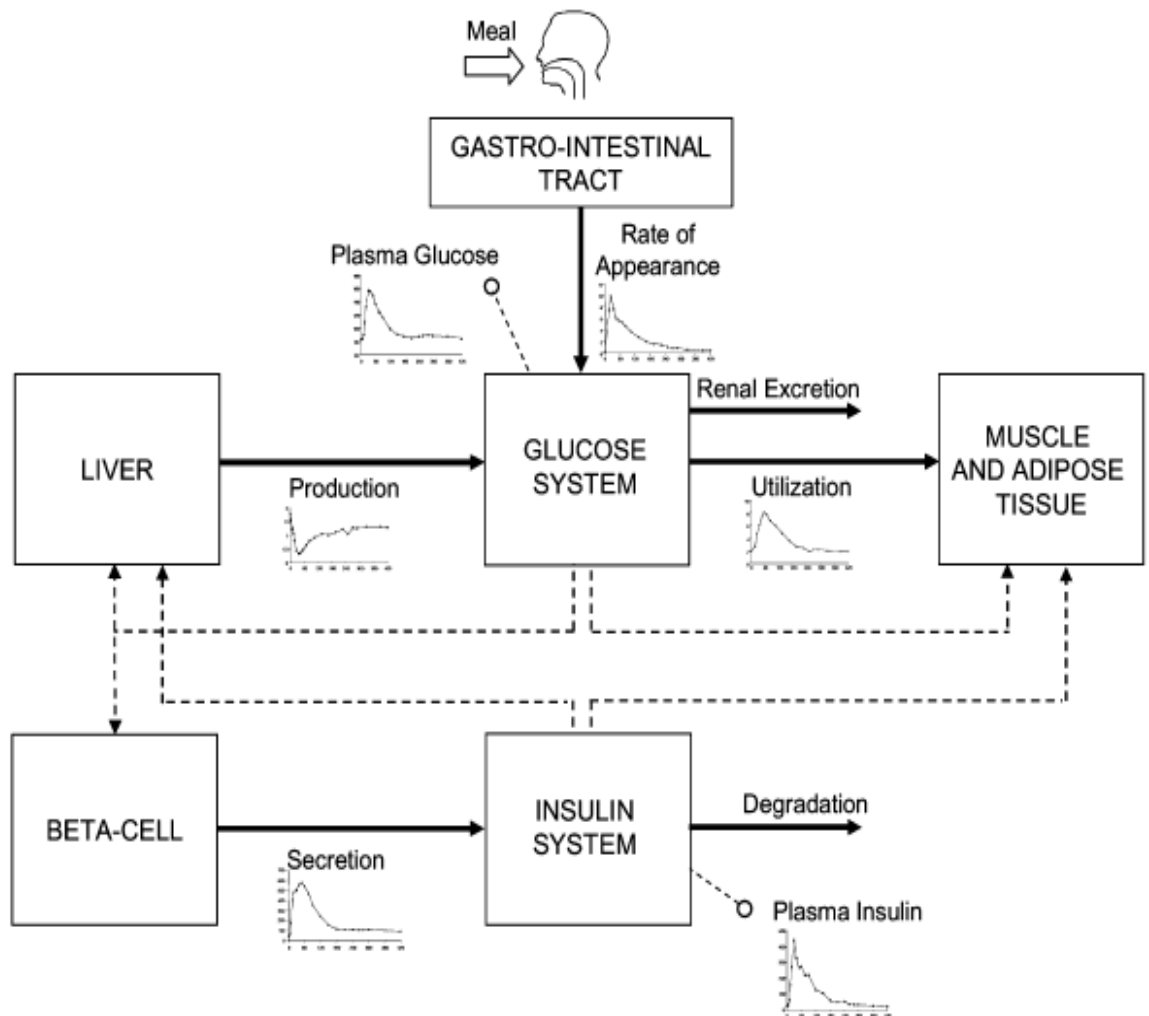


Figure 2. 3: Modèle de DALLA Man 2007[91].

Les développeurs de ce modèle ont utilisé une base de données de 204 individus normaux qui ont reçu un repas mélangé contenant $1 \pm 0,02$ g / kg de glucose. Le repas était étiqueté avec du C^{13} glucose et deux traceurs supplémentaires ($6,6 - H_2^2$ glucose et $6 - H_3$ glucose) ont été infusés par voie intraveineuse avec la technique de clamp du rapport traceur-tracé, afin d'obtenir un modèle pratiquement d'estimation indépendante des différents flux de glucose. Donc les patients ont subi un protocole à triple traçage, ce qui a permis d'obtenir le temps de toute la glycémie pertinente et le flux d'insuline pendant un repas [91].

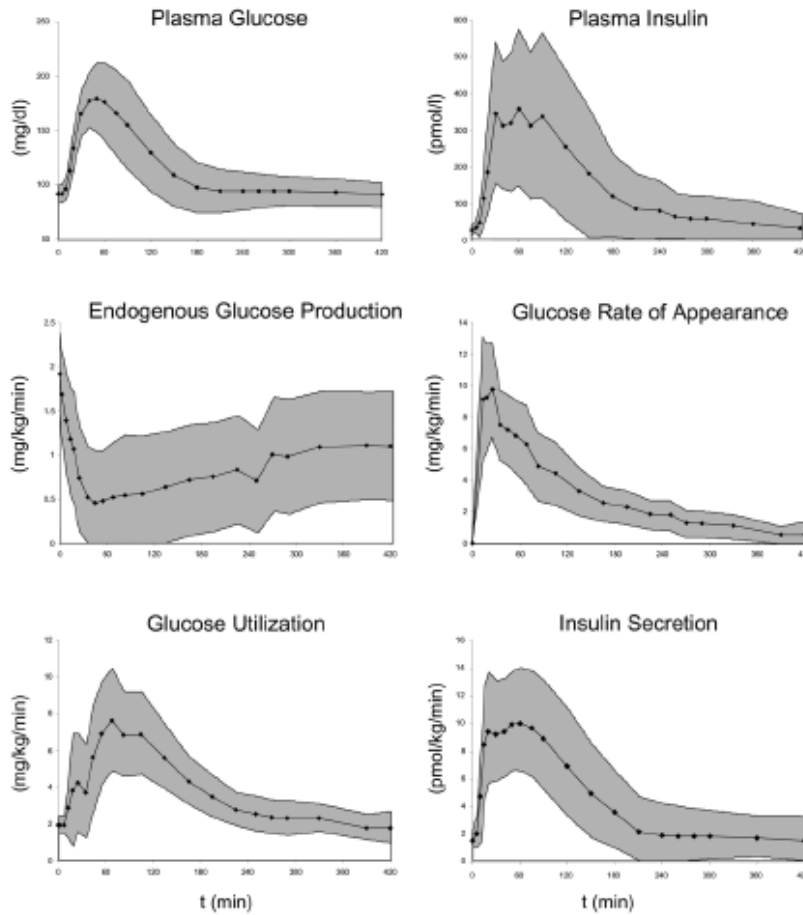


Figure 2. 4: Concentrations du glucose et de l'insuline dans la base de données [91].

2.4.1.1 Description du modèle :

2.4.1.1.1 Le système Glucose :

Ce système est un modèle composé de deux compartiments; le premier représente la quantité du glucose dans le plasma (Gp) et le deuxième la quantité de glucose dans les tissus (Gt) (figure 2.5).

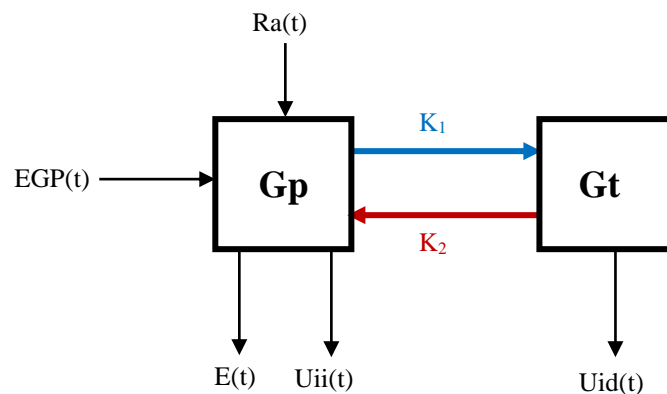


Figure 2. 5: Le système Glucose du modèle Della Man.

Les équations décrivant le système de glucose :

$$\begin{cases} \dot{G}_p(t) = EPG(t) + R_a(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) & G_p(0) = G_{pb} \\ \dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) & G_t(0) = G_{tb} \\ G(t) = \frac{G_p(t)}{V_G} & G(0) = G_b \end{cases} \quad (2.7)$$

Dans le compartiment G_p les apports de glucose sont liés à la production endogène du glucose par le foie (EPG) et au repas R_a . L'utilisation du glucose dans ce compartiment est liée à :

- U_{ii} correspondant à l'utilisation du glucose indépendante de l'insuline (cerveau, globules rouges, etc.)
- Le transfert du glucose entre le plasma et le compartiment interstitiel.
- $E(t)$: L'excrétion rénale.

Dans le compartiment tissulaire G_t , la quantité du glucose dans les tissus (muscles, tissus adipeux) est en fonction de :

- U_{id} correspondant à l'utilisation du glucose en présence obligatoire de l'insuline.
- Le transfert du glucose entre le compartiment interstitiel. et le plasma.

L'ensemble des variables et les paramètres intervenant dans ce système sont décrites dans le tableau suivant :

Variable	Unité	Signification
$G_p(t)$	mg/Kg	Masse du glucose dans le plasma et dans les tissus où son équilibre est rapide
$G_t(t)$	mg/Kg	Masse du glucose dans les tissus où son équilibre est lent
$G(t)$	mg/dl	Glycémie plasmatique (concentration du glucose dans le plasma)
$EPG(t)$	mg/Kg/min	Production endogène du glucose
$R_a(t)$	mg/Kg/min	Taux d'apparition du glucose dans le plasma (dû au repas)
$E(t)$	mg/Kg/min	Excrétion rénale
$U_{ii}(t)$	mg/Kg/min	Taux d'utilisation du Glucose insulino-indépendante
$U_{id}(t)$	mg/Kg/min	Taux d'utilisation du glucose insulino-dépendante
K_1	min ⁻¹	Taux de transfert du glucose dans le plasma vers les tissus
K_2	min ⁻¹	Taux de transfert du glucose dans les tissus vers le plasma
V_G	dl/Kg	Distribution en volume de glucose

Tableau 2. 1 : Description des paramètres du système glucose. Modèle de DELLA Man [91].

2.4.1.1.2 Le système insuline:

Ce système se compose lui aussi de deux compartiments : (figure 2.6)

- **Compartiment Ip** : représente la masse d'insuline dans le plasma (I_p) ;
- **Compartiment It** : représente la masse de l'insuline dans le foie. Une forte partie de l'insuline est consommée par le foie (m_3).

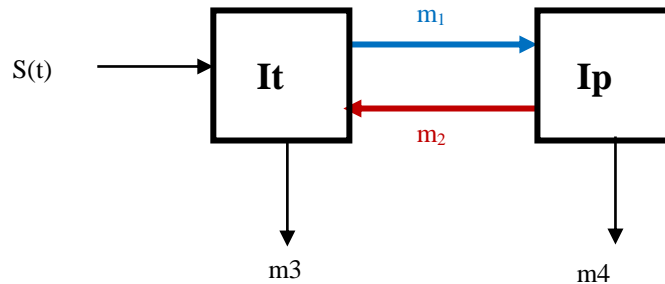


Figure 2. 6: Sous-système insuline du Modèle DELLA Man.

$$\begin{aligned}
 \bullet \quad \dot{I}_p(t) &= -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_t(t) & I_p(0) &= I_{pb} \\
 \bullet \quad \dot{I}_t(t) &= -(m_1 + m_3(t)) \cdot I_t(t) + m_2 \cdot I_p(t) + s(t) & I_t(0) &= I_{tb} \\
 \bullet \quad I(t) &= \frac{I_p(t)}{V_i} & I(0) &= I_b
 \end{aligned} \tag{2.8}$$

$$m_3(t) = \frac{HE(t) \cdot m_1}{1 - HE(t)} \tag{2.9}$$

$$HE(t) = -m_5 R_i(t) + m_6 \quad HE(0) = HE_b \tag{2.10}$$

L'ensemble des variables et des paramètres intervenant dans ce système sont décrites dans les Tableau 2.2 et Tableau 2.3.

Variable	Unité	Signification
$I_p(t)$	pmol/kg	Masse d'insuline dans le plasma
I_t	pmol/kg	Masse d'insuline dans le foie
$I(t)$	pmol/l	Concentration d'insuline dans le plasma
$R_i(t)$	pmol/kg/min	Taux d'apparition de l'insuline
$HE(t)$	Sans unité	Extraction hépatique de l'insuline, c'est-à-dire flux d'insuline quittant le foie de manière irréversible divisé par la quantité d'insuline totale quittant le foie

Tableau 2. 2 : Variables du système insuline.

Paramètre	Unité	Signification
V_i	l/kg	Distribution en volume de l'insuline
m_1	min^{-1}	Taux de transfert de l'insuline du foie vers le plasma
m_2	min^{-1}	Taux de transfert de l'insuline du plasma vers le foie
m_3	min^{-1}	Vitesse de dégradation de l'insuline par le foie
m_4	min^{-1}	Taux de dégradation périphérique de l'insuline
m_5	min.kg/pmol	Taux de dégradation de l'insuline par le foie
m_6	sans unité	Constante traduisant l'action de l'insuline dans le foie

Tableau 2. 3 : Paramètres du système insuline.

2.4.1.2 Exemples d'utilisation en tant que modèle de commande.

Ce modèle a été utilisé par Davide M. Raimondo [100] tant que modèle de commande pour la synthèse de commandes de type Model Predictive Control (MPC) non linéaire (NMPC) et linéaire (LMPC). Raimondo a utilisé le modèle de Dalla Man, il l'a linéarisé et discrétisé pour synthétiser la commande LMPC. Les simulations ont montré des résultats satisfaisants en terme de régulation (la commande NMPC permet d'obtenir un meilleur profil de commande par rapport à la commande LMPC). (Figure 2.7).

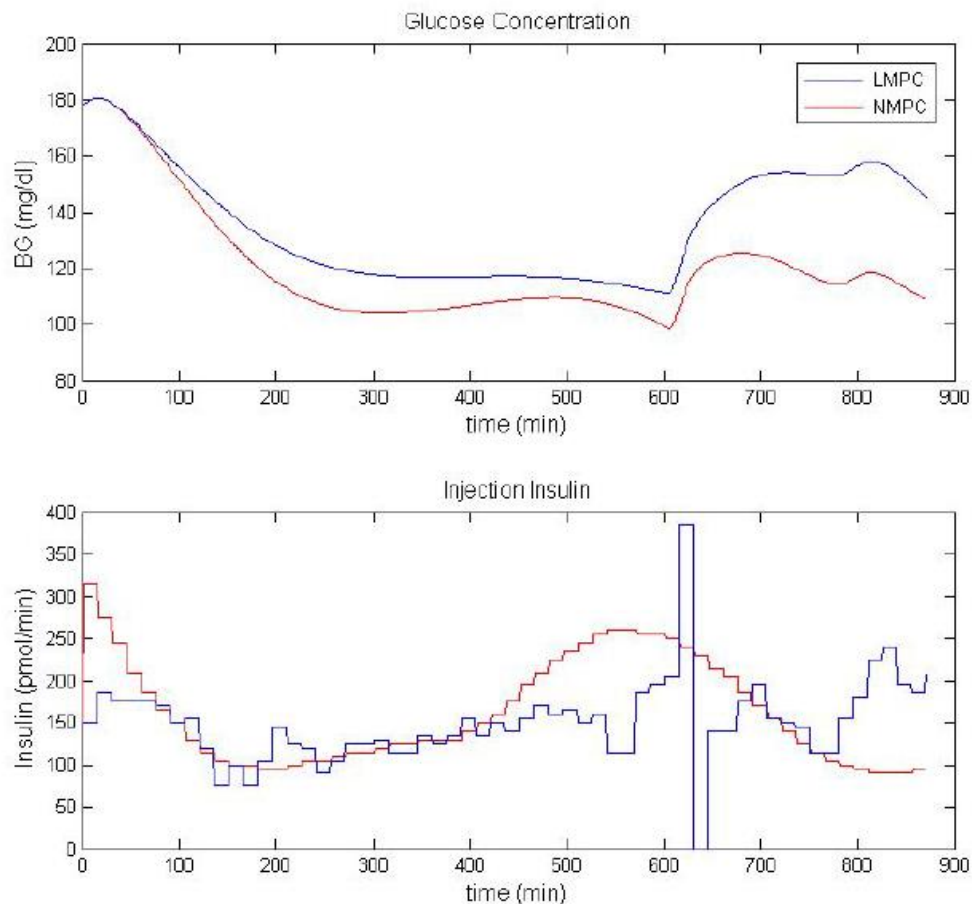


Figure 2. 7: Comparaison entre la commande NMPC et LMPC sur le modèle mathématique de Della Man (thèse de doctorat Davide M. Raimondo)[100].

2.4.1.3 Analyse du modèle de Dalla Man

Ce modèle a utilisé 13 variables d'état et plusieurs paramètres dont la majorité est à estimer. Les données utilisées pour l'identification paramétrique sont issues de tests cliniques décrites dans le paragraphe 1.4.1.

Le modèle de Dalla Man représente de manière assez détaillée le métabolisme glucidique chez un patient diabétique de type 1. Ce modèle a montré son efficacité comme étant un modèle de commande, sauf que le protocole expérimental pour obtenir les données permettant l'identification des paramètres est complexe (il nécessite l'ingestion et le suivi d'isotope radioactif du glucose) et coûteux.

2.4.2 Modèle de Hovorka [101]

Le modèle glucorégulateur représente la relation entre la perfusion d'insuline en sous-cutanée comme entrée et la concentration en glucose par voie intraveineuse comme sortie.

Le modèle est constitué d'un compartiment expliquant la cinétique du glucose (absorption, distribution et élimination), et d'un compartiment expliquant comme pour le glucose la cinétique de l'insuline d'une part (absorption, distribution et élimination) et son action d'autre part (action de l'insuline sur le transport du glucose, de l'élimination et de la production endogène). Le modèle se base sur les travaux expérimentaux et de modélisation qui utilisent des traceurs de glucose pour déterminer les valeurs des paramètres de la cinétique du glucose chez des sujets normaux dans des conditions basales et pendant le test de tolérance au glucose par voie intraveineuse[101].

La figure 2.8 montre un schéma du modèle compartimental du métabolisme glucidique de Hovorka [101].

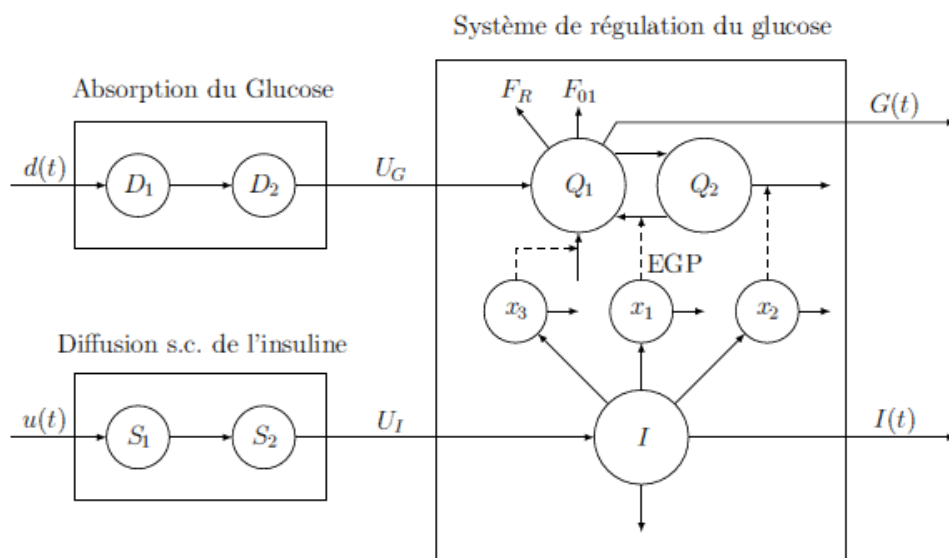


Figure 2. 8: Modèle compartimental du métabolisme glucidique de Hovorka [101].

2.4.2.1 Premier sous-modèle bi-compartmental (D1/D2) : [102]

Il décrit l'effet d'une prise alimentaire de CHO (sucre) sur le taux d'apparition du glucose dans le compartiment sanguin.

- $D(t)$: quantité de CHO ingérés en g/min.
- U_G : taux d'absorption du glucose en mmol/min.

2.4.2.2 Deuxième sous-modèle bi-compartmental (S1/S2) : [102]

Décrit l'absorption de l'analogue rapide de l'insuline administrée en SC, dans le compartiment sanguin

- $u(t)$: quantité d'insuline injectée en mU/min .
- UI : taux d'absorption de l'insuline en mU/min.

2.4.2.3 Troisième sous-modèle : [101, 102]

Système de régulation du glucose : Dynamique du glucose. C'est un modèle bi-compartmental.

2.4.2.4 Sous système Glucose :

Ce sous système est défini par les équations différentielles suivantes :

$$\dot{Q}_1(t) = \left[\frac{F_{01}^c}{V_G G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G(t) + EGP_0 [1 - x_3(t)] \quad (2.11)$$

$$\dot{Q}_2(t) = x_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t) \quad (2.12)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \quad (2.13)$$

Où

- Q_1 : glucose en mmol dans le compartiment accessible aux mesures: glycémie (mmol/L),
- Q_2 : glucose dans les tissus périphériques (tels que les muscles) en mmol = compartiment inaccessible,
- EGP : libération hépatique de glucose,
- K_{12} (min^{-1}): la vitesse de transfert entre le compartiment non-accessible vers le compartiment accessible,
- V_G : le volume de distribution du compartiment accessible,
- EGP_0 : production endogène du glucose (EGP) extrapolée à la concentration zéro d'insuline,
- F_{01}^c (mmol/l): consommation du glucose par le système nerveux central en mmol/min (non insulino-dépendante).

$$F_{01}^c = \begin{cases} F_{01} & \text{si } G(t) \geq 4.5 \text{ mmol/l} \\ \frac{F_{01}G(t)}{4.5} & \text{sinon} \end{cases} \quad (2.14)$$

- F_R^c : Excrétion urinaire du glucose en mmol/min (non insulino-dépendante)

$$F_R^c = \begin{cases} 0.003 (G(t) - 9) V_G & \text{si } G(t) \geq 9 \text{ mmol/l} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (2.15)$$

2.4.2.5 Sous système Insuline:

L'absorption de l'insuline est représentée par :

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad (2.16)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (2.17)$$

$t_{max,I}$: temps d'absorption maximale d'insuline.

Le taux d'absorption de l'insuline (apparition de l'insuline dans le plasma) est obtenu sous forme :

$$U_I = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (2.18)$$

La concentration plasmatique en insuline $I(t)$ est donnée par :

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e I(t) \quad (2.19)$$

2.4.2.6 Sous système Action de l'insuline :

Ce modèle représente les trois actions de l'insuline sur la cinétique du glucose.

$$\dot{x}_1(t) = -k_{a1} x_1(t) + k_{b1} I(t) \quad (2.20)$$

$$\dot{x}_2(t) = -k_{a2} x_2(t) + k_{b2} I(t) \quad (2.21)$$

$$\dot{x}_3(t) = -k_{a3} x_3(t) + k_{b3} I(t) \quad (2.22)$$

Avec

x_1 : transport et captation de glucose (min^{-1}),

x_2 : utilisation et phosphorylation du glucose (min^{-1}),

x_3 : action de l'insuline au niveau hépatique (min^{-1}),

$I(t)$: insulinémie (mU/l).

Il modélise les effets distants de l'insuline sur la distribution/transport du glucose, la disponibilité du glucose et la production endogène de glucose.

2.4.2.7 Exemples d'utilisation en tant que modèle de commande.

Le modèle de Hovorka a été utilisé en tant que modèle de commande pour le développement d'une commande MPC non-linéaire. Cette commande a permis de faire des essais sur des enfants et adolescents et a montré que cet algorithme réduit d'une manière très importante les hypoglycémies la nuit et augmente le temps passé dans la cible. La fonction de coût de la commande a un paramètre de réglage dont la valeur utilisée a été obtenue à partir d'expériences sur les patients in silico.

2.4.2.8 Analyse du modèle de Hovorka

Ce modèle est composé de 10 équations différentielles du premier ordre et de 15 paramètres. Dans ce modèle, 11 paramètres restent à estimer. Les paramètres de ce modèle ont été identifiés à partir de données de six sujets issues d'un protocole clinique IVGTT (Intravenous Glucose Tolerance Test) où du glucose marqué leur a été injecté. Les paramètres du modèle ont été estimés en employant un algorithme utilisant la méthode des moindres carrés non-linéaires. Un modèle de simulation, APCam-D10, a été développé à partir de ce modèle par l'université de Cambridge lors du projet européen Advanced Insulin Infusion using a Control Loop (Adicol)[103]. Ce simulateur est composé de 18 patients virtuels.

Ce modèle est plus simple que le modèle de Dalla Man et paraît ainsi être un bon compromis entre précision et simplicité. Néanmoins, le processus d'identification des paramètres proposé suppose de fixer un certain nombre de paramètres alors que leurs valeurs pourraient être différentes entre des patients [90].

2.5 Modèles d'ordre réduit :

Les modèles d'ordre réduit dont l'identification paramétrique pourrait être effectuée avec des données non contraignantes pour les patients. Nous présentons deux de ces modèles :

2.5.1 Modèles de type ARMAX du diabète

Dans l'identification des systèmes, un modèle mathématique (système) est utilisé pour décrire la relation entre un signal d'entrée, $u(t)$ et un signal de sortie $y(t)$. Cependant, $u(t)$ est rarement le seul signal qui affecte la sortie. Différents signaux mesurés (signaux bruyants) peuvent également influencer la sortie. Ces signaux sont rassemblés dans un terme de perturbation, $e(t)$ qui sert d'entrée supplémentaire au système (figure 2.9).

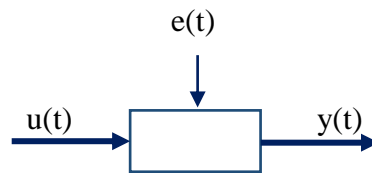


Figure 2. 9 : Relation entre une entrée mesurable $u(t)$, la perturbation $e(t)$ et la sortie $y(t)$.

Les modèles de type auto-régressif à entrée exogène ont été appliqués au métabolisme glucidique. Dans ce cadre, les modèles ARMAX (pour « autoregressive moving average exogenous input ») s'écrivent comme [104] :

$$A(q^{-1})G(k) = B(q^{-1})U(k) + C(q^{-1})e(k). \quad (2.23)$$

Avec $e(k)$ est un bruit blanc gaussien.(figure 2.10)

- $G(k)$: correspond à la glycémie ;
- $U(k)$: l'entrée insuline et l'entrée repas.
- A , B et C : sont des polynômes fonctions de l'opérateur retard q^{-1} .

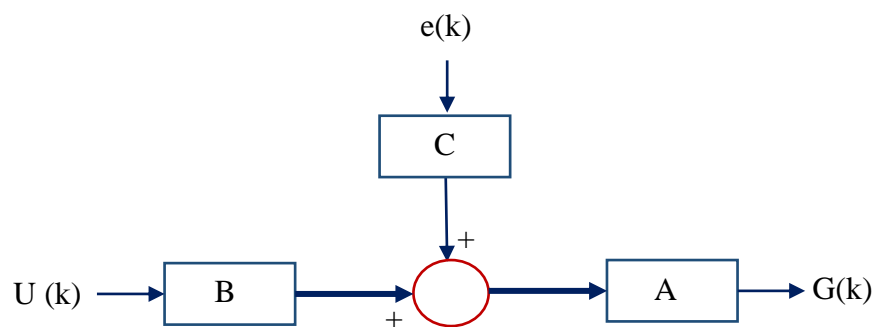


Figure 2. 10: Modèle ARMAX appliqué au métabolisme glucidique.

Bien qu'il y ait eu une myriade d'études de simulation explorant la prédiction des tendances futures du glucose plasmatique, seules quelques-unes ont utilisé des données réelles sur le sujet du T1DM. De plus, des comparaisons directes entre ces études sont difficiles à faire parce qu'elles utilisent souvent des intervalles d'échantillonnage, des horizons de prédiction et des mesures différents pour évaluer la précision de la prédiction.

Finan et al.[104] ont utilisé un échantillonnage à 5 min pour identifier respectivement un modèle AR, ARX ou ARMAX du troisième ordre. Ils ont conclu qu'entre les trois types de modèles, ce sont les modèles ARX qui donnent les meilleures prédictions à un horizon de 30 min [90,104]. Or, Hovorka et al, préconisent un horizon de prédiction de 60 min pour

l'utilisation d'une commande prédictive du fait des constantes de temps assez lentes associées à ce système.

2.5.2 Le modèle de Bergman : Modèle Minimal [105]

Nous pouvons concevoir des modèles très compliqués, avec de nombreux paramètres, pour décrire le métabolisme glucose-insuline. Mais dans de nombreux cas, un modèle simple serait suffisant pour faire une bonne analyse. Une méthode simple avec peu de paramètres a été introduite par Richard N. Bergman [105] et s'appelle le modèle minimal de Bergman.

Ce modèle a été développé en 1979 pour que les paramètres puissent être déterminés de manière simple à partir de données d'un test clinique fait à l'hôpital, appelé IVGTT. Il a par la suite, été modifié pour pouvoir représenter le métabolisme glucidique d'un patient diabétique de type 1 et utilisé en tant que modèle de commande.

Auparavant, les modèles avaient été importants et de structure complexe, alors que le modèle minimal est comme le nom suggère, minimal en termes de structure et le nombre de paramètres clés du système qu'il inclut.

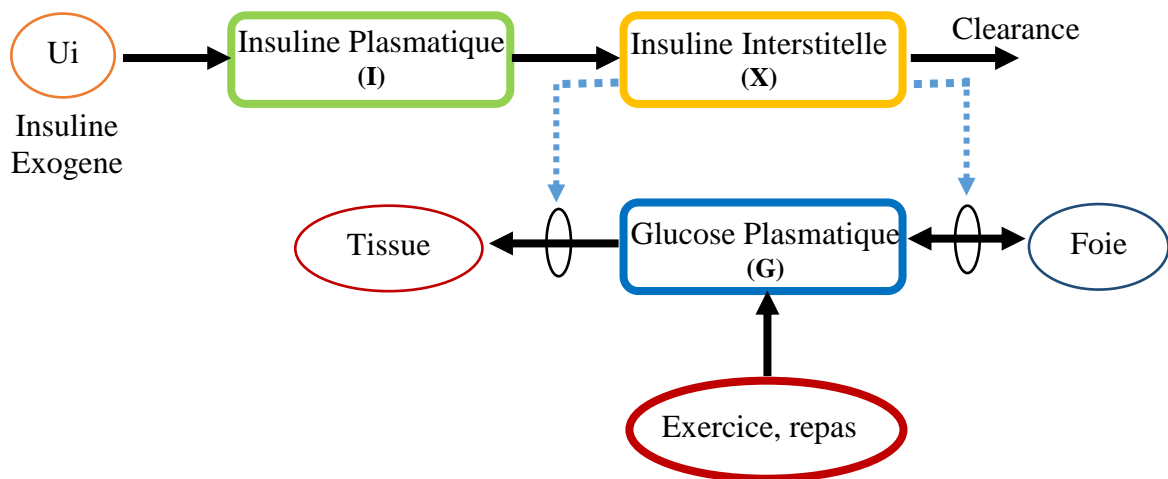


Figure 2. 11: Modèle minimal de Bergman [105]

2.5.2.1 Description du modèle minimal de Bergman :

Le modèle minimal de Bergman est un modèle à compartiments, ce qui signifie que le corps est décrit comme un compartiment (réservoir) avec une concentration basale de glucose et d'insuline. Le modèle minimal contient en réalité deux modèles minimaux. Une description de la dynamique du glucose, comment la glycémie réagit face à une concentration d'insuline dans le sang (clairance et absorption du glucose), et une description de la dynamique de

l'insuline, comment l'insulinémie réagit face à une concentration de glucose dans le sang (stockage dans les tissus, le foie et production hépatique du glucose)[106].

Bergman utilise l'insuline et le glucose ingéré comme des variables d'entrées pour les deux modèles, et la glycémie comme sortie pour dériver deux indices [106] :

- **Indice SI** : représente la sensibilité des tissus (hépatiques et périphériques) à l'action de l'insuline.
- **Indice SG** : représente ce Bergman appelle le « glucose effectiveness index », c'est-à-dire l'effet du glucose sur sa propre disparition, indépendamment de toute élévation de l'insulinémie.

La structure globale du modèle [107] est présentée par la figure 2.12.

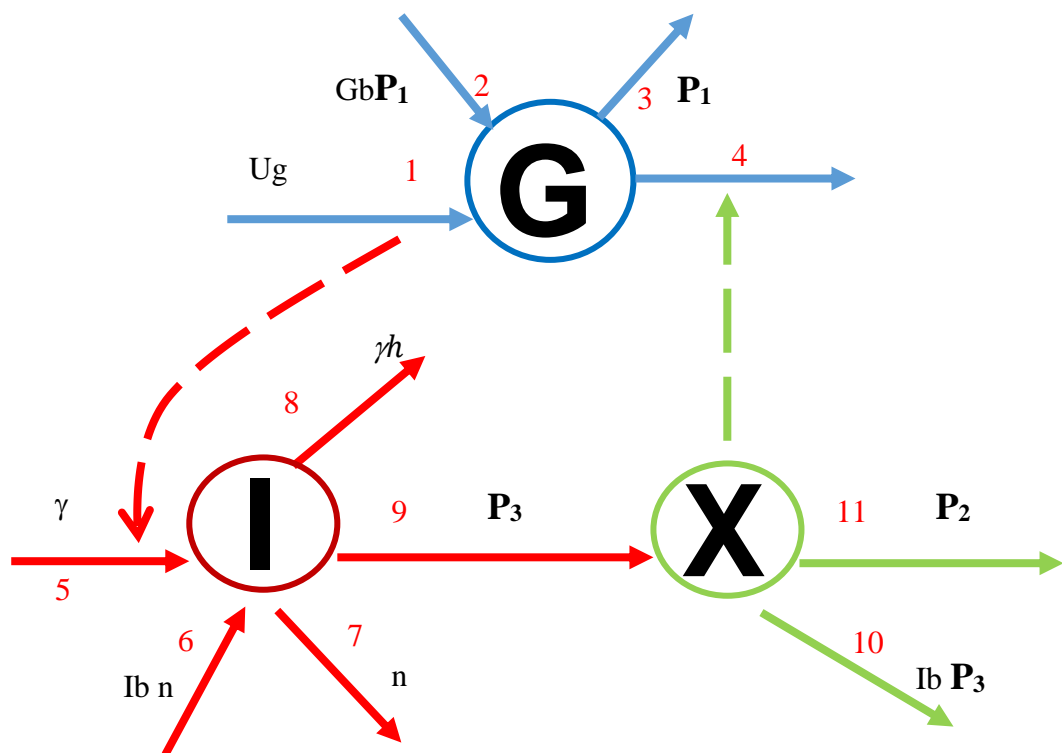


Figure 2. 12 : Structure de modèle minimal de Bergman [107].

2.5.2.2 Dynamique du glucose :

Le modèle est représenté comme un compartiment avec un volume V_G . Le glucose circule dans et hors de ce compartiment à un taux constant, ce qui entraîne une concentration de base G_b . Cependant cet état stable peut être changé quand par exemple un bolus de glucose est injecté. La description est présentée dans l'expression 2.24

$$\frac{dG(t)}{dt} = \text{Apport} - \text{Consommation} \quad (2.24)$$

Le glucose est activé par la présence d'une glycémie basale de perfusion G_b au taux P_1 ($P_1 = SG$) et un signal d'entrée de glucose U_g (flèches 1,2). La glycémie basale de perfusion G_b est sans doute liée à la production hépatique du glucose. Tandis que le signal d'entrée U_g est lié à l'absorption intestinale du glucose après ingestion du repas. Ce terme de perturbation du repas peut être représenté par la description proposée par Fisher [108] qui a suggéré que la description de l'absorption des repas devrait être une fonction qui augmente rapidement après le repas, puis diminue à 0 dans 2-3 heures (équation 2.25).

$$U_g(t) = \beta e^{-\text{rate}.t} \quad (2.25)$$

L'apport J_{app} peut être exprimé par l'équation:

$$\mathbf{J}_{app} = \mathbf{P}_1 \mathbf{G}_b + \mathbf{U}_g \quad (2.26)$$

Concernant la consommation du glucose, la dynamique du glucose s'exprime par les deux termes (la flèche 3 et 4). Il existe une consommation de glucose par le cerveau indépendante de l'insuline au taux P_1 et une consommation dépendante de l'insuline décrivant l'absorption du glucose par les tissus (muscle et la graisse) et le stockage par le foie. L'équation de la consommation du glucose devient alors:

$$\mathbf{J}_{cons} = \mathbf{P}_1 \mathbf{G}(t) + \mathbf{X}(t) \mathbf{G}(t) \quad (2.27)$$

L'expression de la dynamique complète du glucose est donnée par la combinaison des deux équations 2.26 et 2.27:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -P_1 G(t) - X(t)G(t) + P_1 G_B + U_g \quad (2.28)$$

$$X(t) = \frac{P_3}{P_2} (I(t) - I_B) \quad (2.29)$$

Lorsque la glycémie est supérieure à la concentration basale G_b , le glucose disparaît par absorption par le foie et les tissus périphériques [109]. Mais lorsque le taux de glucose est inférieur à la concentration basale, le foie produit le glucose jusqu'à ce que le niveau de base

soit atteint. Cet équilibre entre la production et l'absorption par le foie est mentionné par Steil et al. [109] comme NHGB (balance hépatique nette de glucose). Le NHGB et l'absorption par les tissus périphériques sont sous le contrôle de l'insuline. Ce n'est cependant pas la concentration d'insuline sanguine qui donne directement cet effet, mais l'insuline dite active (interstitielle) placée dans un compartiment à distance (compartiment **X**).

2.5.2.3 Dynamique de l'insuline :

Si le taux d'insuline est supérieur à la concentration basale I_b , la clairance augmente, par contre, si le taux d'insuline est inférieur à la concentration basale, la production basale augmente. Lorsque le niveau de glucose devient élevé, le pancréas réagit en libérant plus d'insuline à un certain rythme.

La dynamique de l'insuline est décrite par l'expression 2.30:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \text{Apport} - \text{Dégradation} \quad (2.30)$$

Une augmentation de la concentration d'insuline est activée par deux termes dans le modèle minimal de Bergman (flèches 5 et 6) figure 2.12. Une augmentation de la concentration du glucose active la sécrétion d'insuline avec un taux γ . De plus, la dynamique de l'insuline a une sécrétion basale I_b avec un taux n . Le flux d'activation de l'insuline est alors exprimé comme suit:

$$\mathbf{J}_{\text{app}} = \mathbf{I}_B \mathbf{n} + \gamma \mathbf{G}(t) \quad (2.31)$$

La concentration d'insuline a deux termes de dégradation (flèches 7 et 8) figure 2.12. Un terme associé au taux de dégradation n et une dégradation dans le cadre du contrôle homéostatique. Le flux de dégradation de l'insuline complet j_{deg} est exprimé comme suit:

$$\mathbf{J}_{\text{deg}} = \mathbf{n} \mathbf{I}(t) + \gamma \mathbf{h} \quad (2.32)$$

Les deux expressions 2.31 et 2.32 donnent l'expression de la dynamique de l'insuline

$$\frac{dI(t)}{dt} = n(I_B - I(t)) + \gamma (G(t) - h) \quad (2.33)$$

- h : Valeur seuil pour le glucose, au-dessus de laquelle les cellules β pancréatiques libèrent l'insuline (mg/dl).
- γ : Taux de libération d'insuline après l'injection de glucose et avec la concentration de glucose au-dessus de h .

La description de la dynamique de l'insuline chez le diabétique type 1 qui ne présente pas de production endogène d'insuline pourrait être faite en échangeant la partie entrante par le pancréas avec une fonction $U_i(t)$ décrivant la perfusion d'insuline exogène ou endogène. Alors l'équation différentielle (2.33) devient :

$$\frac{dI(t)}{dt} = nI + \frac{1}{v_I} U_i \quad (2.34)$$

Avec cette modification, il est possible de décrire la cinétique pour un diabétique de type 1 sur différents types de traitement. Par exemple : une pompe à insuline.

2.5.2.4 Le compartiment distant (compartiment interstitiel)

En plus du glucose et de l'insuline, le BMM décrit l'effet de l'insuline sur la disparition nette du glucose. La figure 2.12, flèche 9 illustre comment la concentration d'insuline $I(t)$ active l'insuline distante $X(t)$, qui à son tour active la dégradation du glucose.

L'expression complète de la dynamique de l'insuline au niveau du compartiment interstitiel s'écrit :

$$\frac{dX(t)}{dt} = -P_2X(t) + P_3I(t) - P_3I_B \quad (2.35)$$

Le rapport $\frac{P_3}{P_2} = SI$ (sensibilité à l'insuline).

2.5.2.5 Le modèle complet :

Le modèle de Bergman et la dynamique de l'insuline est représentée par les trois équations différentielles (2.28, 2.34, 2.35) comme suit :

$$\begin{aligned} \dot{G} &= -P_1G - XG + P_1G_B + U_g \\ \dot{X} &= -P_2X + P_3I - P_3I_B \\ \dot{I} &= -nI + \frac{1}{v_I} U_i \end{aligned} \quad (2.36)$$

Où $G(0)=G_b$ et $X(0) = 0$.

- La première équation différentielle décrit la dynamique du métabolisme du glucose.
- La seconde équation représente la dynamique du transport de l'insuline du compartiment sanguin vers le compartiment interstitiel.
- La dernière équation décrit la variation de la concentration sanguine de l'insuline en fonction du temps.

G (mg/dl) représente la glycémie plasmatique, X (min^{-1}) représente l'insuline interstitielle et I ($\mu\text{U/ml}$) est la concentration en insuline dans le plasma. Les paramètres G_b (mg/dl) et I_b ($\mu\text{U/ml}$) correspondent respectivement à la glycémie basale et l'insuline basale.

Le paramètre P_1 (min^{-1}) représente l'action du glucose sur sa propre disparition. Les paramètres P_2 (min^{-1}) et P_3 ($\text{min}^{-2} (\mu\text{U/ml})^{-1}$) correspondent aux coefficients de transfert fractionnel de l'insuline dans et hors du compartiment distant. Les volumes de distribution du glucose et de l'insuline sont respectivement V_G et V_I . Le paramètre n (min^{-1}) est le coefficient de transfert de l'insuline vers le compartiment distant. Les entrées du modèle sont l'apparition d'insuline dans le plasma à partir d'une source exogène ($U(t)$) et le taux d'apparition de glucose dans le plasma dû au repas (U_g).

Les paramètres sont présentés dans le tableau 2.4.

Paramètre	Valeur	Description	Unité
$G(t)$		Concentration plasmatique en glucose	mg/dl
$I(t)$		Concentration plasmatique en insuline	$\mu\text{U/ml}$
$X(t)$		Action de l'insuline dans le compartiment distant	min^{-1}
G_B	200	Niveau de la glycémie basale	mg/dl
I_B	0	Niveau de l'insuline basale	$\mu\text{U/ml}$
P_1	0.028735	Constante de vitesse insulino-indépendante de l'absorption du glucose dans le tissu musculaire, hépatique et adipeux	min^{-1}
P_2	0.028344	Taux de diminution de l'absorption de glucose dans le tissu	min^{-1}
P_3	$5.0353 \cdot 10^{-5}$	Augmentation insulino-dépendante de la capacité d'absorption du glucose dans les tissus par unité de concentration d'insuline au-dessus de I_b .	$\text{min}^{-2} (\mu\text{U/ml})^{-1}$
n	0.10	Taux de décroissance du premier ordre pour l'insuline dans le plasma	min^{-1}
G_0	0	Concentration initiale en glucose	mg/dl
I_0	0	Concentration initiale de l'insuline plasmatique	$\mu\text{U/ml}$
X_0	0	Concentration initiale de l'insuline interstitielle	min^{-1}
V_i	12	Volume de distribution de l'insuline	L

Tableau 2. 4: Description et paramètres du modèle minimal de Bergman.

2.5.2.6 Analyse du modèle de Bergman

Pour que le modèle minimal de Bergman soit structurellement identifiable; les deux constantes particulières I_B et G_B sont supposées connues. Or, chez un patient diabétique T1DM, les valeurs de I_B et G_B sont inconnues puisque l'organisme ne produit pas d'insuline. Ainsi, lors de l'identification sur un jeu de données patients, ces valeurs sont à fixer et le choix fait conditionne les valeurs estimées des paramètres restants. Le paramètre P_2 , sur des bases de données de patients diabétiques, était estimé à une valeur proche de zéro [110].

Ce modèle est assez simple et pourrait donc être estimé à partir de données non contraignantes pour le patient. Cependant, il existe des difficultés présentées dans l'identification numérique des paramètres.

Au final, ce modèle pourrait être utilisé pour simuler le système glucose-insuline pour un diabétique de type 1 sous traitement. Le modèle n'est pas associé à un seul type de test. Il a donc plus de possibilités concernant les simulations de perturbations du repas et les apports exogènes de l'insuline. Il peut être utilisé pour tester des modèles à commande prédictive [111]. Et cela pourrait en faire un outil à la recherche d'un pancréas artificiel.

2.5.2.7 Choix du modèle :

Nous avons présenté quelques-uns des modèles disponibles pour décrire le métabolisme glucose-insuline. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux modèles de Dalla-Man et de Hovorka, qui sont plutôt complexe mais sont connus pour leur précision, et au modèle minimal de Bergman, qui possède une structure simple. Ce point de complexité soulève une question. Est-ce mieux pour concevoir un contrôleur avec un modèle précis du métabolisme du glucose mais qui est complexe ou concevoir un contrôleur avec un modèle qui ne fournit qu'une tendance approximative mais qui peut être identifié?

Dans cette thèse, nous avons supposé que le choix de la simplicité est le plus intéressant.

Pour concevoir le contrôleur, nous devons vérifier si le modèle minimal de Bergman vérifie les paramètres utilisés dans les calculs.

2.5.3 Valider le modèle de Bergman :

Pour tester le modèle de Bergman, des simulations ont été réalisées et comparées à d'autres travaux de Friis-Jensen [106]. Nous avons développé les équations différentielles du modèle sur Matlab Simulink, puis nous avons imaginé trois essais cliniques pour voir la réponse du modèle. Notez que pour tous les essais le glucose basal est fixé à $G_B = 200$ mg /

dL et la concentration d'insuline basale à $I_B = 0$ uU / mL. Tous les paramètres sont donnés sur le tableau 2.4.

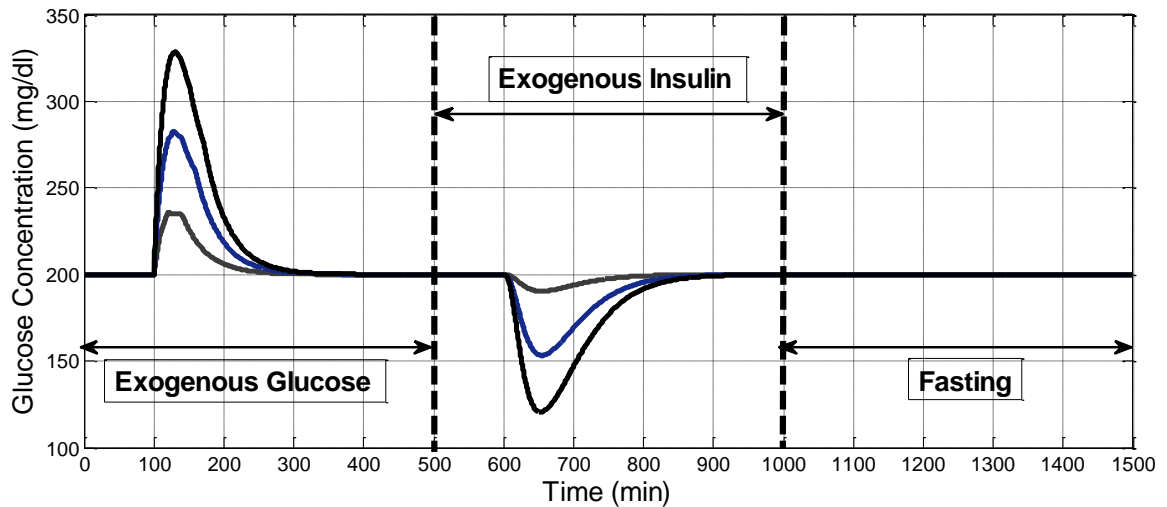


Figure 2. 13: La réponse du modèle de Bergman au cours de trois essais cliniques.

Essai 1 : (repas exogène sans insuline) (0-500) min :

Cet essai consiste à exciter le système par l'équation de Fisher $Ug(t) = \beta e^{-drate \cdot t}$ en tant qu'une perturbation du repas à $t = 100$ min:

L'objectif de ce test est d'observer la réaction de modèle de Bergman à une telle perturbation chez un T1DM sans qu'on ne lui administre de l'insuline, où $\beta = (4, 8, 12)$ (g) et $drate = 0,1$ min^{-1} . Les résultats montrent que le glucose a une forme similaire à celle du repas administré (Equation de Fisher). La concentration en glucose augmente en l'absence de l'insuline puis revient à son état initial dans les 2 heures qui suivent.

En physiologie, il est bien connu qu'après une ingestion d'un repas, un pic de concentration plasmatique en glucose apparaît entre 30 et 60 min, puis la concentration regagne la normale après 120 min [112].

Essai 2 : (Administration de l'insuline exogène sans repas) (500-1000) min :

Dans le second test, une injection d'insuline exogène est appliquée sur le modèle de Bergman selon la fonction suivante $U_i(t) = a \cdot e^{-b \cdot t}$; où $a = (20, 60 \text{ et } 120)$ (uU / ml) et $b = 0,1$ min^{-1} .

Nous remarquons que le modèle répond à la stimulation en faisant baisser la glycémie, puis retour à l'état initial suite à la production endogène du glucose.

Essai 3 : Epreuve de jeune (Repas =0, Insuline=0)(1000-1500)min

Dans le dernier test, la concentration en glucose plasmatique reste au même niveau initial (200 mg / dl). Ce test est utilisé pour identifier la valeur de l'insuline basale du T1DM.

2.6 Conclusion :

Le diabète est associé à un grand nombre d'anomalies dans le métabolisme de l'insuline, allant d'une carence absolue à une combinaison de carence et de résistance en insuline, ce qui provoque une incapacité à réguler la glycémie. Les trois principaux facteurs qui jouent un rôle important dans la régulation et l'élimination du glucose sont: la sensibilité à l'insuline, l'efficacité du glucose et de la réponse du pancréas au glucose. Un dysfonctionnement de l'un de ces trois facteurs peut conduire à l'intolérance au glucose, ou si elle est grave, le diabète.

En commençant par le travail pionnier de Bolie dans les années 1960, plusieurs tentatives de modélisation du système régulateur glucose-insuline ont été proposées comme décrit dans ce chapitre. Ces études sont, au moins en partie, motivées par le fait que le diabète sucré est l'une des maladies qui touchent une large population mondiale, ainsi que des graves complications et le coût de santé qui en suit.

Les modèles de Dalla-Man et d'Hovorka constituent des modèles détaillés de ce métabolisme. Ils visent mieux à comprendre le système de régulation glucose- insuline, mais reste que l'identification de leurs paramètres nécessite des protocoles cliniques contraignants pour les patients. Cependant, le modèle de Bergman ainsi que les autres modèles d'ordre plus réduit étudient la sensibilité à l'insuline et les relations qui lient la valeur du glucose mesuré à la quantité d'insuline injectée et du repas ingéré.

Certains des modèles ne sont pas envisageables à la commande en boucle fermée, mais plutôt en boucle ouverte.

Les modèles ARMAX sont les plus utilisés en prédiction, mais nécessitent l'utilisation d'une insuline ultra rapide avec un pic d'action de moins de 30 minutes.

En 2006 l'American Diabetes Association a attribué la médaille Banting au professeur Bergman pour ses réalisations dans la recherche sur le diabète, dont le célèbre modèle minimal, ce qui indique l'importance des modèles mathématiques pour la compréhension et la gestion du diabète.



Chapitre 3

Commande linéaire et non-linéaire pour la régulation de la glycémie pour les patients diabétiques type 1

3 Introduction :

Le diabète de type 1 est le résultat d'une insulino-pénie due principalement suite à la destruction auto-immune des cellules β du pancréas. Les patients doivent compter sur l'insuline exogène pour réguler la glycémie. Actuellement, les patients T1DM sont traités soit par des multi-injections quotidiennes (MDI), soit par une perfusion continue en sous-cutanée d'insuline (CSII) délivrée par une pompe. La perfusion continue CSII a montré plus d'avantages que la méthode MDI en raison de la flexibilité, le confort et la précision [113].

Différents systèmes de pancréas artificiel en boucle ouverte disponibles sur le marché sont programmables pour délivrer la quantité d'insuline requise. Cependant, un système de perfusion d'insuline en boucle fermée entièrement automatisé capable de délivrer des quantités appropriées d'insuline aux patients sans aucune intervention externe (manuelle) n'est pas encore développé [114]. Le système en boucle fermée contient trois composants principaux, à savoir la surveillance continue du glucose (CGM), le contrôleur intelligent et la pompe à insuline.

Pour la pompe à insuline en boucle ouverte, un calculateur de bolus est utilisé pour calculer les doses de bolus en insuline qui peuvent aider le patient à ajuster sa glycémie postprandiale. Le calculateur de bolus prend en compte de nombreux facteurs, tels que la glycémie actuelle, la glycémie cible, la quantité de glucides ingérés, la sensibilité à l'insuline, le facteur de correction (CF), ainsi que la durée de l'action de l'insuline [113].

Pour la pompe à insuline en boucle fermée, la disponibilité du système CGM en temps réel a permis le développement de systèmes de commande qui permet la perfusion précise d'insuline. L'algorithme de commande doit être robuste et présente une fiabilité élevée. Il existe différents algorithmes de commande, notamment la commande PID [115], la commande prédictive (MPC) [116, 117], la commande optimale [118], la commande adaptative [119] et la commande en mode glissant [120]. Parmi ces algorithmes de contrôle, le contrôleur PID est largement utilisé dans les systèmes de contrôle industriels.

L'intérêt durant ces dernières années s'est porté à la recherche des procédures récursives pour la mise au point des lois de commande pour les systèmes non linéaires, comme par exemple le PID et Backstepping.

Les contrôleurs de type PID se révèlent suffisants pour résoudre un grand nombre de problèmes de contrôle. A ce propos, une étude de 1993, rapporte que sur plus de 2000 boucles de régulation, 95 % de celles-ci utilisaient des structures de type PID, la majorité de ces dernières étant en fait de type PI. Seulement 20 % de ces boucles de régulation fonctionnèrent correctement [121]. Une des causes majeures de ces faibles performances consistait en un mauvais choix des paramètres du régulateur. Malgré l'emploi étendu du contrôleur PI, il n'existe pas de méthode de design universellement acceptée.

D'autre part, la commande par Backstepping présente des performances notables en terme de poursuite et de régulation. Un certain nombre d'ouvrages traitant de cette nouvelle approche théorique sont apparus [122,123]. Des applications à des procédés ont aussi été présentées dans la littérature [124,125]. Ces techniques maintenant relativement connues sont essentiellement basées sur l'utilisation des fonctions de Lyapunov pour ce qui est de l'étude de la stabilité.

Le Backstepping est une méthode systématique pour la conception de commande non linéaire, elle peut être appliquée pour une classe générale de systèmes. Son nom se reporte à la nature récursive de la conception de la procédure.

La méthode du Backstepping, suppose la disponibilité de la mesure d'état du procédé (au complet). Dans le cas où une partie de cet état n'est pas mesurable, le Backstepping (dans sa forme de base) ne peut être appliqué. Une solution consiste alors à remplacer l'état par un estimé, fourni par un observateur [126].

Wiener fut le premier à développer en 1949 [127] un estimateur linéaire minimisant l'erreur quadratique moyenne obtenue en résolvant l'équation de Wiener-Hopf.

Kalman proposa, en 1960 [128,129], une alternative au filtre de Wiener. Le filtre de Kalman est un outil mathématique puissant et particulièrement utile dans le monde de

l'embarqué. Il permet en effet d'estimer l'état d'un système, en fonction de son état précédent, des commandes appliquées et de mesures bruitées [130].

Au chapitre 02, nous nous sommes intéressés à la commande du métabolisme glucose-insuline. Nous avons opté pour le modèle minimal de Bergman pour sa simplicité. Dans ce chapitre nous allons appliquer deux types de commande sur le système de Bergman, à savoir PI et Backstepping.

3.1 Commande PID

3.1.1 Contrôle PID à un degré de liberté

Le traitement optimal du diabète de type 1 permettrait d'atteindre une normoglycémie, sans risque d'hypoglycémie.

Dans cette partie, on va voir l'intérêt de l'utilisation des actions proportionnelles, intégrales ou dérivées prises séparément ou combinées dans la commande de la boucle fermée glucose-insuline. On s'attachera dans ce chapitre à des boucles de régulation à un degré de liberté (figure 3.1) en raison de la simplicité de ces structures.

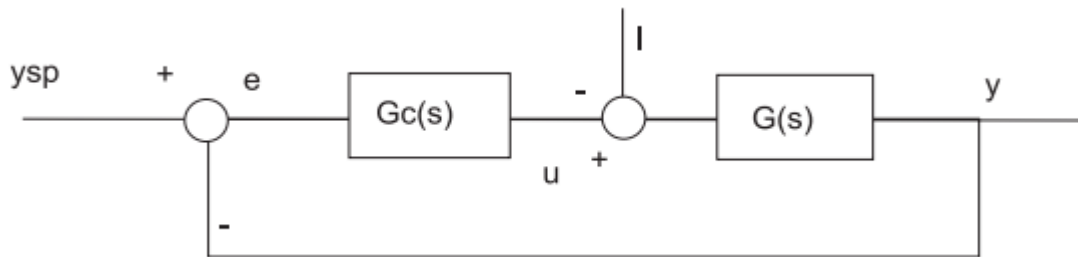


Figure 3. 1: Schéma de régulation à un degré de liberté.

Dans le schéma de la figure 3.1, $G(s)$ est la fonction de transfert du processus, $G_c(s)$ est la fonction de transfert du régulateur, u la commande, y la sortie, l la perturbation, y_{sp} la consigne et e le signal d'erreur. Les fonctions de transfert entre les signaux de sorties et les signaux d'entrées en notation matricielle:

$$\begin{bmatrix} Y(s) \\ U(s) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{G(s).G_c(s)}{1+G(s).G_c(s)} & \frac{G(s)}{1+G(s).G_c(s)} \\ \frac{G_c(s)}{1+G(s).G_c(s)} & \frac{G(s).G_c(s)}{1+G(s).G_c(s)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} Y_{sp}(s) \\ L(s) \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

3.1.2 Action Proportionnelle (P)

Dans ce cas, la fonction de transfert $G_c(s)$ prendra la forme d'un simple gain K . L'action proportionnelle corrige de manière instantanée, tout écart de la grandeur à régler, elle permet de vaincre les grandes inerties du système. Avec une telle commande, il sera tentant d'augmenter K de manière à réduire l'erreur statique et à améliorer le rejet de perturbations mais, on est limité par la stabilité du système. Le régulateur P est utilisé lorsqu'on désire régler un paramètre dont la précision n'est pas importante,

3.1.3 Action intégrale (I)

La fonction $G_c(s)$ s'écrira dans ce cas sous la forme d'un gain K_i multiplié par $(1/s)$. L'action intégrale complète l'action proportionnelle et a essentiellement pour rôle l'élimination de l'erreur statique. En effet, le régime correspond par définition, à une situation où toutes les grandeurs sont constantes.

Afin de rendre le système plus dynamique (diminuer le temps de réponse), on diminue l'action intégrale mais malheureusement, ceci provoque l'augmentation du déphasage ce qui provoque l'instabilité en boucle fermée. L'action I, prise toute seule, ne révèle donc pratiquement aucun intérêt, elle est utilisée lorsqu'on désire avoir en régime permanent, une précision parfaite.

3.1.4 Action dérivée (D)

L'action Dérivée, en compensant les inerties dues au temps mort, accélère la réponse du système et améliore la stabilité de la boucle, en permettant notamment un amortissement rapide des oscillations dues à l'apparition d'une perturbation ou à une variation subite de la consigne. L'action D est utilisée dans l'industrie pour le réglage des variables lentes telles que la température, elle n'est pas recommandée pour le réglage d'une variable bruitée ou trop dynamique (la pression). En dérivant un bruit, son amplitude risque de devenir plus importante que celle du signal utile.

3.1.5 Action Proportionnelle-Intégrale (PI)

Examinons la combinaison P + I. Le régulateur PI a pour équation:

$$G_c(s) = K \left(1 + \frac{1}{sT_i} \right) = K + \frac{K_i}{s} \quad K_i = \frac{K}{T_i} \quad (3.2)$$

Nous pouvons facilement remarquer que la combinaison P + I permet, en gros, de garder l'effet bénéfique de l'action intégrale en ce qui concerne l'erreur statique et d'en éviter les inconvénients en ce qui concerne la stabilité.

3.1.6 Action proportionnelle-intégrale-dérivée (PID)

L'inconvénient majeur d'une avance de phase réside en la non-annulation de l'erreur statique. On sait par contre que le PI remédie parfaitement à cet inconvénient. De là l'idée de combiner l'effet bénéfique de l'action PI aux basses fréquences (annulation de l'erreur statique) et de l'action PD (avance de phase) aux hautes fréquences (amélioration de la réponse transitoire).

3.1.7 Etat de l'art de la commande PID de la boucle fermée Glucose –insuline :

La commande PID est bien adaptée pour la boucle fermée avec des dispositifs réactifs. La perfusion d'insuline est adaptée selon (figure 3.2), (figure 3.3)[133]:

- La différence entre la glycémie actuelle et la glycémie cible (composante proportionnelle $P(n)$).
- Le temps durant lequel la glycémie est différente de la glycémie-cible. La composante intégrale $I(n)$ incrémente le débit de base en proportion de la différence entre la glycémie actuelle et la glycémie cible.
- $D(n)$ ajuste l'apport de l'insuline en proportion au taux de changement de la glycémie actuelle (la variation du glucose à court-terme).

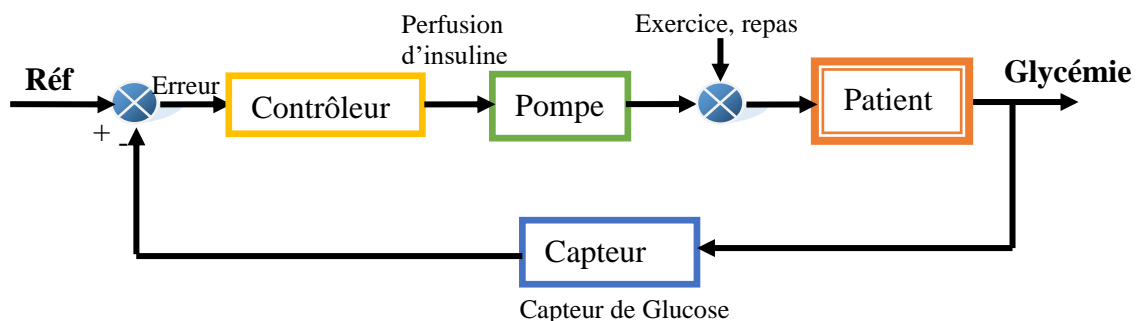


Figure 3. 2 : La boucle fermée en cas de diabète

La composante **P** augmente l'administration de l'insuline lorsque le glucose est au-dessus de la valeur cible et réduit l'administration de l'insuline lorsque le glucose est au-dessous de la valeur cible, mais n'apporte aucune contribution lorsque le glucose est à la cible. Ainsi, il ne contribue pas à maintenir le niveau basal de la glycémie.

La composante **I** s'ajuste vers le haut lorsque la concentration du glucose est au-dessus de la cible, vers le bas lorsque la glycémie est en dessous de la cible et reste inchangé lorsque le glucose plasmatique atteint l'objectif fixé. C'est la seule composante qui fournit de l'insuline lorsque la glycémie se trouve dans l'intervalle cible (insuline basale).

La composante **D** accroît l'administration de l'insuline lorsque la glycémie dépasse la valeur cible et diminue l'administration lorsque la glycémie baisse. Ceci stabilise le système, car tout changement de la concentration du glucose plasmatique est opposée par une modification de l'administration de l'insuline, indépendamment du taux de glucose actuel (par exemple, il suspend l'administration d'insuline lorsque le glucose baisse, même si le taux de glucose est supérieur à la cible). L'apport total d'insuline est la somme des trois composants. La quantité relative d'insuline délivrée dans chaque composant est équilibrée par trois paramètres (K_P , K_I et K_D), qui sont des constantes.

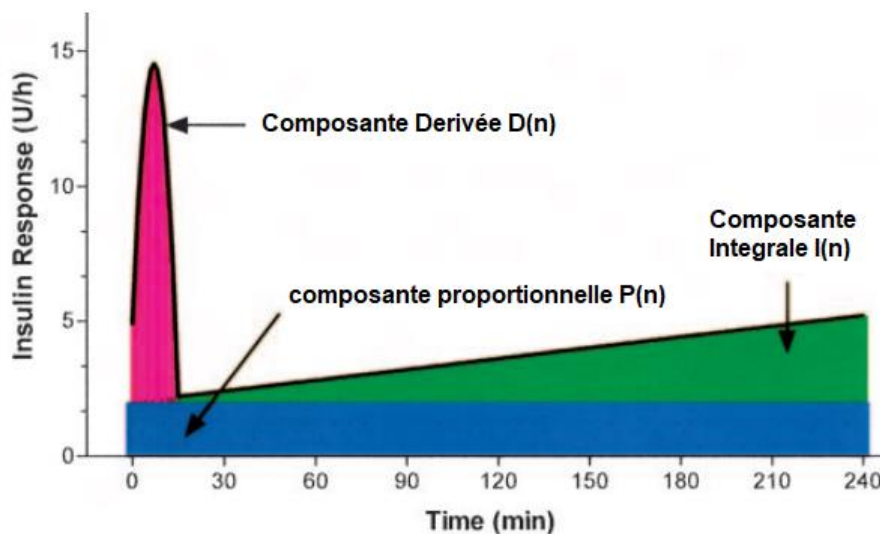


Figure 3. 3: Réponse simulée de l'algorithme PID à une hyperglycémie [133].

Les algorithmes utilisés étaient alors conçus sur le principe du rétrocontrôle selon le mode d'une perfusion d'insuline proportionnelle à l'écart entre la glycémie à chaque instant et la cible visée et dérivée de la variation de la glycémie sur de courts intervalles de temps (algorithmes dits "PD") [131]. Ce principe fonctionne en cas de système à faible inertie, mais perd de ses performances en cas de délais concernant tant la cinétique d'action de l'insuline que la mesure des variations de la glycémie [132]. L'ajout d'une composante intégrale prenant en compte le délai pour normaliser la glycémie (algorithmes dits "PID") ne suffit pas à contrecarrer l'inertie d'un système reposant sur la mesure du glucose interstitiel et la perfusion sous-cutanée d'insuline. Il en résulte des hyperglycémies postprandiales précoces et des hypoglycémies secondaires, l'insuline tardant à être délivrée lors de la montée glycémique postprandiale et étant délivrée par excès quand s'amorce la baisse glycémique [133].

3.1.7.1 Essais cliniques

La commande PID a été largement utilisée comme une méthode potentielle dans la régulation de la glycémie. Les contrôleurs PID fonctionnent sur l'erreur (différence entre la sortie mesurée et la concentration de glucose désirée) dans un système en boucle fermée et suggèrent un signal de commande (perfusion d'insuline) qui est appliqué au système (patient).

La mise en œuvre relativement simple a positionné le contrôleur PID comme une alternative importante dans la régulation de la glycémie. Plusieurs essais cliniques ont été menés pour évaluer le contrôle du glucose pendant la nuit, l'effet de l'exercice, l'ajout de glucagon, l'injection intrapéritonéale de l'insuline, etc.

Algorithme de commande	Reference	Essai clinique	Résumé
ePID with Insulin Feedback (IFB)	Steil et al (2006) [133] (Weinzimer et al, 2008) [134] (Steil et al., 2011),[135]	1.(O'Grady&al.,2012) [136] 2.(Sherr &al 2013)[137]	1. L'essai clinique en boucle fermée pendant la nuit suggère que 78% du temps passé dans la plage normale. 2. Effet de l'exercice de l'après-midi sur l'hypoglycémie nocturne: BF meilleure que BO
Fading Memory PD algorithm (FMPD)	(Gopakumaran et al 2005)[138] (Ward et al 2008)[139]	(Castle et al., 2010)[140]	Insuline plus glucagon: fréquence réduite des hypoglycémies dans le traitement.
PID	Plusieurs algorithmes PID ont été évalués	(Dauber et al.2013)[141]	Contrôle en boucle fermée en clinique chez les enfants. Améliorations du temps passé au-dessus de 300 mg / dl par rapport à la boucle ouverte
PID	Steil et al (2006) [133]	(Renard et al., 2010)[142]	Injection intraperitoneale d'insuline
ePID	Steil et al (2006) [133]	(Weinzimer et al, 2012) [143]	Évaluation des effets du pramlintide en BF sur le temps de réponse au pic de la glycémie

Tableau 3. 1: Evaluations cliniques de la commande PID [147].

Bien qu'il ait été rapporté que le glucose passe suffisamment de temps dans la normoglycémie pour plusieurs conditions expérimentales avec des contrôleurs PID [144], il a également été rapporté qu'il existe un risque accru d'hypoglycémie due à un dosage inapproprié provenant de la commande intégrale [145][146]. Par conséquent, les contrôleurs

PD sont considérés à la place. Une autre limitation d'un contrôleur PID est qu'il ne peut pas inclure les retards inhérents au système, ce qui peut entraîner une hypoglycémie.

3.2 Commande Backstepping des systèmes non linéaires

Pour commander un système, on s'appuie en général sur un modèle obtenu à partir d'une identification préalable comme les lois physiques ou à partir d'observations expérimentales.

Dans notre cas, la commande Backstepping est une technique qui prend en charge la nature non linéaire du système. Il est utile de noter que la stabilité de cette technique est basée sur l'utilisation de la fonction de Lyapunov [148,149].

De manière connue, le retour d'état permet la commande d'un système modélisé par une représentation d'état.

Les objectifs du Backstepping consistent à utiliser l'état comme commande virtuelle. Le système est alors divisé en sous-systèmes unies en ordre décroissant. La loi de commande apparaît à la dernière étape de l'algorithme du Backstepping. Lors des étapes intermédiaires, l'instabilité du système non linéaire est traitée et l'ordre du système est augmenté d'une étape à l'autre [150]. La stabilité globale est garantie, elle assure la continuité et la régulation des systèmes non linéaires. Selon la connaissance ou non des paramètres du modèle, deux variantes de cette commande peuvent être élaborées: commande Backstepping non adaptative et adaptative. Dans le cas où le modèle est parfaitement connu, le schéma de principe de la commande Backstepping non adaptative est illustré sur la figure 3.4.

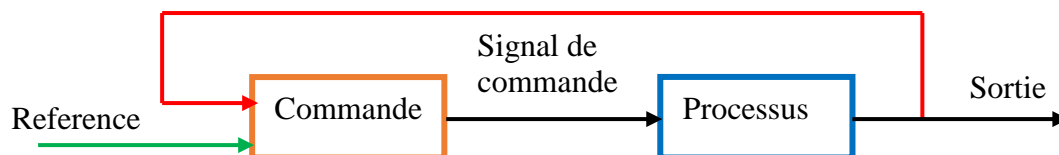


Figure 3. 4 : Schéma de principe de la commande non adaptative.

Cependant, les modèles réels des systèmes physiques sont caractérisés par des paramètres qui sont peu connus ou variables. Si ces paramètres varient dans un intervalle important, il serait mieux d'employer une loi d'adaptation pour les estimer convenablement. La conception d'une commande adaptative exige la mise au point de trois notions de base :

1. la loi de commande permet de répondre aux spécifications désirées, vis-à-vis du comportement du système à commander ;

2. la loi d'adaptation détermine la dynamique d'estimation des paramètres inconnus. Elle doit garantir leur convergence vers leurs valeurs respectives, sans affecter le bon fonctionnement surtout la stabilité de l'ensemble ;
3. la fonction de Lyapunov permet de répondre aux exigences des deux notions précédentes et garantit également la convergence et la stabilité de la structure adaptative en tout temps. La construction de ce triplet s'effectue donc simultanément. Les trois opérations sont entrelacées; ce qui permet de tenir compte des différents effets, afin de préserver la stabilité du système. Le schéma de principe de la commande adaptative est représenté par la figure 3.5 :

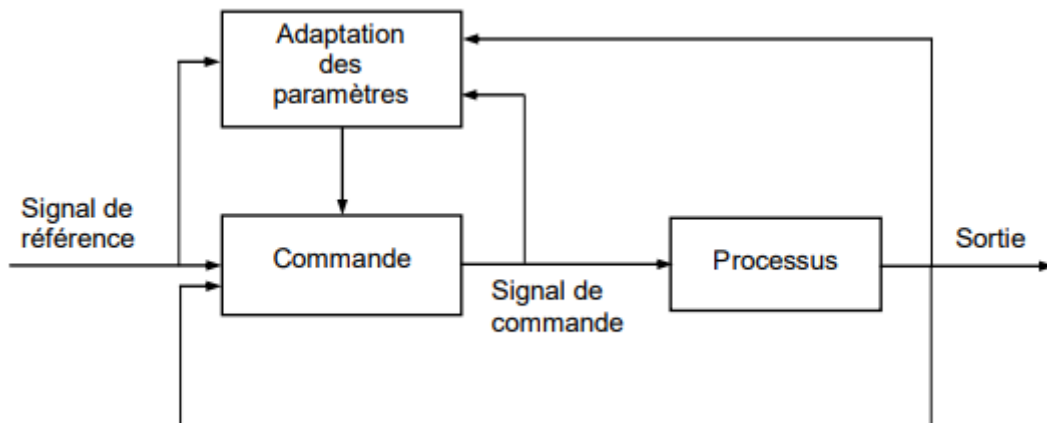


Figure 3. 5 : Schéma de principe de la commande adaptative.

3.2.1 Le système Observateur :

Le calcul de la loi de commande nécessite la connaissance de tous les états ce qui est interprété par un placement d'autant de capteurs sur le système. Cependant, pour des raisons de technique de réalisabilité, de coût,...etc., certains états ne sont pas mesurables ce qui fait appel à la théorie des observateurs et dont le but est de fournir avec une précision garantie une estimation de la valeur courante de l'état en fonction des entrées et sorties passées. Cette estimation devant être obtenue en temps réel, l'observateur revu usuellement la forme d'un système dynamique.

3.3 Application des commandes sur le modèle de Bergman :

Le modèle de Bergman est défini par un système non linéaire, la dynamique de l'insuline est représentée par trois équations différentielles comme suit :

$$\begin{cases} \dot{G} = -P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g \\ \dot{X} = -P_2 X + P_3 I - P_3 I_B \\ \dot{I} = -NI + \frac{1}{V_I} U_i \end{cases} \quad (3.3)$$

La mise en œuvre du système de régulation du glucose sanguin nécessite donc la modélisation par une représentation d'état du métabolisme humain du glucose et ses interactions avec l'insuline, et la synthèse d'une loi de commande à partir de cette représentation d'état. La loi de commande doit pouvoir mesurer et utiliser l'intégralité des composantes du vecteur d'état (commande par retour d'état), dans le but de conférer au système les performances requises. Elle nécessite donc que l'on ait accès à la mesure de l'ensemble des variables d'état.

Or le système de régulation ne permet la mesure que d'une seule variable d'état, à savoir la glycémie (G) qui est délivrée par un capteur de glucose. On propose donc l'utilisation dans le système d'un observateur ou reconstituteur d'état qui permet l'estimation de toutes les variables d'état, à savoir, dans le cas du modèle de Bergman le taux de glucose et de l'insuline dans le compartiment interstitiel ne sont pas mesurables.

Le filtre de Kalman est un algorithme qui est mis en parallèle avec le système en utilisation du modèle sous forme d'équations d'état. Il permet de reconstruire ou d'estimer toutes les variables d'état, si le système est observable. La comparaison entre la sortie du système et celle du filtre de Kalman est multipliée par la matrice du gain de Kalman puis ajoutée aux variables d'état estimées.

Le filtre de Kalman (FK) standard a été proposé pour les systèmes linéaires. Une extension de ce filtre, appelé filtre de Kalman étendu (FKE), a été proposée pour les systèmes non linéaires, comme dans notre cas.

3.3.1 Discrétisation du modèle de Bergman:

Le modèle du Bergman dans le domaine continu est donné par l'équation 3.3 ou par l'équation d'état 3.4.

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} -P_1 & -G & 0 \\ 0 & -P_2 & P_3 \\ 0 & 0 & -N \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} G \\ X \\ I \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & P_1 G_B & 1 \\ 0 & -P_3 I_B & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{V_I} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} U_g \\ 1 \\ U_i \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

Le système (3.3) est non linéaire et peut se présenter sous la forme générale suivante :

$$x = f(x, U)$$

Avec : $x = [G \quad X \quad I]^t$; $U = [U_g \quad 1 \quad U_i]^t$

La discrétisation de (3.3) par l'approximation d'Euler du premier ordre donne:

$$x = \frac{x_{k+1} - x_k}{T} = f(x, U) \Rightarrow x_{k+1} = x_k + T \cdot f(x, U) \quad (3.5)$$

Où T est la période d'échantillonnage qui doit être très petite devant la constante de temps du système. En utilisant (3.5) dans (3.3), on obtient :

$$\begin{cases} G_{k+1} = G_k - TP_1 G_k - TX_k G_k + TP_1 G_B + TU_g \\ X_{k+1} = X_k - TP_2 X_k + TP_3 I_k - TP_3 I_B \\ I_{k+1} = I_k - TN I_k + T \frac{1}{V_I} U_i \end{cases} \quad (3.6)$$

Le système (3.6) s'écrit :

$$\begin{cases} G_{k+1} = (1 - TP_1)G_k - TX_k G_k + TP_1 G_B + TU_g \\ X_{k+1} = (1 - TP_2)X_k + TP_3 I_k - TP_3 I_B \\ I_{k+1} = (1 - TN)I_k + T \frac{1}{V_I} U_i \end{cases} \quad (3.7)$$

3.3.2 Equations du FKE

Le FKE utilise le modèle discret du système sous forme d'équations d'états. Dans un milieu stochastique, le système (3.5) peut être représenté par:

$$\begin{cases} x_{k+1} = x_k + Tf(x, U) + w_k \\ y_k = h(x_k) + v_k \end{cases} \quad (3.8)$$

Avec :

- y_k : Vecteur de sortie du système.
- $h(x_k) = [G \quad 0 \quad 0]^t$

Le vecteur w_k représente le bruit du système, par exemple les erreurs de modélisation. Le vecteur v_k représente le bruit de mesure incluant les imperfections des capteurs. w_k et v_k sont supposés des bruits blancs gaussiens non corrélés avec une moyenne nulle et sont caractérisés par les matrices de covariance Q_k et R_k respectivement.

Le FKE a la même structure que celle d'un observateur, dans le cas du système linéaire. La différence entre ces deux observateurs est au niveau de la matrice de gain qui est calculée à partir des covariances de bruit dans le cas du FKE.

L'algorithme du FKE peut être décomposé en deux phases : La phase de prédiction et la phase de correction.

Afin de définir les différents indices utilisés dans les équations ci-dessous on peut représenter ces deux phases par le schéma de la figure 3.6.

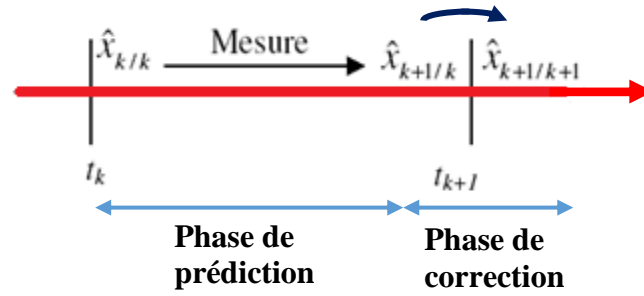


Figure 3. 6: Phases du filtre de Kalman.

Dans la figure 3.6 les différents symboles sont définis comme suit :

- $\hat{x}_{k/k}$: Etat estimé à l'instant t_k ,
- $\hat{x}_{k+1/k}$: Etat estimé à l'instant t_{k+1} sans correction,
- $\hat{x}_{k+1/k+1}$: Etat estimé à l'instant t_{k+1} avec correction.

L'algorithme du FKE contient cinq équations :

3.3.2.1 Phase de prédiction (Time Update) :

Dans cette phase, le vecteur d'état est d'abord estimé à l'instant $(k+1)$ en fonction de l'état et des mesures effectuées à l'instant (k) .

$$\hat{x}_{k+1/k} = \hat{x}_{k/k} + Tf(\hat{x}_{k/k}, U_k) \quad (3.9)$$

La matrice de covariance est aussi calculée dans cette phase par l'équation suivante :

$$P_{k+1/k} = Fd_k P_{k/k} Fd_k^t + Q_k \quad (3.10)$$

Fd_k est la matrice Jacobienne du système.

3.3.2.2 Phase de correction (Measurement Update) :

Le gain de Kalman est calculé par l'équation suivante :

$$K_{k+1} = P_{k+1/k} H_k^t (H_k P_{k+1/k} H_k^t + R_k)^{-1} \quad (3.11)$$

H_k : est la matrice Jacobienne de sortie.

La correction de vecteur d'état estimé se fait par l'équation suivante :

$$\hat{x}_{k+1/k+1} = \hat{x}_{k+1/k} + K_{k+1} (y_{k+1} - H_k \hat{x}_{k+1/k}) \quad (3.12)$$

Dans (3.12), on remarque que la différence entre la sortie du système et celle du FKE est multipliée par le gain de Kalman calculé dans (3.11). Le résultat est alors ajouté au vecteur d'état calculé dans la première phase (3.9).

La dernière équation de la phase de correction consiste en la mise à jour de la matrice de covariance :

$$P_{k+1/k} = P_{k+1/k} - K_{k+1}H_kP_{k+1/k} \quad (3.13)$$

La seule différence entre le FK standard et le FKE est au niveau des matrices Fd_k et H_k qui sont utilisés pour linéariser le système.

Dans les équations (3.10) et (3.11) les matrices Fd_k et H_k représentent les matrices des dérivées partielles définies par :

$$Fd_k = \left. \frac{\partial(x_k + Tf(x_k, u_k))}{\partial x} \right|_{x_k = \hat{x}_{k/k}} ; \quad H_k = \left. \frac{\partial(h(x_k))}{\partial x} \right|_{x_k = \hat{x}_{k/k}} \quad (3.14)$$

Dans notre cas, l'équation (3.7) devient:

$$\begin{cases} G_{k+1} = (1 - TP_1)G_k - TX_kG_k + TP_1G_B + TU_g \\ X_{k+1} = (1 - TP_2)X_k + TP_3I_k - TP_3I_B \\ I_{k+1} = (1 - TN)I_k + T \frac{1}{V_I} U_i \end{cases}$$

$$Fd_k = \begin{bmatrix} \frac{\partial G_{k+1}}{\partial G_k} & \frac{\partial G_{k+1}}{\partial X_k} & \frac{\partial G_{k+1}}{\partial I_k} \\ \frac{\partial X_{k+1}}{\partial G_k} & \frac{\partial X_{k+1}}{\partial X_k} & \frac{\partial X_{k+1}}{\partial I_k} \\ \frac{\partial I_{k+1}}{\partial G_k} & \frac{\partial I_{k+1}}{\partial X_k} & \frac{\partial I_{k+1}}{\partial I_k} \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

$$Fd_k = \begin{bmatrix} (1 - TP_1 - TX_k) & -TG_k & 0 \\ 0 & (1 - TP_2) & TP_3 \\ 0 & 0 & (1 - TN) \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

Pour les autres matrices H_k , Q_k , R sont définies comme suit :

$$H_k = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} ; \quad Q_k = \begin{bmatrix} Q_1 & 0 & 0 \\ 0 & Q_2 & 0 \\ 0 & 0 & Q_3 \end{bmatrix} ; \quad R = \begin{bmatrix} R_1 & 0 & 0 \\ 0 & R_2 & 0 \\ 0 & 0 & R_3 \end{bmatrix}$$

3.3.3 Stratégie de commande:

Dans le cas du modèle de Bergman, qui est utilisé pour la régulation par voie intraveineuse de la glycémie (G), une variable auxiliaire (X) permet la mesure de l'insuline au niveau du compartiment interstitiel, et une variable (I) permet la mesure de la concentration d'insuline dans le plasma (I), à partir de la seule mesure de la glycémie (G) et du signal de commande d'administration d'insuline.

À partir d'une valeur de consigne de la glycémie (G_{ref}), de l'estimation par l'observateur des variables d'état du modèle (G_e , X_e et I_e) et éventuellement de la glycémie (G) mesurée par le capteur de glucose, les moyens de commande du système de régulation contrôlent l'administration de l'insuline au patient sur la base de la loi de commande prédéterminée.

La figure 3.7 illustre le schéma bloc pour le modèle insuline glucose de Bergman. A noter que le filtre de Kalman joue le rôle d'estimateur de l'état de I et X du modèle de Bergman.

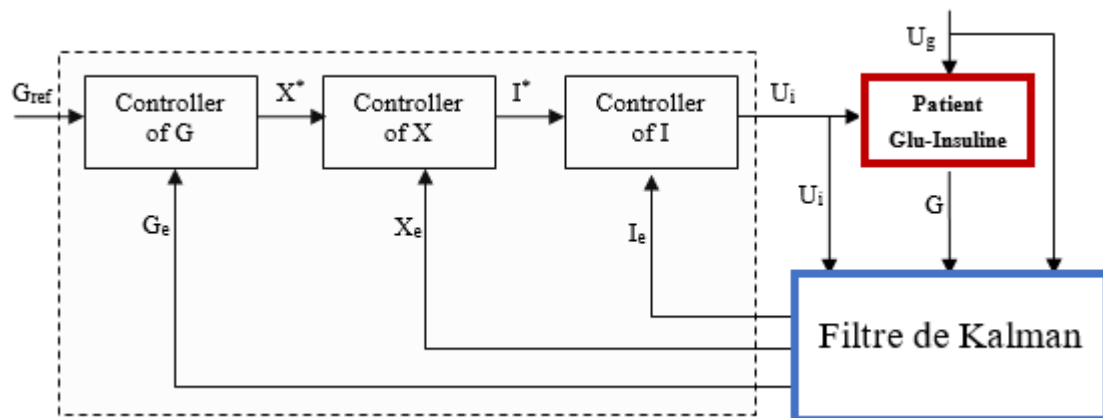


Figure 3. 7: Schéma bloc de la commande du système de contrôle de la glycémie.

3.3.3.1 Conception de la commande Backstepping

La commande Backstepping est une technique qui prend en charge la nature non linéaire du système. Il est utile de noter que la stabilité de cette technique est basée sur l'utilisation de la fonction de Lyapunov, connue aussi sous le nom de méthode directe de Lyapunov pour résoudre le problème de la stabilité et de la convergence du système. La théorie de Lyapunov possède deux types de méthodes, et utilise des fonctions spécifiques [148]. Les deux méthodes de Lyapunov, connues sous les noms de la première et la seconde méthode, représentent des outils analytiques puissants. Dans la première méthode, appelée également méthode de linéarisation, il s'agit d'analyser la stabilité du système non linéaire au voisinage du point d'équilibre à travers une approximation linéaire. La mise en évidence de

cette méthode permet l'utilisation des systèmes de contrôle linéaire. Cependant, la seconde méthode est plus générale et sera la base de calcul des contrôleurs non linéaires comme celui présenté dans notre travail. Elle repose sur le principe d'énergie pour analyser la stabilité, qui stipule "qu'un système physique est stable, si son énergie mécanique totale diminue avec le temps"[149]. Lyapunov a pu décrire une fonction similaire ayant les propriétés de l'énergie et pour laquelle l'analyse de stabilité devient plus commode.

La commande par la méthode du Backstepping est basée sur la théorie de Lyapunov [148,149,150], l'objectif de la procédure est de construire une loi de commande qui ramène le système vers un état désiré, qui est généralement un état d'équilibre stable en boucle fermée.

Dans cette section on donne quelques notions de stabilité au sens de Lyapunov, les conditions de stabilité des différents états d'équilibres des systèmes dynamiques non linéaires.

3.3.3.1.1 Première étape:

La commande basée sur la méthode de Lyapunov est conçue comme des changements de niveau de l'équation d'énergie qui reste toujours négative [151]. Cette fonction d'énergie consiste en un ensemble de termes d'erreur. Cette expression fournit une condition de stabilité des termes d'erreur en présence d'incertitude et de perturbation. Par conséquent, l'erreur de suivi et sa dérivée sont définies par l'équation (3.7). Formulons une fonction de Lyapunov comme suit:

Soit

$$V_1 = \frac{1}{2} e_1^2 > 0 \quad (3.17)$$

Avec $e_1 = (G_{ref} - G)$

La dérivée de la fonction 3.17 est donnée par:

$$\dot{V}_1 = (\dot{G}_{ref} - \dot{G}) \cdot e_1 \quad (3.18)$$

On remplace \dot{G} par sa valeur de l'équation 3.3

$$\dot{V}_1 = \left(\dot{G}_{ref} + P_1 G + XG - P_1 G_B - U_g \right) \cdot e_1 \quad (3.19)$$

L'équation (3.17) devient négative si on définit la loi de commande virtuelle suivante:

$$X^* = \frac{1}{G} (-G_{ref} - P_1 G + P_1 G_B + U_g - K_1 e_1) \quad (3.20)$$

Si on remplace l'équation (3.20) dans (3.19) on trouve:

$$\dot{V}_1 = -K_1 \cdot e_1^2 < 0 \quad (3.21)$$

Où; $K_I > 0$ et $G \neq 0$

3.3.3.1.2 Etape2:

Maintenant on cherche la commande qui assure que $X \rightarrow X^*$

Soit

$$V_2 = V_1 + \frac{1}{2}e_2^2 > 0 \quad (3.22)$$

Avec $e_2 = (X^* - X)$

La dérivée de la fonction de Lyapunov donne:

$$\dot{V}_2 = \dot{V}_1 + \dot{e}_2 e_2 = \dot{V}_1 + (\dot{X}^* - \dot{X})e_2 = \dot{V}_1 + (\dot{X}^* + P_2 X - P_3 I + P_3 I_B)e_2 \quad (3.23)$$

L'équation (3.23) devient négative si on définit la loi de commande virtuelle suivante:

$$I^* = \frac{1}{P_3}(\dot{X}^* + P_2 X + P_3 I_B - K_2 e_2) \quad (3.24)$$

Si on remplace l'équation (3.24) dans (3.23) on trouve:

$$\dot{V}_2 = \dot{V}_1 - K_2 e_2^2 < 0 \quad (3.25)$$

Où ; $K_2 > 0$ et $P_3 \neq 0$

3.3.3.1.3 Etape3:

Maintenant on cherche la commande qui assure que $I \rightarrow I^*$

Soit

$$V_3 = V_1 + V_2 + \frac{1}{2}e_3^2 > 0 \quad (3.26)$$

Avec $e_3 = (I^* - I)$

La dérivée de la fonction de Lyapunov donne:

$$\dot{V}_3 = \dot{V}_1 + \dot{V}_2 + \dot{e}_3 e_3 = \dot{V}_1 + \dot{V}_2 + (\dot{I}^* - \dot{I})e_3 = \dot{V}_1 + \dot{V}_2 + (I^* + NI - \frac{1}{V_I} U_i)e_3 \quad (3.27)$$

L'équation (3.27) devient négative si on définit la loi de commande virtuelle suivante:

$$U_i^* = V_I(I^* + NI - K_3 e_3) \quad (3.28)$$

Si on remplace l'équation (3.28) dans (3.27) on trouve:

$$\dot{V}_3 = \dot{V}_1 + \dot{V}_2 - K_3 e_3^2 < 0$$

Où $K_3 > 0$

3.4 Résultats des simulations:

L'efficacité de la loi de commande théorique combinée à l'expression analytique de l'observateur a été vérifiée par simulation. Cette simulation effectuée avec le logiciel Matlab/Simulink et reposant sur une régulation du glucose sanguin par mode intraveineux, a été effectuée sur la base d'une journée comprenant trois repas représentés par la variable de débit $D(t)$. La figure 3.8 montre le schéma bloc de la simulation sur Matlab/Simulink. Notons que nous avons effectué une simulation pour vérifier la loi de commande PI, et une simulation pour voir les résultats de la commande Backstepping. Enfin, les performances du contrôleur Backstepping proposé sont analysées et comparées avec le contrôleur PI classique, et les performances de l'observateur de Kalman sont présentées par des estimations d'erreurs.

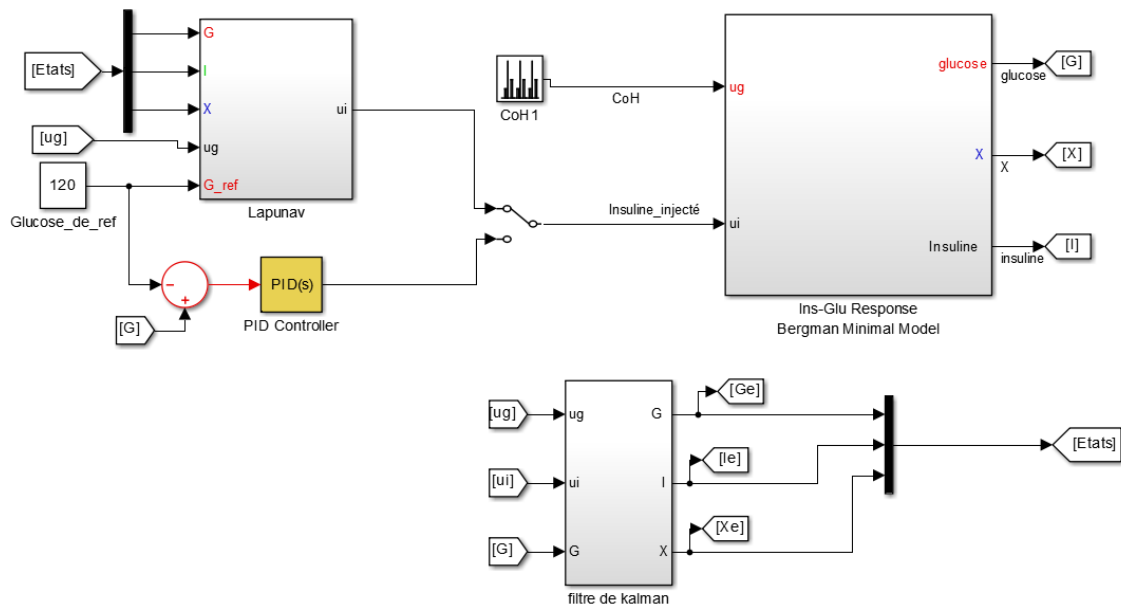


Figure 3. 8 : Schéma bloc de la commande.

Les valeurs paramétriques montrées dans le tableau 2.4 (chapitre 2) sont utilisés à des fins de simulation pour analyser le profil de sortie pour les patients diabétiques.

Notez que pour toutes les simulations, les valeurs pour $G_b = 200$ mg/dL, $I_b = 0$ uU/l et la glycémie initiale basale $G_{b0} = 200$ mg/dL.

La figure 3.9 représente l'apport glucidique sur une journée, trois repas consécutifs sont définis comme suit :

- Petit déjeuner à partir de 7h, D1=5g,
- Déjeuner à partir de 12h, D2 =20g,
- Diner à partir de 20h: D3= 10g,

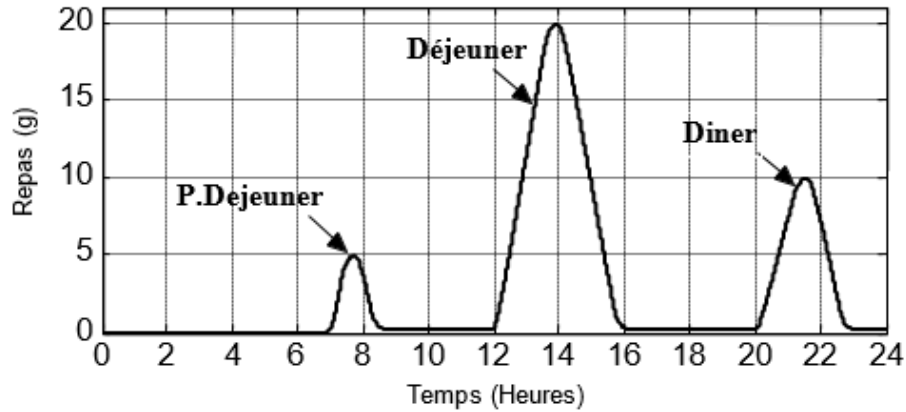


Figure 3. 9. Profil du repas.

Les Figures 3.10 et 3.11 illustrent un exemple d'évolution de la glycémie avec la commande Backstepping et la commande PI respectivement sur une journée avec trois profils de repas.

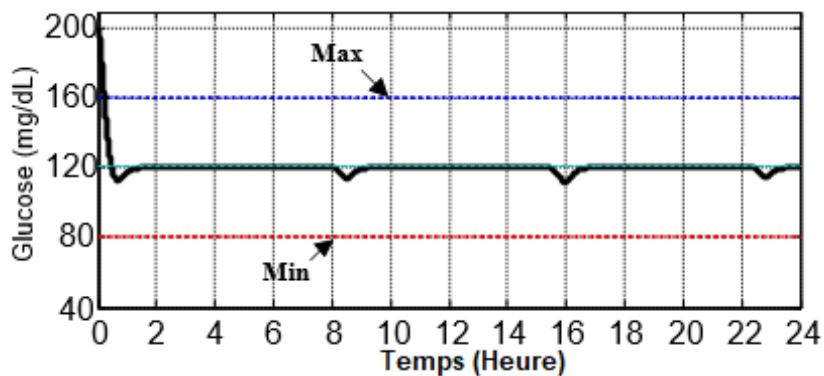


Figure 3. 10 : Variation de la glycémie avec la commande Backstepping.

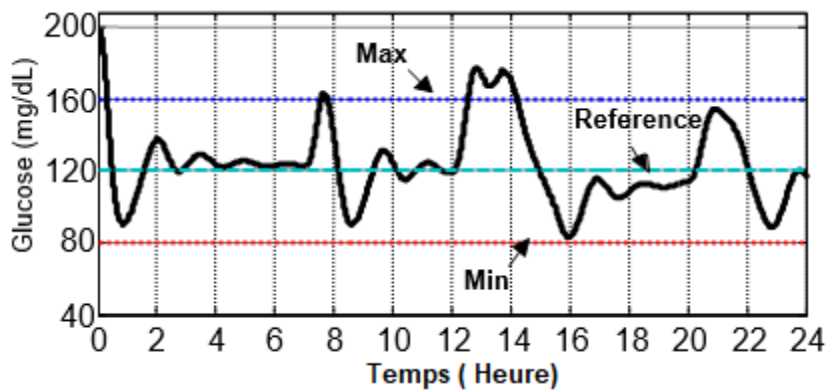


Figure 3. 11 : Variation de la glycémie avec la commande PI.

Les figures 3.12, 3.13 illustrent le signal de commande dans les deux cas (Backstepping et PI)

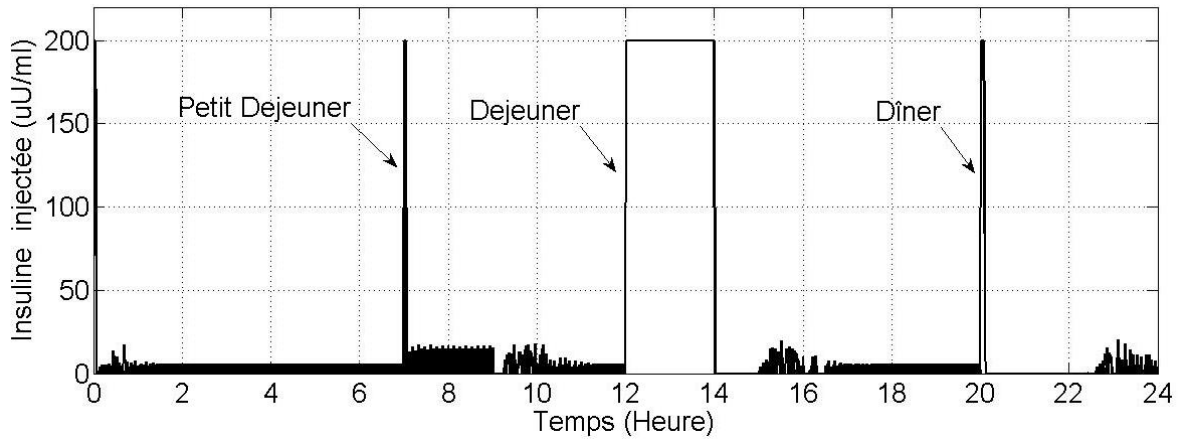


Figure 3. 12: Insuline délivrée avec la commande Backstepping.

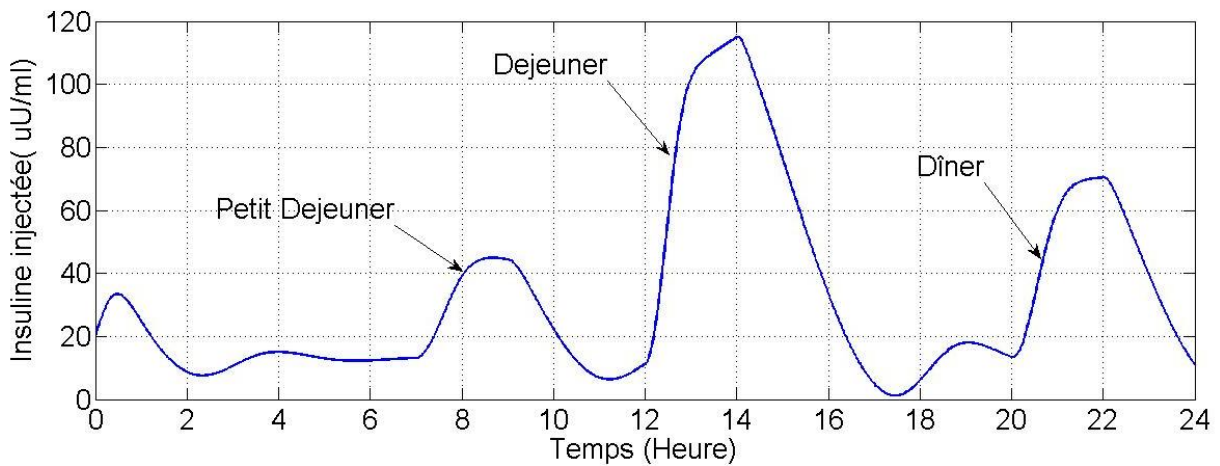


Figure 3. 13: Insuline délivrée avec la commande PI.

Commentaire 1 :

Le profil de régulation de la glycémie pour un diabétique par la commande Backstepping est présenté sur la figure 3.10. On peut noter, que le contrôleur suit efficacement la valeur de référence même après avoir démarré à partir d'un niveau de glycémie élevé (200mg/dl). Le retour vers le niveau de référence proposé se fait dans moins de 30 minutes, et puis la courbe suit le niveau basal. Nous remarquons que le profil glycémique avec la commande PI (figure 3.11) est acceptable, surtout que la glycémie reste dans les alentours de l'intervalle désiré (80-160 mg/l) et reste stable aux environs de 120 mg/dl en dehors des repas. Avec la commande de Backstepping le profil glycémique est beaucoup plus stable.

Le facteur de perturbation (repas) n'a pas déstabilisé le système de commande, par contre, on constate que le contrôleur Backstepping suit le niveau souhaité dans un intervalle

de temps approprié, d'où l'efficacité de la conception proposée. Par contre, un risque d'hypoglycémie peut survenir pour le correcteur PI lors de la prise de repas.

Il est évident qu'à partir des résultats obtenus que la commande Backstepping conçue contrôle parfaitement le niveau élevé de glucose et le diminue vers la valeur de référence dans un intervalle de temps approprié.

Les figures 3.14, 3.15, 3.16 et 3.17 illustrent les profils de l'insuline interstitielle et de l'insuline plasmatique respectivement pour les deux commandes proposées.

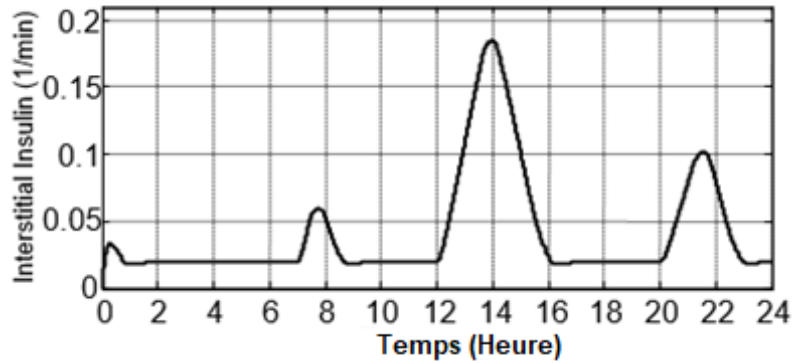


Figure 3. 14 : Insuline Interstitielle (Lyapunov).

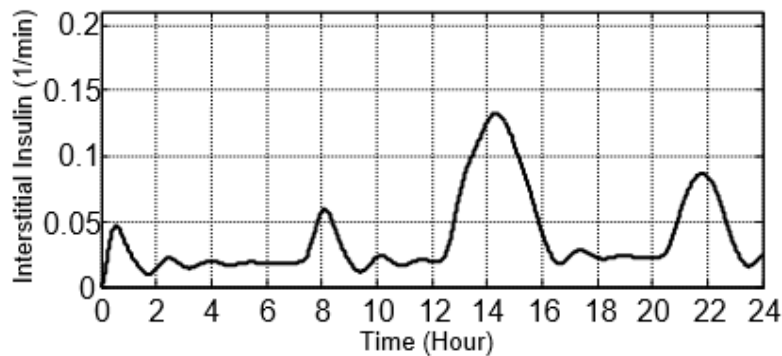


Figure 3. 15 : Insuline Interstitielle (PI).

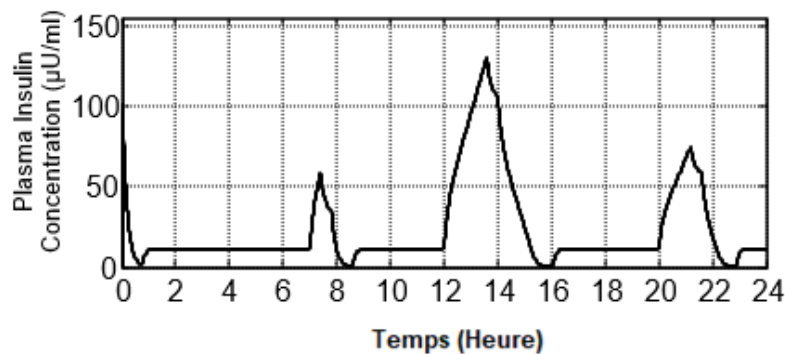


Figure 3. 16. Insuline plasmatique (Lyapunov).

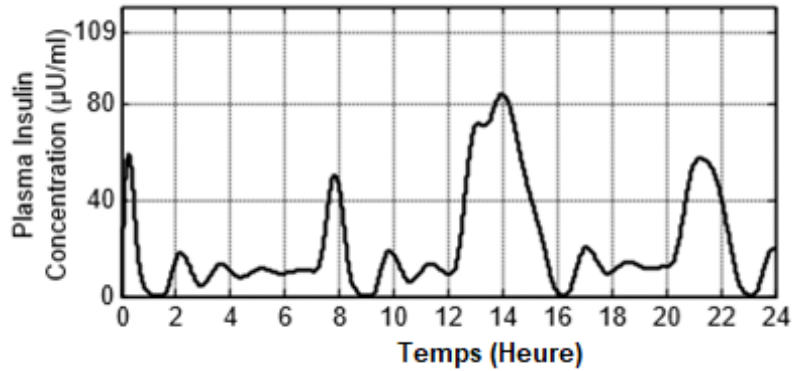


Figure 3. 17 : Insuline Plasmatique (PI).

Commentaire2 :

Les résultats de simulation sur les figures 3.14, 3.15, 3.16 et 3.17 montrent clairement la stabilité par commande Backstepping par rapport à la commande PID.

Il peut être observé sur les figures 3.15 et 3.17 que le profil de l'insuline plasmatique et interstitielle. En effet après les repas, la courbe comprend des pics. De plus, pendant les périodes de jeûnes, des niveaux quasi constantes de débit d'insuline peuvent être observés et correspondent au débit classique d'injection basale.

On notera cependant que ces résultats ont été obtenus en supposant une mesure en continue de glucose dans le sang, alors que les capteurs de glucose actuels ne peuvent fournir que des données échantillonnées, la période d'échantillonnage étant typiquement de 5 min.

Les erreurs d'estimation du glucose plasmatique, de l'insuline plasmatique et de l'insuline interstitielle sont présentées sur les figures 3.18, 3.19 et 3.20.

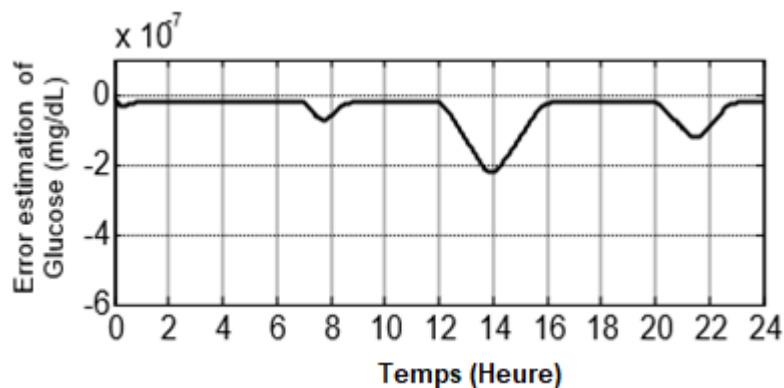


Figure 3. 18 : Erreur dans l'estimation du glucose (filtre de Kalman).

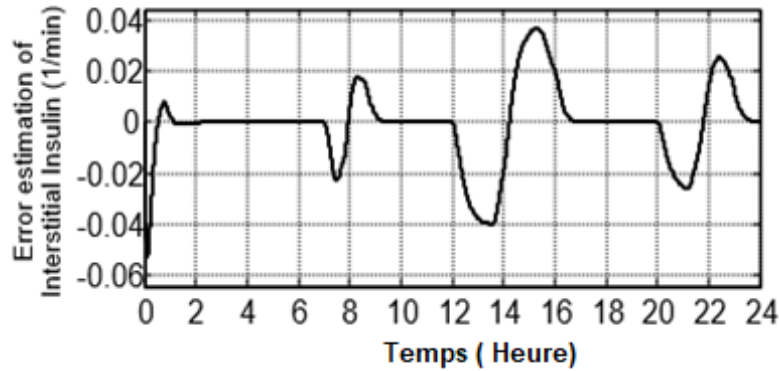


Figure 3. 19 : Erreur dans l'estimation de l'insuline interstitielle (filtre de Kalman).

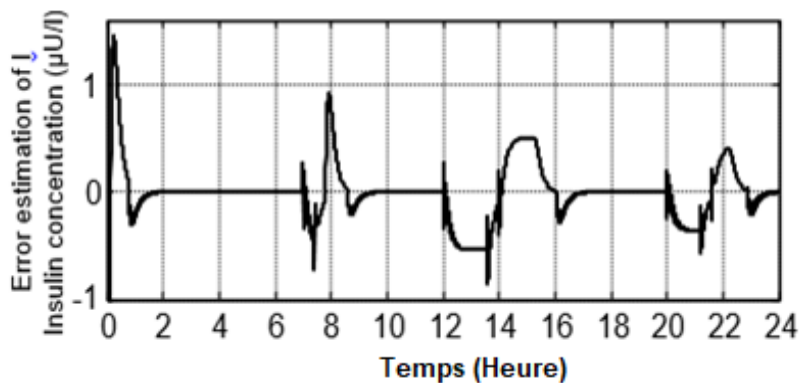


Figure 3. 20 : Erreur dans l'estimation de l'insuline plasmatique (filtre de Kalman).

Commentaire3 :

La loi de commande du contrôleur proposé suit le niveau souhaité avec une erreur de suivi minimale montrant l'efficacité de la conception.

3.5 Conclusion

La régulation de la glycémie fait partie des phénomènes complexes des systèmes de régulation dans notre corps. Nous avons abordés dans ce chapitre la commande de la boucle fermée insuline- glucose par l'utilisation d'une modélisation dynamique à base du modèle minimal de Bergman.

Dans ce chapitre, nous avons effectué deux types de commande pour la régulation du système glucose-insuline. La première approche, consiste à mettre en œuvre dans le contrôleur un correcteur PI qui vise à émuler le fonctionnement des cellules bêta pancréatiques d'un sujet sain.

Cette approche n'est toutefois pas totalement satisfaisante car elle ne permet pas de maintenir de façon constante une concentration normale de la glycémie du patient après les

repas, provoquant notamment des hypoglycémies. En outre, la technique de contrôle PID est particulièrement adaptée aux systèmes linéaires, mais s'avère moins performante lorsqu'elle est mise en œuvre pour contrôler la glycémie dont l'évolution dynamique obéit à des lois non linéaires et dépend en particulier des perturbations de type activité physique ou repas.

La deuxième approche consiste à mettre en œuvre une linéarisation par rétroaction pour transformer le modèle proposé qui est non linéaire en une forme canonique contrôlable. La loi de commande pour les systèmes non linéaire, Backstepping était étudié en détail et appliquée pour explorer différents aspects du mécanisme de régulation du glucose.

D'après les résultats de simulation, la loi de contrôle conçue suit efficacement le niveau de glucose souhaité. En plus de concevoir la loi de contrôle, une autre partie importante de cette approche est la stabilisation du niveau de glucose en présence de perturbations (repas). Les résultats des différentes simulations montrent que nous avons atteint le niveau de glucose souhaité. Un tel système permet une régulation en continu du glucose sanguin qui est stable, robuste, précise et rapide,

Pour les travaux futurs et d'autres analyses, la prise en considérations des délais en temps liés au capteur de glucose et l'injection sous cutanée de l'insuline permettra des essais sur des patients virtuels puis réels validera nos résultats.



Chapitre 4

Contrôle de la glycémie par mode glissant pour les patients diabétiques type 1

4 Introduction

Comme il a été démontré dans le chapitre précédent, les algorithmes de commande classiques par exemple à action proportionnelle intégrale dérivée, peuvent être suffisants si la précision et les performances du système ne sont pas des exigences strictes. Cependant si la commande est non linéaire, le recours à des algorithmes de commande robustes s'impose. C'est pourquoi, dans la commande des systèmes non linéaires, le Backstepping et le mode glissant font partie de ces nouvelles méthodes de contrôle.

Afin d'obtenir un mode glissant, la structure du système doit être modifiée dans le temps. C'est ce qu'on appelle les systèmes à structure variable [170]. Depuis une cinquantaine d'années; de multiples études ont fait l'objet de la théorie des systèmes à structure variable. Parmi ces travaux on peut citer ceux d'Hamel [156], d'Emel'yanov [154, 155], d'Anosov [152], de Tzytkin [153]. Ces recherches ont connu un nouveau départ lorsqu'Utkin [157] introduit la théorie des modes glissants à la fin des années soixante-dix. Cette technique de commande et d'observation offre des propriétés remarquables, à savoir, sa simplicité d'élaboration et sa robustesse. Elle trouve aussi son application dans une large gamme de domaines très variés tel que la robotique, la mécanique ou l'électrotechnique pour assurer la stabilisation [158], le suivi de trajectoires [159] ou de modèles [160], l'observation [161], ...

Les systèmes de commande à mode glissant sont conçus pour piloter les états du système sur une surface particulière dans l'espace d'état, appelée surface de glissement. Une fois la surface de glissement atteinte, le contrôle du mode de glissement maintient les états sur le voisinage proche de cette surface. Par conséquent, le contrôle en mode glissant est une conception de commande en deux parties. La première partie implique la conception d'une surface de glissement de sorte que le mouvement de glissement satisfait aux spécifications de conception. La seconde concerne le développement d'une loi de commande qui rendra la surface de commutation attractive pour les états du système. L'avantage d'obtenir un tel comportement est double : La première est que le comportement dynamique du système peut être adapté par le choix particulier de la fonction de glissement. Deuxièmement, la réponse en boucle fermée devient totalement insensible aux perturbations intervenant dans les mêmes directions que les entrées (matching perturbations).

En réalité, le mouvement est caractérisé par des oscillations à hautes fréquences dans un voisinage de la surface (dont l'épaisseur est de l'ordre de la période d'échantillonnage ou de commutation). Ce phénomène est connu sous le nom de réticence ou chattering et est un des inconvénients majeurs de cette technique. Ce phénomène est nuisible car il conduit à une faible précision de contrôle, à une usure élevée des pièces mécaniques en mouvement et à des pertes de chaleur élevées dans les circuits d'alimentation électrique.

De nombreuses méthodes ont été présentées pour réduire l'effet de réticence. L'apparition du concept de mode glissant d'ordre supérieur, développé par Emel'yanov et al. [162] se caractérise par une commande discontinue agissant sur les dérivées d'ordre supérieur de la variable de glissement; en préservant les principaux avantages de la précédente approche, ils suppriment le phénomène de réticence en garantissant même une meilleure précision de convergence par rapport aux imperfections de modèle ou d'organes de commande.

Dans ce chapitre seront donnés les principes de la commande par modes glissants impliquant les notions d'attractivité et d'invariance d'une surface (permettant de définir le contrôle équivalent), les propriétés de robustesse et le phénomène de réticence et la présentation des modes glissants d'ordre supérieur. La structure de la commande mode glissant d'ordre supérieur proposée est appropriée pour permettre l'administration optimale de l'insuline par la pompe à insuline et assurer le bon contrôle de la boucle fermée Glucose-Insuline.

4.1 Etat de l'art :

Au cours des dernières décennies, de nombreux travaux de recherches avaient un axe d'étude sur le système glucose-insuline, et plusieurs algorithmes de commande ont été proposés. La classique commande PID (proportionnel-intégral intégral), mécanisme optimal de contrôle du niveau de glucose, commande adaptative du glucose, commande à logique flou, les méthodes de contrôle prédictif, la technique de contrôle H_∞ , contrôleur μ -synthesis, méthode de la commande linéaire à paramètres variants (LPV) et contrôleur H_2 / H_∞ sont des approches de contrôle du glucose bien connues décrites dans la littérature [172].

Kaveh et Shtessel (2006) [173] ont proposé un mode de glissement d'ordre supérieur (HOSM), en particulier un algorithme de Super-Twisting pour le système de régulation glycémie-insuline. L'algorithme Super-Twisting élimine complètement l'effet de la commutation à haute fréquence, tout en fournissant un contrôleur précis. Le système en boucle fermée a été simulé pour différents patients avec différents paramètres, en présence de perturbation (apport de repas) et il a été démontré que le niveau de glucose est stabilisé à sa valeur basale dans un intervalle de temps judicieux.

Garcia-Gabin et al. (2008)[174] ont mis au point une nouvelle approche de commande en boucle fermée composée d'un contrôleur en mode glissant -Backstepping et d'une compensation de repas à action directe. Le contrôleur de mode glissant -Backstepping assure la robustesse contre la variabilité intra-patient alors que la compensation bolus directe, au moyen d'un prédicteur de glucose, aide à atteindre la cible glycémique en perfusant un bolus d'insuline supplémentaire qui minimise le risque d'hyperglycémie post prandiale.

Kaveh et Shtessel (2008)[175,176] ont proposé un contrôle en mode glissant (SMC) pour le système de régulation glucose-insuline en utilisant une structure de contrôle à double boucle. Le contrôleur de boucle externe génère une commande de contrôle de débit d'insuline qui est suivie par l'actionneur (une pompe à insuline). Une structure à double boucle permet de réduire les degrés relatifs des systèmes de contrôle conçus dans les boucles externes et internes.

Garcia-Gabin et al. (2009)[177] ont conçu une commande prédictive à mode glissant (SMPC) en combinant la technique de conception d'un contrôle en mode glissant avec un contrôle prédictif basé sur un modèle (MPC). La technique proposée (SMPC) a montré une robustesse suffisante en présence d'incertitudes liées au modèle et rejette les perturbations.

Abu-Rmileha et al. (2010) [178, 179] ont proposé une combinaison de techniques de contrôle du modèle interne et du mode de glissement (IMC-SMC) pour le problème de contrôle de la boucle de la glycémie. L'applicabilité et la performance du schéma de contrôle

proposé ont été évaluées *in silico*. La robustesse de SMC, imposée par la prédiction et la compensation de retard de l'IMC, a conduit à une bonne performance du contrôleur, de sorte que ni les événements hypoglycémiques ni l'hyperglycémie n'ont été observés pendant la simulation,

Abu-Rmileha et Garcia-Gabin (2011) [180] ont présenté une approche de contrôle en boucle fermée pour l'administration d'insuline pour les T1DM basée sur une combinaison de la commande robuste en mode glissant (SMC) et du prédicteur Smith (SP) appliqué aux sujets diabétiques virtuels. La stratégie SPSMC proposée est simple dans sa formulation et sa mise en œuvre et présente certains avantages tels que la précision et la robustesse, l'insensibilité aux perturbations internes et externes et la convergence.

Shamsara et al. (2011)[181] ont conçu des techniques de contrôle en mode glissant d'ordre supérieur (algorithme de contrôle de super twisting), pour stabiliser le niveau de la glycémie d'un patient diabétique en présence des variations des paramètres et de perturbation du repas.

Abu-Rmileha et Garcia-Gabin (2012) [182] ont présenté une nouvelle approche de contrôle non linéaire pour l'administration d'insuline en boucle fermée pour le T1DM. L'approche proposée combine la commande en mode glissant, le modèle de Wiener non linéaire et la structure de prédicteur de Smith. Le Wiener-SMC non linéaire s'est révélé supérieur au Linear-SMC dans la régulation des taux de la glycémie. La structure SP-SMC proposée est simple dans sa formulation, sa mise en œuvre et présente de bonnes caractéristiques telles que la précision et la robustesse, l'insensibilité aux perturbations internes et externes et la convergence dans le temps fini.

Hernández et al. (2012, 2013) [183, 184] ont proposé un contrôleur en mode glissant d'ordre supérieur (HOSMC) pour la régulation de la glycémie et le degré relatif pratique du système de régulation glucose-insuline a été identifié en utilisant le modèle minimal de Bergman et le modèle de Sorensen. Les simulations ont illustré la robustesse du contrôleur proposé par rapport aux incertitudes des paramètres en utilisant différents patients, et la robustesse par rapport aux incertitudes.

Revert et al. (2013)[185] ont proposé le SMRC (sliding mode reference conditioning) qui est basé sur la modulation du point de consigne du glucose au moyen d'une boucle de contrôle externe pour éviter la violation des limites de l'insuline embarquée (IOB : imposed insulin-on-board) et empêcher la saturation de l'actionneur. L'approche proposée est appelée safety auxiliary feedback element (SAFE) Les résultats obtenus sont prometteurs, réduisant le nombre et la durée des épisodes d'hypoglycémie, malgré la variabilité intrapatient et les paramètres de population pour l'estimation de l'IOB. La validation *in silico* de SMRC en

combinaison avec d'autres contrôleurs peut être trouvée León-Vargas et al. (2015)[186] démontrant l'avantage de la boucle SAFE.

Hachana et Harmas (2016) [187] ont conçu un contrôleur robuste utilisant un algorithme de Super Twisting et un contrôle synergétique pour réguler le taux de glycémie chez les patients diabétiques. L'approche est basée sur un modèle incertain du système. Il a été testé dans une étude de simulation prouvant que les deux contrôleurs sont capables de stabiliser même le modèle le plus dégradé dans une plage d'incertitude donnée.

Patra et Rout (2017) [188] ont proposé un nouveau contrôleur gaussien en mode glissant avec estimation d'état (SMGC / SE) dont les gains varient dynamiquement par rapport au signal d'erreur. Le contrôleur proposé présente une performance améliorée dans diverses conditions physiologiques et une certaine robustesse pour traiter les erreurs de modélisation, les perturbations et l'incertitude.

Ahmad et al. (2017)[189] ont travaillé sur un contrôleur SMC super Twisting soumis à des perturbations externes pour vérifier la robustesse requise de la boucle fermée. Le contrôleur proposé a montré des résultats satisfaisants dans la stabilisation du taux de glucose sanguin par un taux d'injection d'insuline raisonnable chez le patient diabétique en question. De plus, la robustesse du contrôleur proposé aux variations de différents paramètres des patients diabétiques est également illustrée dans les résultats de la simulation.

Sala-Mira et al. (2017) [190] ont réalisé une évaluation *in silico* de la structure de contrôle Insulin Feedback (IFB) et SMRC face à aux multiples sources de variabilité la teneur en glucides alimentaires. Une nouvelle structure combinant IFB et SMRC, SMRC-IFB, a également été proposée. Les résultats ont démontré qu'un bénéfice peut être obtenu avec les différentes combinaisons.

Heydarinejad et Delavari (2017) [191] ont proposé une conception de contrôle du mode de glissement pour la régulation de la glycémie chez le diabétique de type 1. Le contrôleur proposé est conçu en utilisant les surfaces de glissement à quatre divisions pour un suivi approprié, la robustesse contre les perturbations et les incertitudes. Selon le résultat de la simulation, les contrôleurs proposés ont de bonnes performances en termes de poursuite de la consigne en temps approprié, de rejet de perturbation, et d'injection d'insuline continue.

Heydarinejad et Delavari (2017) [192] ont proposé une commande en mode glissant fractionnaire (fractional sliding mode) et une conception de contrôle de mode glissant fractionnaire adaptatif pour stabiliser le niveau de la glycémie d'un patient diabétique en présence de multiples variations de paramètres et de perturbations. Le contrôleur proposé est conçu en utilisant la nouvelle loi de commande de commutation pour atteindre des états à la surface de glissement d'ordre fractionnaire. Les résultats ont montré la robustesse et la haute

précision du contrôleur proposé même en présence de multiples perturbations exogènes et le suivi de la glycémie désirée dans le temps approprié.

4.2 Principe de la commande par mode glissant d'ordre un :

La commande par mode glissant (SMC) est une commande robuste à structure variable basée sur le concept de changement de structure du contrôleur avec l'état du système afin d'obtenir la réponse désirée [157]. Cette commande commute entre deux valeurs suivant une logique de commutation bien spécifique $S(x)$ et dont la fréquence de commutation est variable et théoriquement infinie.

Le principe de la commande par mode glissant est de pousser le système à atteindre une surface donnée appelée « surface de glissement » et d'y rester jusqu'à l'équilibre. Cette commande se fait en deux étapes : la convergence vers la surface et ensuite le glissement le long de celle-ci (Figure 4.1) [166].

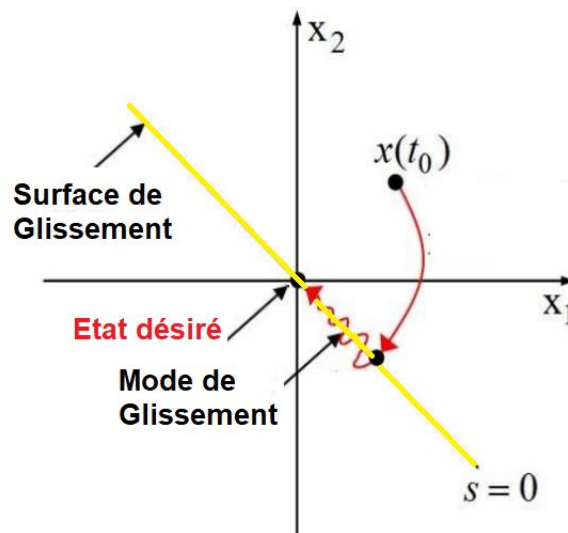


Figure 4. 1 : Principe de la commande par mode glissant [166].

La stabilisation sur la surface de glissement est obtenue à l'aide d'une commutation à chaque franchissement de la frontière de décision. Ce principe de commande repose donc essentiellement sur l'utilisation d'une commande discontinue afin de maintenir l'évolution du système sur une surface de glissement judicieusement choisie. La synthèse doit donc viser à rendre la surface de glissement attractive (condition d'attractivité) depuis tout point de l'espace d'état. Une fois la surface atteinte, il faut assurer le glissement le long de cette surface (condition de glissement) et la stabilité du système (condition de stabilité). En d'autres termes, il faut trouver la condition pour laquelle la dynamique du système glisse sur la surface vers le

point d'équilibre désiré (Figure 4.1). Sur la surface, la dynamique du système est indépendante de celle du processus initial, ce qui implique que ce type de contrôle entre dans le domaine des commandes robustes. Ces notions de stabilité sont démontrées en tenant compte du principe de stabilité suivant le critère de LYAPUNOV.

4.2.1 Objectif de la commande par mode glissant :

L'objectif de la commande par mode glissant se résume en deux points essentiels:

- Synthétiser une surface $S(x, t)$ telle que toutes les trajectoires du système obéissent à un comportement désiré de poursuite, régulation et stabilité ;
- Déterminer une loi de commande (commutation) $u(x, t)$ qui est capable d'attirer toutes les trajectoires d'état vers la surface de glissement et les maintenir sur cette surface.

4.2.2 Conception de la commande par mode glissant

4.2.2.1 Choix de la surface de glissement

La surface $S(x)$ représente le comportement dynamique désiré du système. Le choix de la surface de glissement concerne le nombre et la forme nécessaires. Ces deux facteurs sont en fonction de l'application et de l'objectif visé. SLOTINE [166] propose une forme d'équation générale pour déterminer la surface de glissement qui assure la convergence d'une variable vers sa valeur désirée :

$$S(x) = \left(\frac{\partial}{\partial t} + \lambda_x \right)^{r-1} e(x) \quad (4.3)$$

- $e(x)$: Ecart de la variable à régler, $e(x) = x_{ref} - x$
- λ_x : Constante positive qui interprète la bande passante du contrôle désiré
- $S(x)=0$: est une équation différentielle linéaire dont l'unique solution est $e(x) = 0$
- r : Degré relatif, égal au nombre de fois qu'il faut dériver la sortie pour faire apparaître la commande.

La surface de glissement est une fonction scalaire telle que l'erreur sur la variable à régler glisse sur cette surface et tend vers l'origine du plan de phase.

4.2.3 Condition d'existence du glissement :

La condition d'existence du régime glissant $S(x, t) = 0$ se traduit par [163, 164] :

$$\lim_{s \rightarrow 0} s \dot{s} < 0 \quad (4.4)$$

En appliquant le critère de stabilité de LYAPUNOV dans un voisinage de la surface de glissement et en prenant $V(x) = \frac{1}{2} \cdot S^2(x)$ comme fonction candidate de LYAPUNOV.

Dans ce cas, la dérivée de la fonction de LYAPUNOV :

$$\dot{V} = S \cdot \dot{S} \quad (4.5)$$

Les conditions de LYAPUNOV sont vérifiées si S et \dot{S} sont de signes opposés. A noter que ces dernières conditions deviennent des conditions suffisantes pour assurer l'attractivité de la surface si elles sont valables sur tout l'espace d'état et non seulement dans une région proche de la surface de glissement.

4.2.4 Calcul de la commande

La surface de glissement est déterminée indépendamment de la commande, mais l'inverse est faux (la commande va dépendre de la surface de glissement). Le but de la loi de commande est de maintenir les conditions de glissement (l'attractivité de la surface).

Il reste à déterminer la commande nécessaire pour attirer la trajectoire d'état vers la surface de glissement et ensuite vers son point d'équilibre.

L'obtention d'un régime de glissement oblige une commande discontinue. La surface de glissement devrait être attractive des deux côtés. De ce fait, si cette commande discontinue est indispensable, il n'empêche nullement qu'une partie continue lui soit ajoutée. La partie continue peut en effet amener à réduire autant que nous voulons l'amplitude de la partie discontinue. En présence d'une perturbation, la partie discontinue a essentiellement pour but de vérifier les conditions d'attractivité [171].

Dans ce cas, la structure d'un contrôleur par mode de glissement est constituée de deux parties, une concernant la linéarisation exacte (U_{eq}) et l'autre la stabilité (U_n) (figure 4.2).

$$U = U_{eq} + U_n \quad (4.6)$$

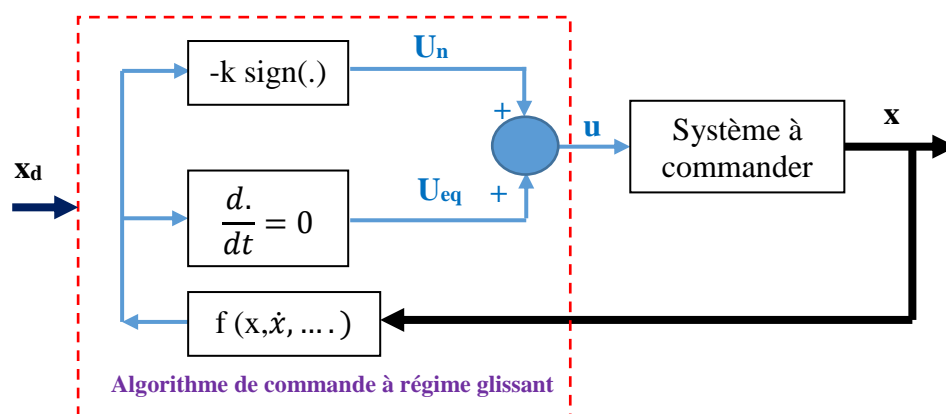


Figure 4. 2 : Principe de la commande à structure variable.

4.2.4.1 La commande équivalente

Si le régime glissant est parfait, le point de fonctionnement évolue sur la surface de glissement $S(x) = 0$ et satisfait $\dot{S}(x) = 0$; puisque la fonction S est alors constante. La

commande continue, déduite de $\frac{dS}{dt} = 0$, est appelée commande équivalente. La composante équivalente peut être interprétée comme la valeur moyenne modulée.

Si l'on considère le système 2^{ème} ordre définie par :

$$\ddot{x} = f(x, \dot{x}, t) + u(t) \quad (4.7)$$

De plus, on supposera que les états x et \dot{x} sont mesurables à l'aide de capteurs adéquats. La surface de glissement peut être définie par :

$$S(x) = \dot{e} + \lambda \cdot e \quad (4.8)$$

Le calcul de loi commande équivalente est :

$$\dot{S}(x) = \ddot{e} + \lambda \cdot \dot{e} = \ddot{x} - \ddot{x}_d + \lambda \cdot \dot{e} \quad (4.9)$$

$$f(x, \dot{x}, t) + u(t) = \ddot{x}_d - \lambda \cdot \dot{e} \quad (4.10)$$

Pour avoir $S(x) = 0$ on doit choisir

$$u_{eq}(t) = -f(x, \dot{x}, t) + \ddot{x}_d - \lambda \cdot \dot{e} \quad (4.11)$$

4.2.4.2 La commande discontinue

La commande u_n correspond à la composante non linéaire. Elle est déterminée pour garantir l'attractivité de la variable à contrôler vers la surface de glissement et satisfaire la condition de convergence.

$$S(x) \cdot \dot{S}(x) < 0$$

Ce caractère discontinu de la commande correspond à la composante discontinue de la forme $k \cdot \text{sign}$ (figure 4.3) qui permet au point de fonctionnement d'osciller autour de la surface de glissement avec une amplitude d'autant plus petite et une fréquence d'autant plus élevée que le correcteur est bien calculé.

$$u_n = k \cdot \text{sign}(S(x)) \quad (4.12)$$

$$\text{sign } S(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } S > 0 \\ -1 & \text{si } S < 0 \end{cases} \quad (4.13)$$

Sign : la fonction signe.

K : constante positive qui représente le gain de la commande discontinue.

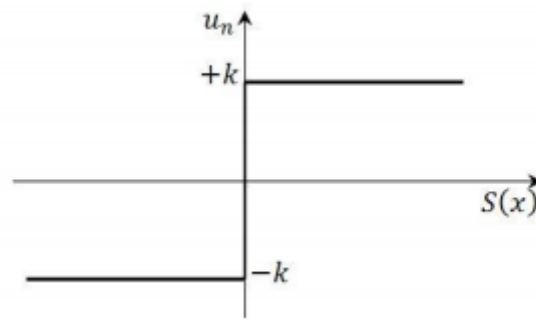


Figure 4. 3: Représentation de la fonction $U_n = k \text{ signe}$

Le choix de ce gain est très influent car, s'il est très petit le temps de réponse sera très long et, s'il est choisi très grand, nous aurons de fortes oscillations au niveau de l'organe de commande. Ces oscillations peuvent exciter les dynamiques négligées (phénomène de Chattering), ou même détériorer l'organe de commande [165].

4.2.5 Le phénomène de réticence

Dans la pratique, un régime glissant idéal n'existe pas étant donné que cela impliquerait que la commande puisse commuter avec une fréquence infinie. De par la présence d'imperfections ou de limites technologiques et physiques, tels que des retards au niveau des commutations ou de petites constantes de temps au niveau des actionneurs, le caractère discontinu de la commande engendre un comportement dynamique particulier au voisinage de la surface qui est communément appelé réticence (chattering). Celui-ci se caractérise par de fortes oscillations autour de la surface, comme il est montré sur la figure 4.4.

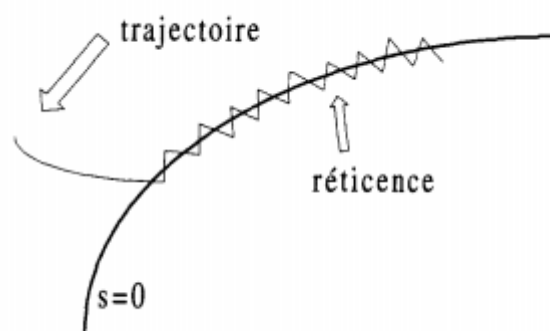


Figure 4. 4: Le phénomène de réticence [165].

Ce phénomène constitue un désavantage non négligeable car, il peut dégrader les performances et même conduire à l'instabilité [165]. La réticence implique également d'importantes oscillations mécaniques au niveau des actionneurs, pouvant être responsable de

leur dégradation rapide. De nombreuses études ont été effectuées pour réduire ou d'éliminer ce phénomène. L'une d'entre elles consiste à remplacer la fonction discontinue par une fonction de saturation [166], qui consiste à déterminer une bande limite autour de la surface de glissement ce qui permet d'assurer un lissage de la commande et le maintien de l'état du système dans cette bande. La fonction de saturation est définie par :

$$Sat(S) = \begin{cases} \frac{S}{\varepsilon} & \text{si } |S| \leq \varepsilon \\ sgn(S) & \text{si } |S| > \varepsilon \end{cases} \quad (4.14)$$

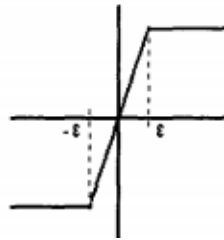


Figure 4. 5: La fonction saturation [166].

D'autres fonctions peuvent être utilisées. A savoir, des commandes de la forme $u = -|S|^\beta sgn(s)$. La commande diminue en amplitude à mesure que l'on s'approche de la surface de glissement (Figure 4.6).

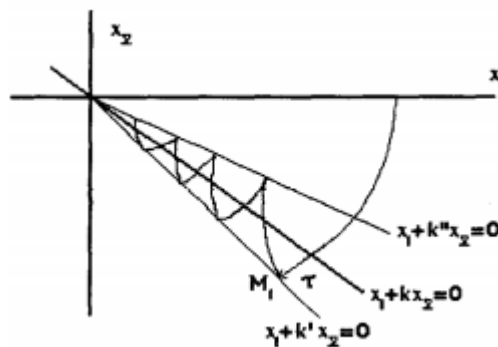


Figure 4. 6: Réticence avec $u = -|S|^\beta sgn(s)$ [166].

Malgré les solutions proposées avec les différentes commandes, rien ne peut être dit à propos du comportement du système à l'intérieur de ce voisinage et sur la précision par rapport à l'objectif fixé, le temps de réponse et la robustesse de la commande. Une autre solution, basée sur la théorie des modes glissants d'ordre supérieur a été proposée. Dans cette approche, le terme discontinu n'apparaît plus directement dans l'expression de la commande

synthétisée mais dans une de ses dérivées supérieures ce qui a permis de réduire le phénomène de chattering.

4.3 Modes glissants d'ordre supérieur

La théorie de la commande par modes glissants d'ordre supérieur est une solution au problème de réticence trouvé dans les modes glissants classiques qui s'est avérée être un inconvénient majeur.

Dans cette approche, le terme discontinu n'apparaît plus directement dans la commande synthétisée mais dans une de ses dérivées supérieures ce qui a le mérite de réduire le chattering tout en gardant les propriétés de convergence en temps fini, la robustesse et d'améliorer la précision asymptotique.

Les modes glissants d'ordre supérieur ont été introduits pour palier au problème de chattering tout en gardant les propriétés de convergence en temps fini et de robustesse des commandes par mode glissant classiques.

4.3.1 Position du problème

On va considérer un système non linéaire avec la dynamique suivante [167]:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, u, t) \\ u = U(x, t) \\ S = S(x, t) \end{cases} \quad (4.15)$$

Ou :

- $x = [x_1, \dots, x_n]^T \in \mathcal{X}$ représente le vecteur état $X \subset \mathbb{R}^n$
- $u \in U \subset \mathbb{R}^n$
- f : est une fonction supposée suffisamment différentiable, mais connue de façon incertaine.
- S : est une variable de glissement choisie pour assurer une convergence en temps fini vers l'ensemble de glissement d'ordre n.

L'ensemble de glissement d'ordre n par rapport à $S(x, t)$ est défini par l'équation 4.16. L'objectif de la commande par mode glissant d'ordre supérieur est de forcer le système à évoluer sur la surface et à maintenir S ainsi que ses $(n - 1)$ premières dérivées successives à zéro:

$$S_n = \{x \in X : S = \dot{S} = \dots = S^{n-1} = 0\} \quad (4.16)$$

n: désigne le degré relatif du système.

Le Degré Relatif (DR) d'un système, est le nombre minimum de fois qu'il faut dériver la sortie, par rapport au temps, pour y faire apparaître l'entrée de commande de manière explicite. Il est calculé en déterminant les dérivées successives de S .

4.3.2 Principe :

Un régime glissant d'ordre n agit sur les $n-1$ premières dérivées successives de la variable de glissement S^{n-1} . On aura ainsi une précision d'ordre n sur la convergence du système [168].

L'un des problèmes majeurs pour l'implantation des algorithmes n -glissant est que le nombre d'informations nécessaires augmente avec l'ordre du régime glissant. Par exemple, si on utilise un algorithme de glissement d'ordre 3 par rapport à S , on aura besoin de la connaissance de \dot{S} , et \ddot{S} .

La bonne solution à ce problème sont les modes glissants d'ordre deux, ce qui le rend l'algorithme le plus utilisé.

Dans la littérature, plusieurs algorithmes mode glissant d'ordre 2 ont été introduits. Parmi ces algorithmes, on note :

- Algorithme du **Twisting** ;
- Algorithme du **Super Twisting** ;
- Algorithme A-u ;
- Algorithme avec une loi de convergence prédéfinie.

Les deux premières variantes du régime glissant de deuxième ordre n'ont besoin que de S comme information d'entrée [169].

4.3.3 Commande par mode glissant d'ordre deux :

Le principal avantage de la commande par modes glissants d'ordre deux est l'annulation du phénomène de chattering. Son objectif est de générer un régime glissant d'ordre deux sur la surface de glissement sélectionnée $S = 0$ et d'obtenir en temps fini $S = \dot{S} = 0$.

La Figure 4.7 fait apparaître la trajectoire de convergence du système vers la surface S .

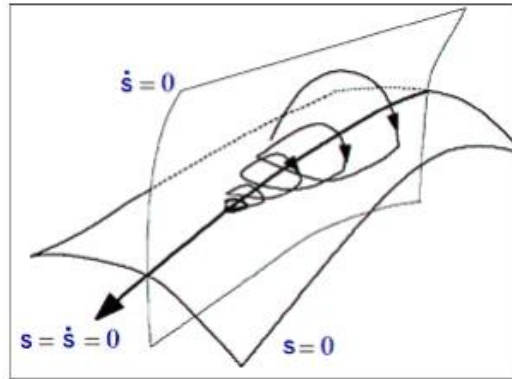


Figure 4. 7: Trajectoire du mode glissant d'ordre 2 [169].

Pour l'application d'une loi de commande par modes glissants d'ordre 2, le degré relatif du système par rapport à la surface de glissement doit être au plus égal à 2.

Afin de détailler les algorithmes en régime glissant du second ordre, les fonctions f et S de l'expression (4.15) sont les seules informations disponible à l'instant t sont, la commande $u(t)$, la surface $S(x, t)$ et le signe de la dérivée par rapport au temps de S .

La dérivée de S :

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} S(x, t) = \frac{\partial}{\partial t} S(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} S(x, t) \frac{dx}{dt} \\ \dot{S} = \frac{\partial}{\partial t} S(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} S(x, t) f(x, u, t) \end{cases} \quad (4.17)$$

La dérivée seconde de S :

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} \dot{S}(x, u, t) = \frac{\partial}{\partial t} \dot{S}(x, u, t) + \frac{\partial}{\partial x} \dot{S}(x, u, t) \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial u} \dot{S}(x, u, t) \frac{du}{dt} \\ \ddot{S} = \frac{\partial}{\partial t} \dot{S}(x, u, t) + \frac{\partial}{\partial x} \dot{S}(x, u, t) f(x, u, t) + \frac{\partial}{\partial u} \dot{S}(x, u, t) \dot{u} \end{cases} \quad (4.18)$$

On pose :

$$\begin{cases} \psi(x, u, t) = \frac{\partial}{\partial t} \dot{S}(x, u, t) + \frac{\partial}{\partial x} \dot{S}(x, u, t) f(x, u, t) \\ \zeta(x, u, t) = \frac{\partial}{\partial u} \dot{S}(x, u, t) \end{cases} \quad (4.19)$$

4.3.4 Algorithme de Twisting :

Cet algorithme a été défini comme le premier contrôleur par mode glissant d'ordre supérieur. Cet algorithme twiste autour de l'origine du plan de glissement d'ordre deux est appelé Twisting en raison de sa convergence en temps fini vers l'origine du plan de phase (S, \dot{S}) avec un nombre infini de rotation (Figure 4.8). Son principe de fonctionnement est la

commutation de l'amplitude de la commande entre deux valeurs, V_m et V_M de telle façon que l'abscisse et l'ordonnée soient croisées de plus en plus vers l'origine.

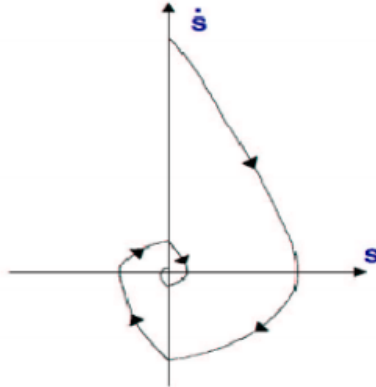


Figure 4. 8 : Convergence en temps fini de l'algorithme Twisting [169].

Nous allons reprendre le système $y_1 = S$ et $y_2 = \dot{S}$. Maintenant le problème de la commande est de stabiliser en temps fini le système du deuxième ordre suivant :

$$\begin{cases} y_1 = y_2 \\ \dot{y}_2 = \psi(x, u, t) + \zeta(x, u, t)\dot{u} \end{cases} \quad (4.20)$$

Où

- $\psi(x, u, t)$ et $\zeta(x, u, t)$ sont des fonctions mal connues mais bornées.
- $\phi > 0, |\psi| \leq \phi, 0 < \Gamma_m \leq \zeta \leq \Gamma_M$.

L'algorithme de Twisting pour un degré relatif 1 est défini par la loi de commande suivante :

$$\dot{u} = \begin{cases} -u & \text{si } |u| > 1 \\ -V_m \operatorname{sgn}(S) & \text{si } S\dot{S} \leq 0, \quad |u| \leq 1 \\ -V_M \operatorname{sgn}(S) & \text{si } S\dot{S} > 0, \quad |u| \leq 1 \end{cases} \quad (4.21)$$

Où $|u|$ est une valeur bornée de commande, donné pour $|u| \leq 1$

L'équation de commande pour un degré relatif 2 est :

$$u = \begin{cases} -V_m \operatorname{sgn}(S) & \text{si } S\dot{S} \leq 0, \\ -V_M \operatorname{sgn}(S) & \text{si } S\dot{S} > 0, \end{cases} \quad (4.22)$$

Avec les conditions suffisantes assurant la convergence en temps fini sur la variété S sont

$$\left\{ \begin{array}{l} V_M > V_m \\ V_m > \frac{4\Gamma_M}{S_0} \\ V_m > \frac{\emptyset}{\Gamma_m} \\ \Gamma_m V_m - \emptyset > \Gamma_M V_m + \emptyset \end{array} \right. \quad (4.23)$$

Si dans la pratique la dérivée de la surface S n'est pas mesurable, son signe peut être estimé par le signe de la dérivée de la surface s dans un intervalle de temps Δ_t . Le $\text{sgn}(\dot{S}(t))$ est calculé par l'expression $\text{sgn}(\dot{S}(t) - S(t - \Delta_t))$.

4.3.5 Algorithme de Super Twisting :

La convergence de cet algorithme est régie aussi par les rotations autour de l'origine du diagramme de phase. La loi de commande Super Twisting $u(t)$, est formée de deux parties. La première est définie par sa dérivée par rapport au temps (u_1) tandis que la deuxième est donnée par la fonction continue de la variable de glissement (u_2) :

$$u = u_1(t) + u_2(t) \quad (4.24)$$

$$\dot{u}_1 = \begin{cases} -u & \text{si } |u| > 1 \\ -W \text{sgn}(S) & \text{si } |u| \leq 1 \end{cases} \quad (4.25)$$

$$u_2 = \begin{cases} -\lambda_1 |S_0|^{\rho_1} \text{sgn}(S) & \text{si } |S| > S_0 \\ -\lambda_1 |S|^{\rho_1} \text{sgn}(S) & \text{si } |S| \leq S_0 \end{cases} \quad (4.26)$$

Les conditions suffisantes de convergence en temps fini sont :

$$\left\{ \begin{array}{l} 0 < \rho_1 \leq 0.5 \\ W > \frac{\emptyset}{\Gamma_m} \\ \lambda_1^2 \geq \frac{4\emptyset\Gamma_M(W+\emptyset)}{\Gamma_m^2\Gamma_M(W-\emptyset)} \end{array} \right. \quad (4.27)$$

Ce contrôleur peut être simplifié si le système de contrôle est linéairement dépendant de la commande, ainsi la loi de commande est donnée par :

$$\left\{ \begin{array}{l} u = -\lambda |S|^{1/2} \text{sgn}(S) + u_1 \\ \dot{u}_1 = -W \text{sgn}(S) \end{array} \right. \quad (4.28)$$

A partir de l'expression de la commande de l'algorithme du Twisting et du Super Twisting, une première différence majeure est à signaler. En effet, l'algorithme du Twisting

est un algorithme dans lequel la connaissance de la dérivée de la fonction de glissement est nécessaire à la synthèse de la commande ce qui n'est pas le cas pour l'algorithme du Super Twisting qui ne nécessite que la connaissance de cette même fonction.

Cette différence est l'argument majeur pour la synthèse d'un algorithme de différentiation d'ordre 1, pour l'estimation de la dérivée d'un signal mesuré, à partir de l'algorithme de commande Super Twisting.

4.4 Architecture de la commande du pancréas artificiel

La figure 4.9 montre le schéma de principe d'un système de contrôle en boucle fermée de patients diabétiques utilisant des pompes à insuline, avec le placement de la commande de mode glissant.

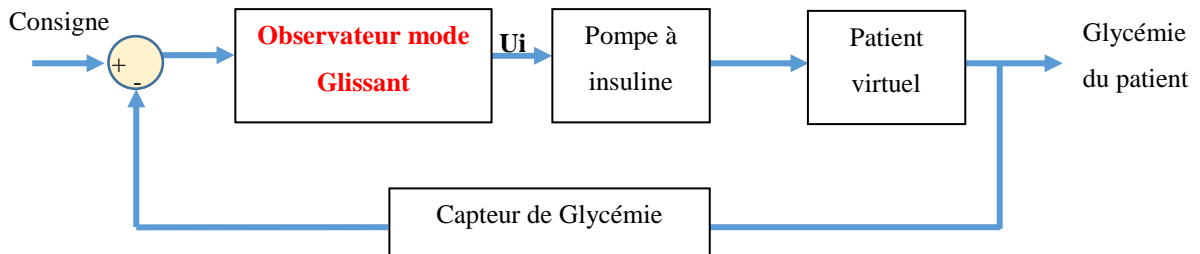


Figure 4. 9: Schéma bloc de la commande mode glissant

Soit le système proposé par le modèle de Bergman :

$$\begin{cases} \dot{G} = -P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g \\ \dot{X} = -P_2 X + P_3 I - P_3 I_B \\ \dot{I} = -NI + \frac{1}{V_I} U_i \end{cases} \quad (4.29)$$

Afin de valider la commande proposée; Le logiciel MATLAB est utilisé pour les différentes simulations en boucle fermée.

4.4.1 Commande par mode glissant d'ordre 1

Stabiliser la glycémie du patient diabétique au niveau de la glycémie basale G_B est un problème que tout type de commande essaye de l'achever ainsi, l'erreur de suivi est définie comme la différence entre la glycémie mesurée et sa valeur basale dans le sang du patient diabétique.

Compte tenu du système dynamique introduit dans l'équation (4.29), la commande $U_i(t)$ doit être conçue d'une manière que l'erreur e tend vers zéro, surtout en présence des

incertitudes, des variations de paramètres et des perturbations exogènes (repas, activité physique).

4.4.1.1 Choix de la surface :

- **Surface 1 : $S1 = e = \hat{G} - G$**

Tout d'abord, on doit définir le degré relatif du système. Le degré relatif serait défini avec le nombre de dérivées successives jusqu'à ce que la commande apparaisse dans l'équation. En utilisant l'équation (4.29), la fonction de contrôle apparaît dans les équations après la troisième dérivée, à savoir:

Première dérivée :

- $\dot{e} = \dot{\hat{G}} - \dot{G}$

Deuxième dérivée:

- $\ddot{e} = \ddot{\hat{G}} - (P_1^2 + P_3 I_B)G + (P_1 G_B + U_g)X - (2P_1 + P_2)XG + P_3 IG - X^2 G + P_1^2 G_B + P_1 U_g$

Troisième dérivée:

- $\dddot{e} = \dddot{\hat{G}} - (P_1^2 + P_3 I_B)(-P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g) + (P_1 G_B + U_g)(-P_2 X + P_3 I - P_3 I_B) - (2P_1 + P_2)((-P_2 X + P_3 I - P_3 I_B)G + X(-P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g)) + P_3 \left((-NI + \frac{1}{V} U_i)G + I(-P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g) \right) - (2X(-P_2 X + P_3 I - P_3 I_B)G + X^2(-P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g))$

$$\ddot{e} = 0 \quad \hat{G} = 0$$

$$U_i = [(-P_1^3 - 3P_1 P_3 I_B - P_2 P_3 I_B) + X(-3P_1^2 - P_2^2 - 3P_3 I_B - 3P_1 P_2) + I(3P_1 P_3 + P_2 P_3 + P_3 N) + (3P_3 IX) + X^2(-3P_1 - 3P_2) - X^3] \frac{V}{P_3} + [(P_1^2 + 2P_3 I_B) + 2X(P_2 + P_1) - 2P_3 I] + X^2 [(P_1 G_B + U_g) \frac{V}{P_3} \frac{1}{G}]$$

Puisque $p_3 \neq 0$; $G \neq 0$; le système (4.29) a un degré relatif $r=3$. Cela nous permet de concevoir la commande pour le système de l'équation (4.29).

4.4.1.2 Résultats de simulation

Dans le but de tenir en compte les repas réels des patients, la figure 4.10 présente l'apport en glucides d'une journée proposée en fonction de trois repas différents (petit-déjeuner, déjeuner et dîner). Chez les patients atteints de diabète de type1, la régulation physiologique de la glycémie n'est pas fonctionnelle, car les repas exogènes pris par le patient agissent comme une perturbation externe qui peut être approximée par l'équation de Fisher:

$$U_g = A \exp(-Bt), B > 0.$$

Le contrôleur doit être conçu de manière à résister aux perturbations liées aux repas.

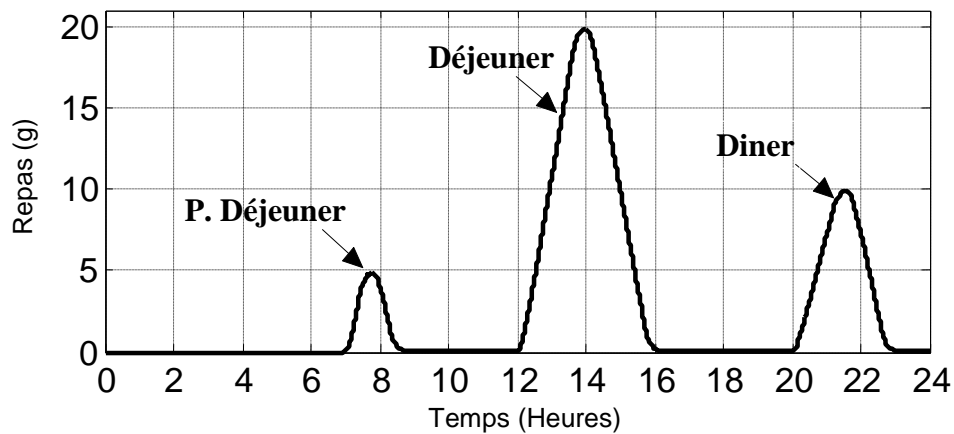


Figure 4. 10 : Profil de la perturbation du repas utilisée en simulations.

Pour les simulations, le contrôleur calcule la dose en insuline pour maintenir la glycémie au niveau de la glycémie basale G_B (120 mg / dL).

- **Résultats de Simulation avec surface S1**

D'après la figure 4.11, on peut conclure que le contrôleur est capable de maintenir la concentration de glucose dans la gamme acceptable de glycémie dans les limites de 80-160 mg/dL et qu'aucun événement hypoglycémique ou hyperglycémique grave n'a été observé. Une instabilité de la valeur de la glycémie autour de la valeur de référence (120mg/dl) est constatée.

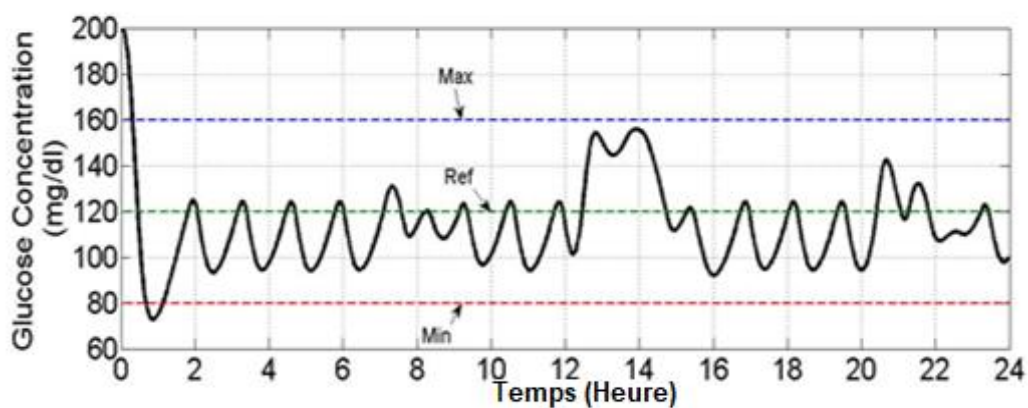


Figure 4. 11 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de la glycémie avec surface S1.

Sur les figures 4.12 et 4.13 qui représentent le profil de l'insuline plasmatique et de l'insuline interstitielle lors de la commande, nous remarquons des variations de l'insulinémie même en absence de perturbations exogènes (repas). Le contrôleur basé sur le mode glissant

d'ordre 1 avec la surface choisie, montre des insuffisances dans la commande qui peuvent être délétères pour les patients diabétiques.

Pour améliorer la commande, nous avons changé la surface de glissement S1 par une autre surface $S2 = e + \lambda \dot{e}$.

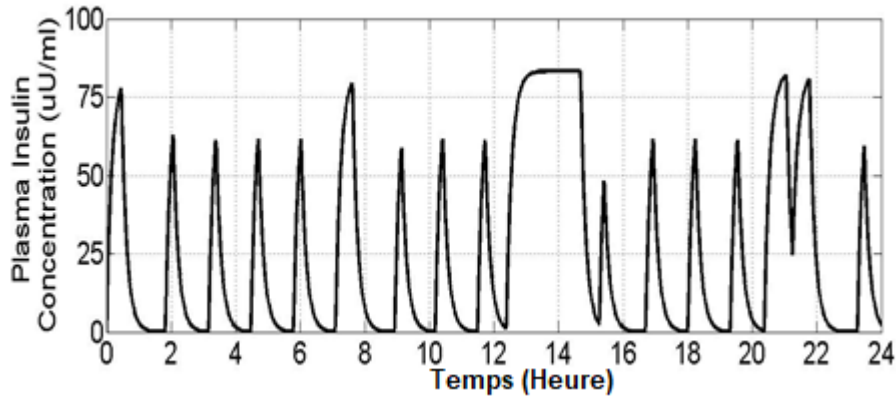


Figure 4. 12 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de l'insuline plasmatique avec surface S1.

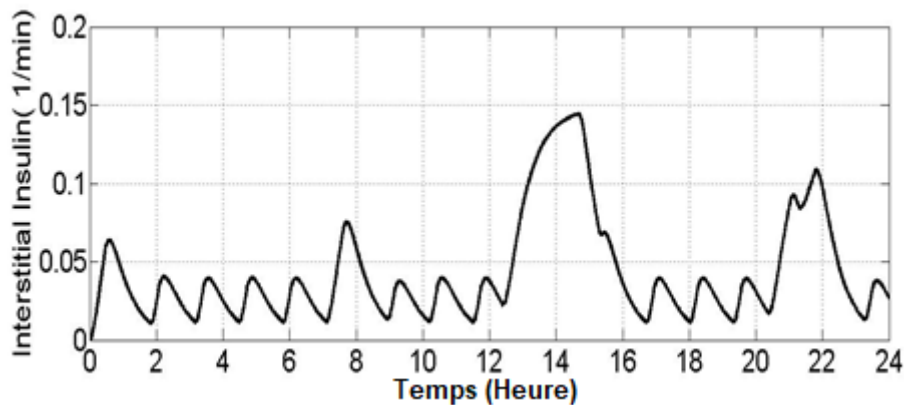


Figure 4. 13 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de l'insuline interstitielle avec surface S1.

- **Surface 2:** $S2 = e + \lambda \dot{e}$

On va suivre les mêmes étapes que pour la surface S1, la commande apparaît au niveau de la troisième dérivée comme montré sur l'équation :

$$\dot{S} = \dot{e} + \lambda \ddot{e} \quad / \quad e = \hat{G} - G$$

$$\ddot{e} = 0 \quad \hat{G} = 0$$

On trouve:

$$\begin{aligned}
U_i = & [\lambda(P_1(-P_3I_B) - P_1^3) + P_1^2 - (-2\lambda P_1 - \lambda P_2 + 1)(-P_3I_B) \\
& + [\lambda(3(-P_3I_B) - P_1^2) + P_1 + P_2(-2\lambda P_1 - \lambda P_2 + 1)]X \\
& + [P_3(\lambda(n + P_1) - (-2\lambda P_1 - \lambda P_2 + 1))]I + 3\lambda P_3XI + -\lambda(P_1 + 2P_2)X^2 \\
& + (-\lambda)X^3] \cdot \frac{V_i}{\lambda P_3} \\
& + \left[\left(P_1 - \left(2\lambda(-P_3I_B + (\lambda P_1^2)) \right) \right) + \lambda P_2 X - 2\lambda P_3 I + \lambda X^2 \right] (U_g \\
& - P_1 G_B) + (-2\lambda P_1 - \lambda P_2 + 1)(-P_3I_B)X - P_3(-2\lambda P_1 - \lambda P_2 + 1)XI \\
& + P_2(-2\lambda P_1 - \lambda P_2 + 1)X^2 \Big] \frac{V_i}{\lambda P_3 G}
\end{aligned}$$

- *Résultats de Simulation avec surface S2*

La surface de glissement S2 donne de meilleurs résultats que S1, en particulier pour le maintien de la glycémie aux alentours de la référence, comme le montre la figure 4.14. Malheureusement, le phénomène de chattering est toujours significatif (figures 4.14, 4.15, 4.16).

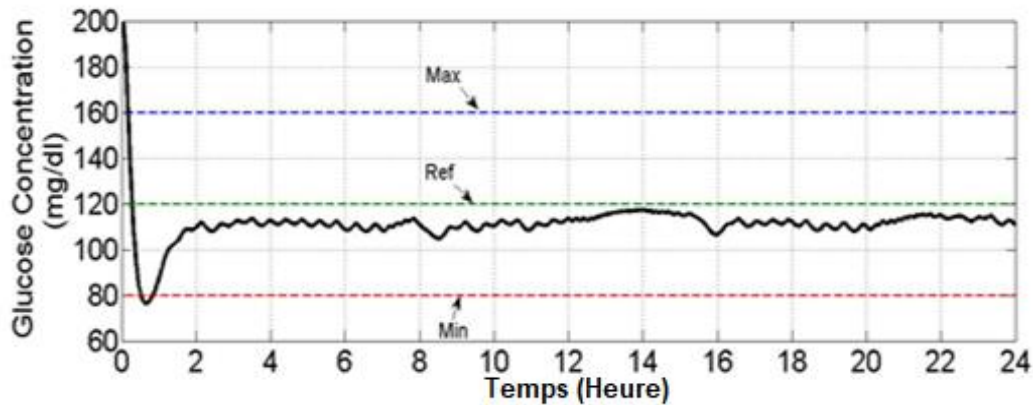


Figure 4. 14 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de la glycémie avec surface S2.

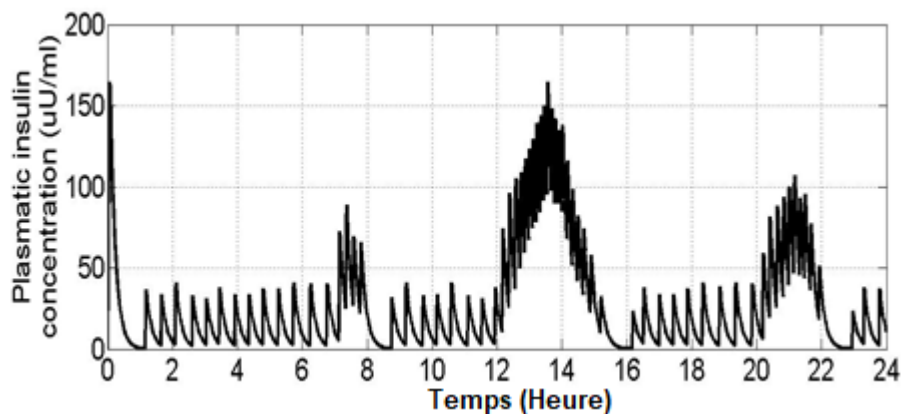


Figure 4. 15 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de l'insuline plasmatique avec surface S2.

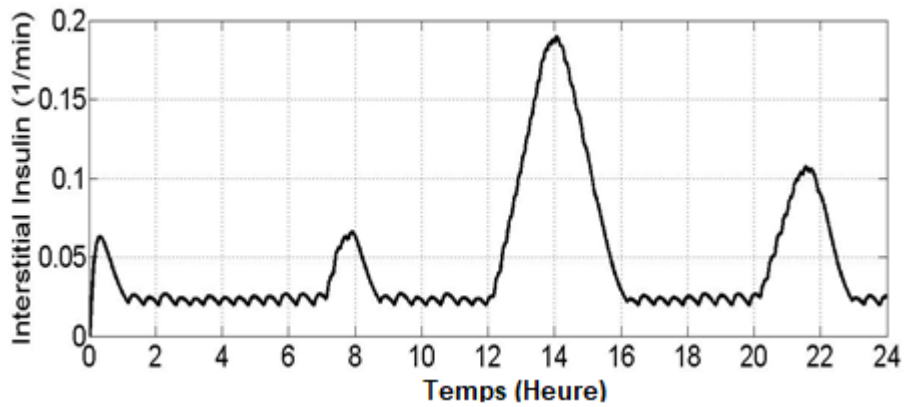


Figure 4. 16 : Mode glissant d'ordre 1. Profil de l'insuline interstitielle avec surface S2.

Pour faire face au phénomène de chattering, nous avons proposé l'approche du mode glissant d'ordre supérieur (HOSMC) afin d'améliorer les résultats.

Conclusion 1 :

Les tests de simulation avec la commande en mode glissant d'ordre 1 avec les deux surfaces proposées (S1 et S2) ont montré que le SMC classique a quelques problèmes intrinsèques tels qu'un contrôle discontinu qui donne souvent des chattering. Ce phénomène est une oscillation haute fréquence du signal de commande lorsque les trajectoires restent autour de la surface de glissement. L'apparition de chattering peut physiquement détruire l'actionneur et / ou dégrader la performance du système.

4.4.1.3 Application de la commande mode glissant d'ordre supérieur :

Dans la suite, on va s'intéresser aux algorithmes de commande par modes glissants d'ordre 2 et spécifiquement l'algorithme de super twisting. La figure 4.17 montre le schéma de principe du système global, y compris le contrôleur proposé. Pour une meilleure performance, le temps d'échantillonnage du capteur de la glycémie doit être le plus petit possible.

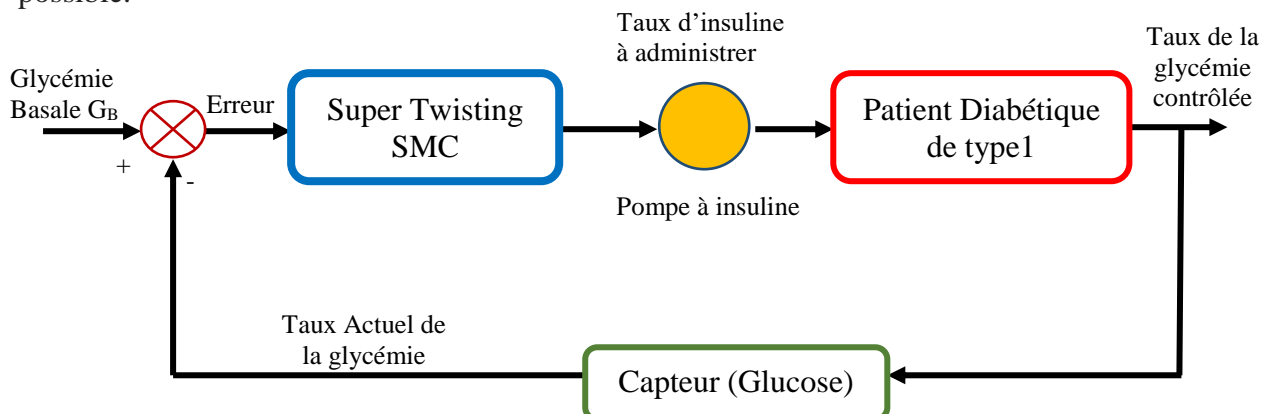


Figure 4. 17 : Schéma bloc de la commande en boucle fermée avec le contrôleur Super twisting.

Considérons un système dont la dynamique est donnée par :

$$\begin{cases} \dot{X} = f(x, t) + g(x, t) \cdot u(t) \\ S = S(x, t) \end{cases} \quad (4.30)$$

- $x \in \mathbb{R}^n$: variables de l'état du système,
- u la commande,
- f, g : sont des champs de vecteurs suffisamment lisses,
- $S = S(x, t) \in \mathbb{R}$ est la fonction de sortie, appelée variable glissante.

En dérivant S par rapport au temps, nous avons:

$$\dot{S} = \psi(x, t) + \zeta(x, t) \cdot \dot{u} \quad (4.31)$$

$$\begin{aligned} \psi(x, t) &= \frac{\partial}{\partial t} S(x, u, t) + \frac{\partial}{\partial x} S(x, u, t) f(x, u, t) \\ \zeta(x, t) &= \frac{\partial}{\partial u} S(x, u, t) \end{aligned}$$

La commande u est une fonction bornée $|u| \leq U_{imax}$

En supposant $\alpha_1(x, t)$ et $\beta_1(x, t)$ sont des fonctions bornées. La dynamique de l'équation (4.30) est supposée satisfaire aux conditions limites suivantes :

$$\begin{cases} 0 < |\psi(t, S, \dot{S})| \leq \beta_0 \\ 0 < |\zeta(t, S, \dot{S})| \leq K_M \end{cases} \quad (4.32)$$

Où K_M et β_0 sont des constantes positives.

Les contraintes (4.32) sont bien vérifiées, car les diabétiques de type 1 sont exposés à deux types de complications métaboliques aiguës, l'acidocétose et l'hypoglycémie. Il y a des limites pour la concentration de glucose dans le sang et la sécrétion d'insuline par le pancréas.

- Si les niveaux de glucose dans le sang restent trop élevés ($> 250\text{mg} / \text{dl}$), causés par de très faibles niveaux d'insuline efficace et d'une autre partie par une augmentation des taux hormonaux contre-régulateurs, le corps ne soutiendra pas et causera l'acidocétose diabétique ou état de coma hyperosmolaire.
- Si la glycémie est inférieure ou égale à $60 \text{ mg} / \text{dl}$, des symptômes cliniques apparaissent et l'hypoglycémie peut causer plusieurs dommages.

L'algorithme de super-twisting est défini par la loi de contrôle suivante :

$$u = u_1 + u_2 \quad (4.33)$$

$$\begin{cases} \dot{u}_1 = -\alpha_1 \text{sign}(s) \\ u_2 = -\alpha_2 |s|^\rho \text{sign}(s) \end{cases} \quad (4.37)$$

$$\alpha_1 > 0; \alpha_2 > 0 \text{ et } 0 < \rho \leq 0.5$$

L'utilisation du mode glissant du second ordre garantit la convergence à $S = \{x: S = \dot{S} = 0\}$.

• Résultats de simulation :

La figure 4.18 illustre la concentration en glucose plasmatique après l'introduction de différentes concentrations en hydrates de carbone correspondant aux trois repas. Les résultats de la simulation sur la figure 4.18 montrent une excellente précision du système de commande en comparaison avec le SMC classique (figures 4.11 et 4.14). La figure 4.18 montre les performances du contrôleur HOSMC en présence d'hyperglycémie et de perturbation.

Initialement, la glycémie est de l'ordre de 200 mg / dL, dépassant l'intervalle de la glycémie désirée. Cette dernière est réduite à la valeur de la glycémie de référence dans un temps très satisfaisant. Il est clair dans la figure ci-dessous qu'il n'existe aucun risque d'hypoglycémie.

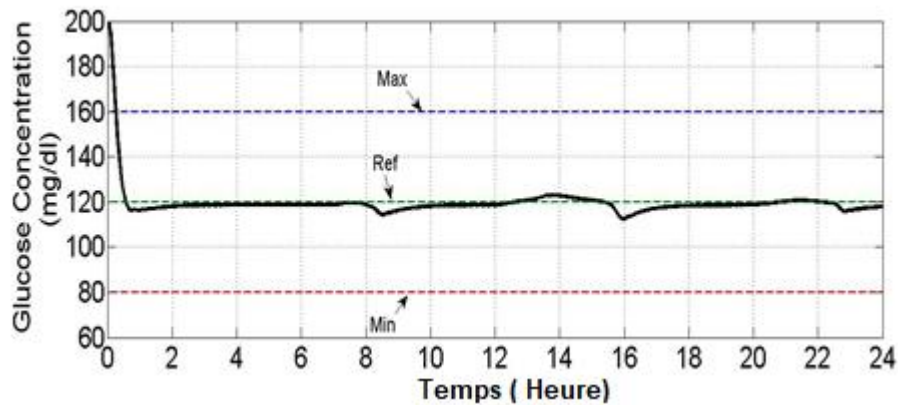


Figure 4. 18 : Variation de la glycémie avec la commande HOSMC.

Les figures 4.19 et 4.20 montrent le profil d'insuline plasmatique et interstitiel d'un patient diabétique en présence de perturbation de repas. Le profil d'insuline du patient utilisant HOSMC est assez lisse et contrôlé, en suivant la valeur basale en comparaison avec les figures 4.12, 4.13 et les figures 4.15, 4.16. En d'autres termes, l'utilisation de HOSMC réduit de manière significative l'effet du phénomène de chattering. Par conséquent, HOSMC a deux

caractéristiques importantes en améliorant la précision et en fournissant un contrôle continu. Cela confirme l'efficacité et la stabilité du système de contrôle proposé.

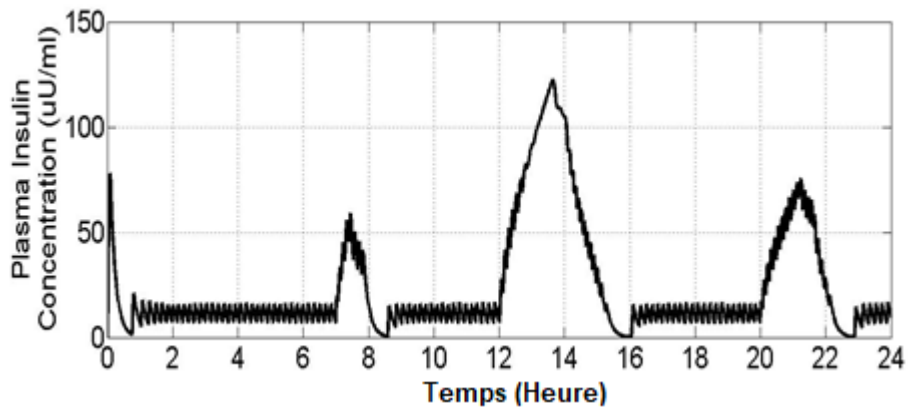


Figure 4. 19 : Variation de l'insuline plasmatique avec la commande HOSMC.

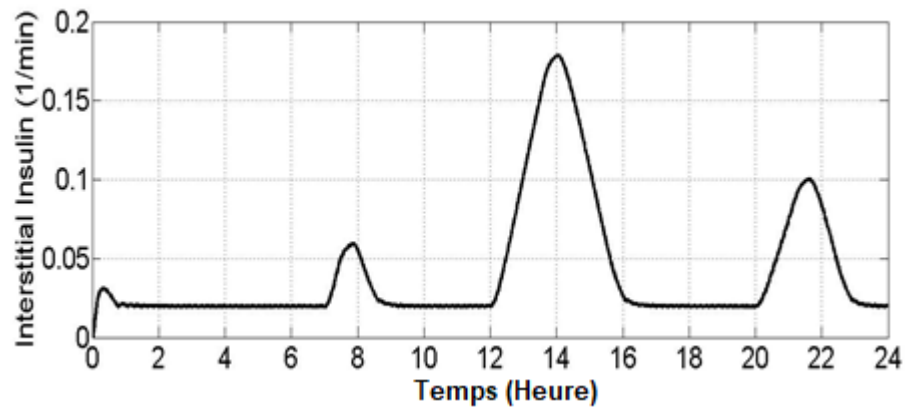


Figure 4. 20 : Variation de l'insuline interstitielle avec la commande HOSMC.

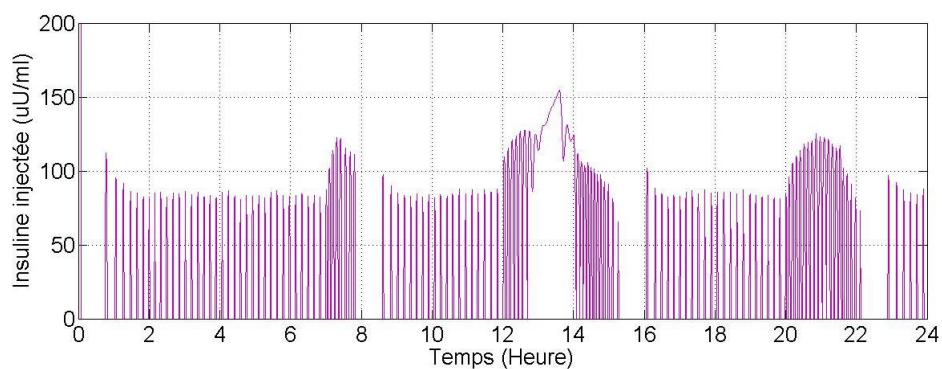


Figure 4. 21 : Insuline délivrée par la commande HOSMC.

4.5 Conclusion

Le contrôle fiable de la concentration de glucose dans le sang chez les patients diabétiques de type 1 est un domaine de recherche actif depuis de nombreuses décennies. La conception d'un contrôleur robuste pour les pompes à insuline automatiques a été envisagée dans ce document de recherche.

Les problèmes concernant les contrôleurs précédents (PID) surtout le risque d'hypoglycémie et la robustesse ont été discutés dans le chapitre 3.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés au problème de la commande par modes glissants classiques et d'ordre supérieur, et même de comparer les performances des deux commandes. Notre première démarche a été d'en donner les fondements théoriques. Nous avons exposé leurs notions essentielles telles que l'attractivité des surfaces, la commande équivalente, la dynamique en régime de glissement ou encore la réticence. Cette approche peut constituer une base non négligeable dans la commande des systèmes de régulation Glucose- Insuline.

D'autre part, on a constaté que les modes glissants d'ordre supérieur étaient en étroite relation avec le degré relatif du système considéré, notamment en ce qui concerne les problèmes de convergence en temps fini sur la surface choisie ou la réduction du phénomène de réticence.

Le contrôleur proposé a également été soumis à des perturbations de repas pour valider la propriété de robustesse.

Les résultats ont démontré la haute précision et la stabilité de la glycémie d'un patient diabétique au niveau basal et après l'introduction d'une perturbation du repas ; dans le contrôle de mode glissant d'ordre supérieur (HOSMC) par rapport au mode glissant d'ordre 1 (FOSMC). Les simulations ont confirmé que l'algorithme de super-twisting est un contrôleur robuste qui n'est pas affecté par des perturbations internes et externes. Dans le chapitre 5, on va étudier une autre conception de commande (commande prédictive MPC).



Chapitre 5

Contrôle de la glycémie par commande prédictive **05** pour les patients diabétiques type1

5 Introduction- Etat de l'art

Le but principal de la commande de systèmes est de pouvoir répondre aux objectifs définis par le cahier des charges. La commande prédictive est une technique de commande avancée du domaine de l'automatique. Depuis plusieurs dizaines d'années, la stratégie de commande prédictive est devenue une méthode de plus en plus utilisée dans plusieurs domaines d'application. Nommée aussi commande à horizon glissant et se base sur la notion de prédiction et d'anticipation du comportement de la dynamique des systèmes.

Les algorithmes de contrôle dans la régulation de la glycémie chez les T1DM doivent être capables de gérer la variabilité intra et inter individuelles. En outre, le contrôleur doit administrer l'insuline d'une manière sûre pour minimiser le risque d'hypoglycémie. En raison de la non linéarité de l'interaction glucose insuline, le risque d'épisodes hypoglycémiques résultant d'une trop grande quantité d'insuline est particulièrement important.

Dans le domaine de la diabétologie, le MPC est un module mathématique dérivé des nombreux modules de glucorégulation [193] permettant d'ajuster l'insuline basale. Le principal avantage de cette stratégie est de prédire l'évolution de la glycémie et, par conséquent, de pouvoir agir à temps en évitant les événements d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Le système est basé sur l'utilisation de la différence entre la mesure du glucose à un instant donné et sa valeur de référence, cette différence étant due à l'apparition ou à la disparition du glucose. Un autre avantage est de pouvoir prendre en considération la

présence de contraintes sur les entrées (repas, activités physique). Le système calcule une première valeur optimale de délivrance de l'insuline. L'opération est répétée après un intervalle de temps.

Plusieurs publications récentes fournissent une bonne introduction aux questions théoriques et pratiques associées à la technologie MPC par exemple : les livres de Maciejowski (2002)[193], Rossiter (2003)[217], Camacho et Bordons (2004)[214] et les publications de Morari et H. Lee (1999)[218].

Concernant le Pancréas Artificiel, Parker et al (1999)[219] utilisent un contrôle prédictif linéaire, le plus simple de cette classe, basé sur un modèle du système qui incorpore un estimateur d'état identifié par la réponse d'étape (the step response).

Hovorka et al. (2004)[202] ont proposé un régulateur qui utilise un modèle non linéaire et variant dans le temps pour la prédiction, dont les paramètres sont ajustés dans le temps en utilisant une estimation bayésienne. Une série d'études cliniques ont été menées en utilisant un algorithme adaptatif basé sur MPC tel que décrit dans Bequette (2005)[203] pour évaluer principalement les performances en boucle fermée pendant la nuit.

Dans Hovorka et al. (2010)[204] une étude en boucle fermée pendant la nuit est décrite, qui a conclu que la stratégie de MPC appliquée peut réduire le temps passé dans l'hypoglycémie par rapport à la thérapie en boucle ouverte standard.

Magni et al. (2007)[194,195,196] ont évalué un MPC non contraignant avec le modèle prédictif interne étant un espace d'état réduit linéarisé de (Dalla Man, Rizza et Cobelli, 2006). Trois études cliniques ont été basées sur cette conception de contrôle MPC. La première étude a été réalisée entre 2008-2009 (n = 20 adultes, longueur = 14.5h). L'étude a abouti à une réduction des événements hypoglycémiques en boucle fermée par rapport à la boucle ouverte et un meilleur maintien de la glycémie dans la plage cible. La deuxième étude clinique a évalué un pancréas artificiel totalement intégré (Breton et al, 2012) [197,199], (n = 11 adolescents et 27 adultes, longueur = 22h). Cet essai comprenait l'essai de deux conceptions modulaires de contrôle en boucle fermée, le contrôle standard et le contrôle amélioré de la gamme. Les deux conceptions sont basées sur la combinaison d'un module de correction de distance (RCM : Range Correction Module) et d'un module de supervision de sécurité (SSM : safety supervision module). Le RCM implique un algorithme MPC linéaire tel que décrit dans Magni et al [194,195, 196] qui calcule la perfusion d'insuline de correction d'un profil nominal prédéterminé en boucle ouverte. Le SSM vise à prévenir l'hypoglycémie. L'étude clinique a abouti à un contrôle de la glycémie atteignant une normoglycémie proche de 97%.

Enfin, une étude clinique Kovatchev et al, (2013) [198, 199, 200] a été menée à l'aide d'un contrôle modulaire intégré, pour évaluer les performances du pancréas artificiel intégré

en ambulatoire. Le système se compose d'un module de sécurité continu, d'un module de contrôle et d'un module d'interface. Le module de sécurité est similaire à celui considéré dans l'étude de Breton et al, (2012) [197 ; 199], tandis que le module de contrôle utilise les mêmes principes de module de correction de distance de Magni [194], mais la conception de contrôle est individualisée en termes de fonction de coût individuel. Les résultats n'ont indiqué aucune différence significative de la performance du contrôle entre les patients hospitalisés et les patients externes.

Dans Soru et al (2012) [205], un modèle dérivé de la linéarisation du modèle original de Dalla Man a été utilisé. Deux approches MPC ont été conçues pour individualiser le système en boucle fermée. La première implique l'ajustement de la fonction de coût et la seconde la dérivation de modèles individuels approximatifs de l'identification du système et l'optimisation de la fonction de coût des expériences réelles. Un algorithme MPC adaptatif incluant une fonction IOB utilisant un modèle interne ARMAX a été cliniquement évalué ($n = 3$, longueur (h) = 32 ou 60h). L'étude a indiqué que 62% des observations ont été effectuées dans la plage quasi normoglycémique.

Une approche de contrôle basée sur la zone-MPC a été cliniquement évaluée par Harvey (2014) [206]. L'étude (durée = 24h) impliquait des repas et des exercices non annoncés ainsi qu'une période d'une nuit, ce qui a entraîné une moyenne de 80% du temps d'essai près de la normoglycémie.

Bien que la théorie du MPC appliquée à la régulation du glucose ait réduit la survenue d'épisodes hypoglycémiques dans la plupart des études cliniques, le défi demeure lorsque le patient est examiné dans des conditions de vie réelle indépendant du contrôle médical, soumis à des perturbations non annoncées comme un repas ou un stress. Ceci implique le risque d'hyperglycémie prandiale directe entraînant une action insulinique agressive et un risque possible d'hypoglycémie postprandiale. Un autre problème important est la forte variabilité intra et inter patient qui domine le système.

Si la plupart des procédés ont un comportement dynamique non linéaire, beaucoup de lois de commande prédictive appliquées sont de type linéaire et les équations du modèle sont linéarisées autour d'un point de fonctionnement.

Nous avons estimé qu'il est nécessaire dans ce chapitre de présenter la commande prédictive en donnant un bref historique sur l'essor de cette approche, de résumer ses principes de base, et enfin de définir les éléments et les points clés de sa mise en œuvre.

5.1 Bref historique

La commande prédictive est une méthode relativement récente, qui n'a connu un réel essor que depuis le milieu des années 80, grâce aux travaux de D.W Clarke et de son équipe à Oxford. Elle fait partie des méthodes de commande utilisables comme commande adaptative [207].

L'initiateur de la théorie était Zadeh et Whalen au début de 1962. Puis Propoy, fut l'un des premiers à proposer explicitement une forme de commande prédictive. La fin de la décennie 70 a été marquée par un intérêt pour le MPC et surtout dans ses développements industriels. En Europe, on peut citer les travaux de Richalet et al. (1976), (1978) [208] sous le nom Identification et Commande (IDCOM). Aux Etats-Unis, Cutler et Ramaker (1980), ont développé ce qui sera connu, plus tard, comme DMC "Dynamic Matrix Control". Un modèle dynamique du processus est utilisé dans les deux contributions (la réponse impulsionnelle dans la première et la réponse indiciale dans la seconde) en vue de quantifier l'effet des actions de commande sur la sortie, les commandes sont calculées pour minimiser l'erreur prédite sous restrictions d'exécution (fonction objectif). L'optimisation est répétée à chaque période d'échantillonnage, s'appuyant aussi sur les données mesurées sur le processus.

La deuxième génération qui apparaît au début des années 1980 permet en plus la prise en compte de contraintes sur les entrées et les sorties en posant un problème quadratique (Quadratic Dynamic Matrix Control). Enfin, la génération actuelle (SMOC, IDCOM-M, PCT, RPMC) permet de distinguer divers degrés de contraintes, permet de prendre en compte certains problèmes d'infaisabilité, utilise l'estimation d'état et permet de résoudre pour des systèmes stables ou instables en boucle ouverte divers objectifs de commande.

C'est en 1985 que D.W Clarke et al. présente la première version de la commande prédictive généralisée (GPC).

L'élaboration de la loi de commande s'apparente fortement au comportement naturel d'un conducteur au volant de sa voiture, il est important pour lui d'analyser l'état de la route sur un horizon assez lointain afin de déterminer la stratégie de conduite à adopter. Prédire le comportement futur, relève donc d'un concept intuitif et naturel, de sorte que la commande prédictive est en fait présente dans bon nombre d'activités humaines quotidiennes comme par exemple : marcher, jouer (jeux d'échecs), conduire, travailler...

L'idée de cette méthode provient du fait que pour une consigne connue ou précalculée (au moins sur un certain horizon), il est ainsi possible d'exploiter pleinement les informations de trajectoires prédéfinies situées dans le futur, puisque le but de la stratégie prédictive est de faire coïncider la sortie du processus avec cette consigne dans le futur, sur un horizon fini.

C'est pourquoi cette méthode apparaît tout indiquée dans les problèmes de poursuite et plus spécialement de suivi de trajectoire.

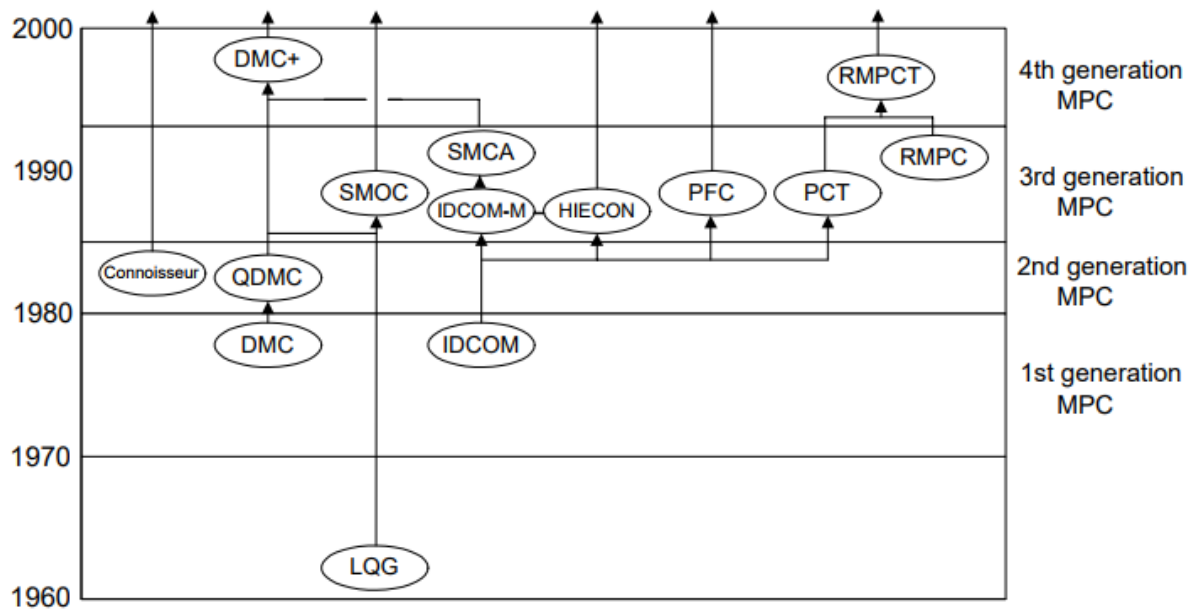


Figure 5. 1: Généalogie approximative des algorithmes MPC linéaires [203].

Dans le domaine de la diabétologie, et spécifiquement; dans le système de régulation glucose insuline, le MPC a été étudié par ADICOL (Advanced Insulin Infusion using a Control Loop) depuis 2000 [212]. Les premières expériences de boucle fermée réalisées avec ce système ont consisté en la mesure IV (intraveineuse) de la glycémie associée à une infusion SC (sous cutanée) d'insuline rapide lors de périodes de jeûne. Par la suite, d'autres expériences ont voulu se rapprocher de la mesure SC du glucose en infligeant un délai de 30 minutes à la mesure obtenue en IV. Ceci a permis de mimer une mesure SC de la glycémie associée à une infusion SC d'insuline. Ces expériences ont confirmé que le MPC permet de normaliser la glycémie lors de périodes de jeûne en évitant les hypoglycémies.

5.2 Principe de base

En général, La commande prédictive est basée sur un modèle (model-based predictive control ou MPC). L'un des objectifs essentiels d'un contrôleur prédictif, est l'élaboration d'une commande qui, en présence de perturbations, permet de réduire la variance de la sortie autour de la trajectoire de la consigne qu'elle soit continue ou variable [209].

Cette idée est pratiquée de façon assez systématique dans la vie quotidienne. Comme présenté dans le paragraphe précédent, le MPC est très similaire à la stratégie de contrôle

utilisée dans la conduite d'une voiture [210]. Le conducteur d'un véhicule connaît la trajectoire de référence souhaitée à l'avance (la route) sur un horizon de commande fini (son champ visuel), et en prenant en compte les caractéristiques de la voiture, il décide quelles actions de contrôle (accélérateur, freins, direction) prendre afin de suivre la trajectoire désirée (figure 5.2).



Figure 5. 2: Exemple du principe de la commande prédictive par la conduite [220].

Seules les premières actions de contrôle sont prises à chaque instant, et la procédure est répétée pour la décision de la prochaine commande. Un des principaux avantages de cette approche par rapport aux techniques conventionnelles réside dans la prise en compte des contraintes dans la synthèse de la loi de commande [211]. Notez que lors de l'utilisation de schémas de contrôle classiques, tels que les PID, les actions de commande sont prises en fonction des erreurs passées [209]. Si on fait l'analogie avec la conduite de la voiture, la conduite PID d'une voiture équivaldrait à conduire la voiture en utilisant simplement le miroir comme montré sur la figure 5.3.

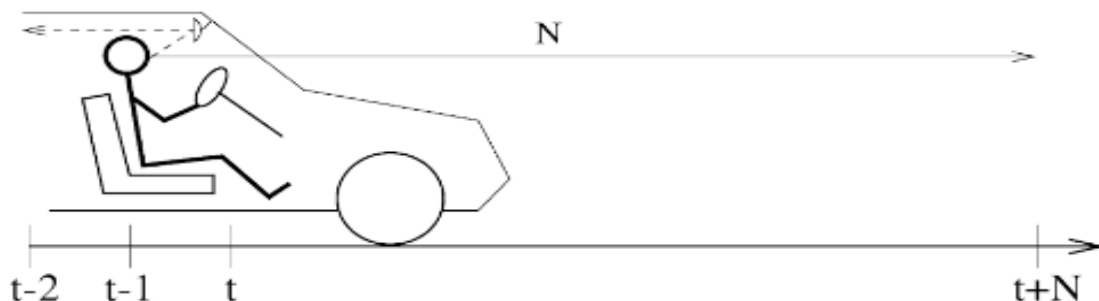


Figure 5. 3: Exemple du principe de la conduite par une commande PID [211].

De façon plus simple, cette conception consiste à prendre en compte à l'instant présent, le comportement futur, en utilisant explicitement un modèle numérique du système afin de prédire la sortie dans le futur sur un horizon fini.

La détermination de la loi de commande prédictive consiste à recalculer à chaque instant la séquence de commande optimale $u(k)$ à appliquer aux entrées du système afin de minimiser une fonction de coût $J(k)$. Ce calcul est réalisé sur un horizon de prédiction de N_p échantillons, son concept est illustré à la figure 5.4.

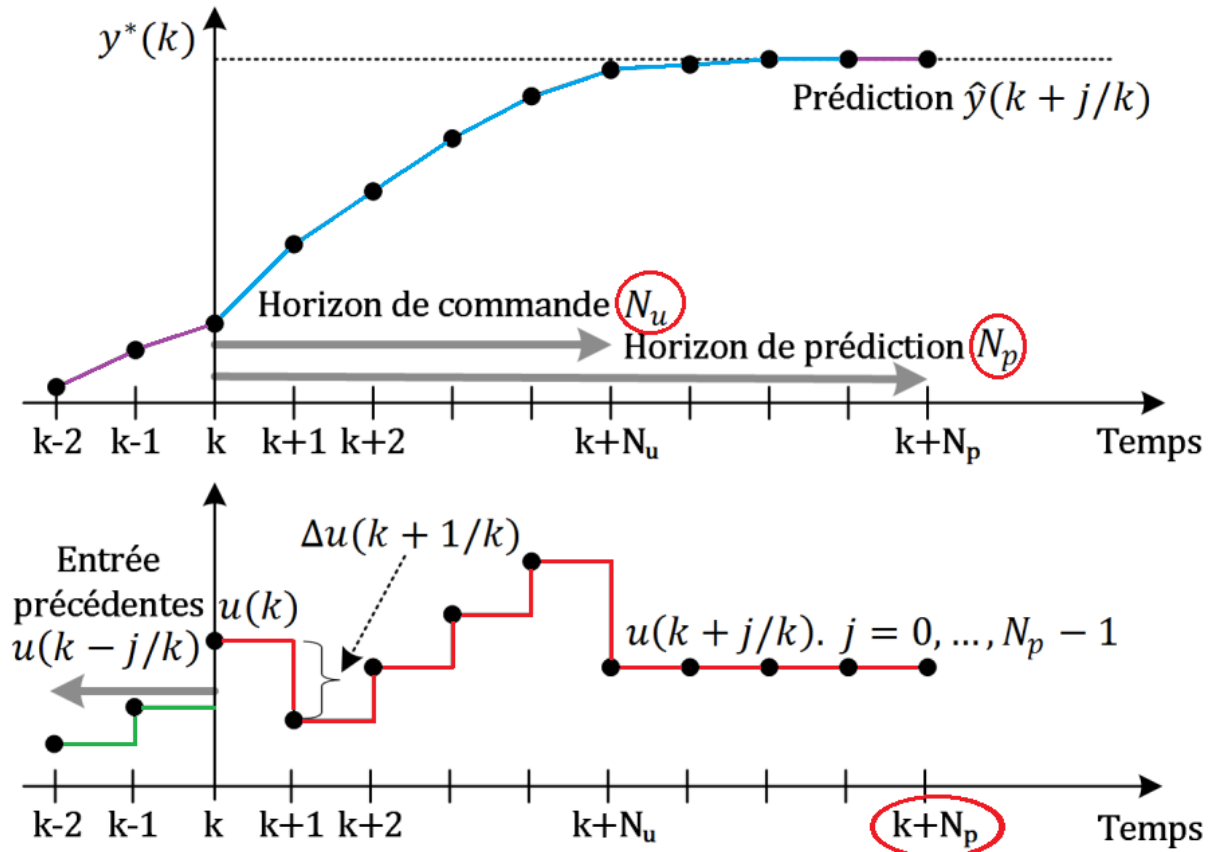


Figure 5. 4: Stratégie de la commande prédictive.

La structure classique d'un MPC se compose des trois aspects présentés à la figure 5.5 :

- Modèle de prédiction,
- Méthode d'optimisation,
- L'horizon glissant.

5.2.1 Modèle de prédiction :

Le modèle sert à prédire les futures sorties du système sur l'horizon de prédiction N_p , grâce aux valeurs courantes et passées de la commande et aux commandes optimales futures.

$$\hat{Y} = [\hat{y}(k) \hat{y}(k+1) \dots \hat{y}(k+N_p)]. \quad (5.1)$$

5.2.2 Méthode d'optimisation

Permet de calculer une séquence de commandes sur l'horizon de commande N_u :

$$\theta = [u(k) u(k+1) \dots u(k+N_u)] \quad (5.2)$$

Tout ça dans le but de minimiser le critère d'optimisation J en satisfaisant les contraintes imposées par l'utilisateur, sachant que $(k+i) = (k+N_u)$ pour $N_u \leq i \leq N_p$.

5.2.3 Principe de l'horizon glissant :

Consiste à déplacer l'horizon $k \rightarrow k+1$ à chaque période d'échantillonnage après l'application de la première commande (k) de la séquence optimale ainsi obtenue.

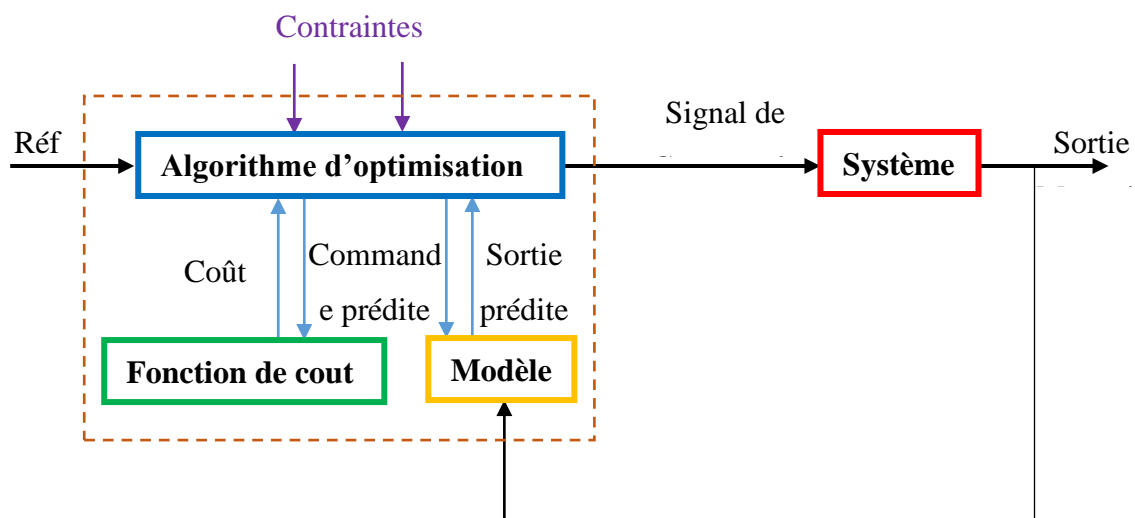


Figure 5. 5: Structure de base d'une commande prédictive.

5.3 Commande prédictive généralisée :

La commande prédictive généralisée (GPC : Generalized Predictive Control) de Clarke, est considérée comme étant la plus populaire des méthodes de prédiction, particulièrement pour les processus industriels.

5.3.1 Formulation du modèle :

Tous les algorithmes de commande prédictive ne diffèrent entre eux que par le modèle utilisé pour représenter le procédé et par la fonction de coût à minimiser. Le modèle du processus peut prendre différentes représentations (par fonction de transfert, par variables d'état, réponse impulsionnelle ...). Pour notre formulation, le système est représenté sous la forme CARIMA dont l'expression est :

$$A(q^{-1})y(t) = B(q^{-1})u(t - 1) + C(q^{-1})\xi(t) \quad (5.3)$$

Avec :

- $y(t)$: Sortie du processus,
- $u(t)$: Commande appliquée à l'entrée,
- $\xi(t)$: Séquence aléatoire centrée non corrélée avec l'entrée,
- $C(q^{-1})\xi(t)$: Terme lié aux perturbations,
- q^{-1} : Opérateur retard.

Les polynômes $A(q^{-1})$ et $B(q^{-1})$ sont définis comme suit :

$$\begin{cases} A(q^{-1}) = 1 + a_1q^{-1} + a_2q^{-2} + \dots + a_naq^{-na} \\ B(q^{-1}) = b_0 + b_1q^{-1} + b_2q^{-2} + \dots + b_nbq^{-nb} \end{cases} \quad (5.4)$$

La relation 5.3 nous donne le modèle ARMA du système :

$$\frac{Y(z)}{U(z)} = z^{-1} \cdot \frac{\sum_{j=0}^{nb} b_j z^{-j}}{1 + \sum_{j=1}^{na} a_j z^{-j}} = z^{-1} \cdot \frac{B(z^{-1})}{A(z^{-1})} \quad (5.5)$$

Elle est donc équivalente à la relation faisant intervenir la fonction de transfert discrète, liant la commande à la sortie.

Une autre modélisation possible correspond à l'équation (5.3):

$$A(q^{-1})y(t) = B(q^{-1})u(t - 1) + C(q^{-1})\frac{\xi(t)}{\Delta(q^{-1})} \quad (5.6)$$

Où $\Delta(q^{-1}) = 1 - q^{-1}$ est l'opérateur différence.

Dans le modèle CARIMA, on raisonne sur un modèle incrémental du système, de ce fait l'opérateur de différence $\Delta(q^{-1}) = 1 - q^{-1}$ (intégrateur). Le but recherché avec l'introduction d'un intégrateur est l'annulation de toute erreur statique vis-à-vis d'une consigne ou d'une perturbation constante. On prendra par la suite $C(q^{-1}) = 1$. Finalement, le modèle CARIMA à partir duquel sera dérivée l'expression de la loi de commande GPC est donnée par la relation suivante :

$$A(q^{-1})y(t) = B(q^{-1})u(t - 1) + \frac{\xi(t)}{\Delta(q^{-1})} \quad (5.7)$$

5.3.2 Critère d'optimisation:

Une fois les prédictions faites, on doit trouver la future séquence de commande à appliquer sur le système pour atteindre la consigne désirée en suivant la trajectoire de référence.

Pour cela, on vient minimiser une fonction de coût qui diffère selon les méthodes, mais généralement cette fonction contient les erreurs quadratiques entre la trajectoire de référence et les prédictions sur l'horizon de prédiction ainsi que la variation de la commande. Cette fonction de coût est la suivante :

$$J = \sum_{j=N_1}^{N_2} [w(t+j) - \hat{y}(t+j)]^2 + \lambda \sum_{j=1}^{N_u} \Delta u(t+j-1)^2 \quad (5.8)$$

Avec:

- $w(t+j)$: Consigne appliquée à l'instant $(t+j)$,
- $\hat{y}(t+j)$: Sortie prédite à l'instant $(t+j)$,
- $\Delta u(t+j-1)$: Incrément de commande à l'instant $(t+j-1)$,
- N_1 : Horizon de prédiction minimale sur la sortie,
- N_2 : Horizon de prédiction maximale sur la sortie avec $N_2 \geq N_1$,
- N_u : Horizon de prédiction sur la commande,
- λ : Coefficient de pondération sur la commande.

5.3.3 Prédicteur optimal sous forme matricielle:

Le critère précédemment introduit sous forme analytique (équation 5.8) peut être également représenté sous la forme matricielle comme :

$$y(t+j) = \underbrace{F_j(q^{-1})y(t) + H_j(q^{-1})\Delta u(t-1)}_{\text{Réponse libre}} + \underbrace{G_j(q^{-1})\Delta u(t+j-1) + J_j(q^{-1})\xi(t+j)}_{\text{Réponse forcée}}$$

Avec : F_j ; G_j ; H_j ; J_j : sont les polynômes solutions uniques des équations diophantienne suivantes:

$$\begin{cases} \Delta(q^{-1})A(q^{-1})J_j(q^{-1}) + q^{-d-j}F_j(q^{-1}) = 1 \\ G_j(q^{-1}) \cdot (1) + q^{-j}H_j(q^{-1}) = B(q^{-1})J_j(q^{-1}) \end{cases} \quad (5.9)$$

Le prédicteur optimal déduit de la considération que la meilleure estimation du signal perturbateur dans le futur est égale à sa moyenne supposée nulle ici, donc sa forme est :

$$y(t+j) = \underbrace{F_j(q^{-1})y(t) + H_j(q^{-1})\Delta u(t-1)}_{\text{Réponse libre}} + \underbrace{G_j(q^{-1})\Delta u(t+j-1)}_{\text{Réponse forcée}} \quad (5.10)$$

Posons pour cela :

- $F(q^{-1}) = [F_{N_1}(q^{-1}) \dots \dots F_{N_2}(q^{-1})]^t$,
- $H(q^{-1}) = [H_{N_1}(q^{-1}) \dots \dots H_{N_2}(q^{-1})]^t$,
- $\hat{y} = [\hat{y}(t + N_1) \dots \dots \hat{y}(t + N_2)]^t$.

La séquence des incréments futurs :

$$\tilde{u} = [\Delta u(t) \dots \dots \Delta u(t + N_u - 1)]^t.$$

La matrice G formée des coefficients $\{g_{ji}\}$ des polynômes G_j est donnée:

$$G = \begin{bmatrix} g_{N_1}^{N_1} & g_{N_1-1}^{N_1} & \dots & \dots \\ g_{N_1+1}^{N_1+1} & g_{N_1}^{N_1+1} & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ g_{N_2}^{N_2} & g_{N_2-1}^{N_2} & \dots & g_{N_2-N_u+1}^{N_2} \end{bmatrix} \quad (5.11)$$

Avec ces notations, le prédicteur optimal à j pas peut s'écrire sous forme matricielle :

$$\hat{y} = G\tilde{u} + F(q^{-1})y(t) + H(q^{-1})\Delta u(t - 1). \quad (5.12)$$

5.3.4 Critère quadratique matriciel

Le critère quadratique de l'équation (5.8) peut se combiner avec la relation (5.12) pour obtenir l'expression matricielle de ce critère:

$$J = [G\tilde{u} + F(q^{-1})y(t) + H(q^{-1})\Delta u(t - 1) - w]^t [G\tilde{u} + F(q^{-1})y(t) + H(q^{-1})\Delta u(t - 1) - w] + \lambda \tilde{u}^t \tilde{u} \quad (5.13)$$

5.3.5 Minimisation de la fonction de coût :

La séquence optimale de commandes futures s'obtient enfin par minimisation analytique du critère sous forme matricielle :

$$\frac{\delta J}{\delta \tilde{u}} = 0 \quad (5.14)$$

Ce qui donne :

$$\tilde{u} = M[w - F(q^{-1})y(k) - H(q^{-1})\Delta u(t - 1)] \quad (5.15)$$

Avec :

$$w = [w(t + N_1) \dots w(t + N_2)]^t \quad (5.16)$$

La matrice M est de dimension $N_u \times (N_2 - N_1 + 1)$.

Où

$$M = [G^t G + \lambda I_{Nu}]^t G^t = [m_1^t \ m_2^t \ m_{Nu}^t]^t. \quad (5.17)$$

Selon le principe de l'horizon fuyant, seule la première valeur de cette séquence est appliquée au système:

$$u_{opt}(t) = u_{opt}(t-1) - m_1^t [F(q^{-1})y(t) + H(q^{-1})\Delta u_{opt}(t-1) - w]. \quad (5.18)$$

5.3.6 Choix des paramètres de réglage:

La définition du critère quadratique (équation 5.8) a montré que l'utilisateur doit fixer quatre paramètres de réglage.

- **N1** : horizon minimum de prédiction, correspond au retard pur du système, si le retard est connu sinon on convient d'initialiser à 1.
- **N2** : horizon maximum, est choisi de sorte que le produit **N2Te** soit limité par la valeur du temps de réponse souhaité. En effet augmenter la prédiction au-delà du temps de réponse n'apporte aucune information supplémentaire. Par ailleurs, plus N2 est grand, plus le système corrigé est stable et lent.
- **Nu** : horizon de commande, on convient de le choisir égal à 1 et n'excédant pas la valeur deux.
- **λ**: facteur de pondération de la commande, c'est le paramètre le plus compliqué à régler puisque il influence sur la stabilité du système bouclé. En effet, si λ est très élevé, il permet de pondérer l'influence des commandes dans l'optimisation et ainsi permet de générer un correcteur plus ou moins énergétique donc plus ou moins rapide.

5.4 Application de la GPC sur le modèle de BERGMAN :

Le modèle de Bergman et la dynamique de l'insuline est représentée par les trois équations différentielles déjà vues dans les chapitres précédents :

$$\begin{cases} \dot{G} = -P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g \\ \dot{X} = -P_2 X + P_3 I - P_3 I_B \\ \dot{I} = -NI + \frac{1}{V_I} U_i \end{cases} \quad (5.19)$$

Où $G(0)=G_b$ et $X(0) = 0$.

Comme le model de Bergman est un modèle non linéaire, nous allons étudier le comportement du système autour de son point de fonctionnement.

5.4.1 Calcul du point de fonctionnement :

Un point de fonctionnement peut être défini comme un état des variables entrée/sortie qui vérifie l'équation différentielle et autour duquel on va étudier l'influence de petites variations des entrées sur la sortie.

A l'équilibre rien ne varie, toutes les dérivées s'annulent :

$$(\dot{G}, \dot{X}, \dot{I}) = (0, 0, 0) \quad (5.20)$$

$$\bullet \dot{I} = -NI + \frac{1}{V_I} U_i = 0$$

$$-NI + \frac{1}{V_I} U_i = 0 \Rightarrow NI = \frac{1}{V_I} U_i \Rightarrow I = \frac{1}{NV_I} U_i$$

$$I_0 = \frac{1}{NV_I} U_i \quad (5.21)$$

$$\bullet \dot{X} = -P_2 X + P_3 I - P_3 I_B = 0$$

$$-P_2 X + P_3 I - P_3 I_B = 0 \Rightarrow P_2 X = P_3 I - P_3 I_B \Rightarrow X = \frac{P_3 I - P_3 I_B}{P_2}$$

On remplace I par sa valeur de l'équation 5.21,

$$X = \frac{P_3 \left(\frac{1}{NV_I} U_i \right) - P_3 I_B}{P_2}$$

$$X_0 = \frac{P_3}{P_2} \left[\left(\frac{1}{NV_I} U_i \right) - I_B \right] \quad (5.22)$$

$$\bullet \dot{G} = -P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g = 0$$

$$-P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g = 0 \quad G(P_1 + X) = P_1 G_B + U_g$$

$$G = \frac{P_1 G_B + U_g}{P_1 + X}$$

On remplace X par sa valeur de l'équation 5.22,

$$G = \frac{P_1 G_B + U_g}{P_1 + \frac{P_3}{P_2} \left[\left(\frac{1}{NV_I} U_i \right) - I_B \right]}$$

$$G_0 = \frac{P_1 P_2 G_B + P_2 U_g}{P_1 P_2 + P_3 \left[\frac{1}{NV_I} U_i - I_B \right]} \quad (5.23)$$

Le point de fonctionnement : à partir des équations 5.21, 5.22 et 5.23, on peut définir le point de fonctionnement du système 5.19 comme suit :

$$(G_0, X_0, I_0) = \left(\frac{P_1 P_2 G_B + P_2 U_g}{P_1 P_2 + P_3 \left[\frac{1}{NV_I} U_i - I_B \right]}, \frac{P_3}{P_2} \left[\left(\frac{1}{NV_I} U_i \right) - I_B \right], \frac{1}{NV_I} U_i \right) \quad (5.24)$$

Exemple : pour $G = 120\text{mg/dl}$, $U_g = 0$, $I_B = 0$ et $G_B = 200\text{mg/dl}$.

$$(G_0, X_0, I_0) = (120, 1.48 \cdot 10^{-3}, 10.78).$$

En supposant une entrée de commande U_i constante et des perturbations nulles, le point d'équilibre du modèle est défini comme suit :

$$(G_0, X_0, I_0) = \left(\frac{P_1 G_B}{P_1 + \frac{P_3}{P_2} \left[\frac{1}{NV_I} U_i - I_B \right]}, \frac{P_3}{P_2} \left[\left(\frac{1}{NV_I} U_i \right) - I_B \right], \frac{1}{NV_I} U_i \right) \quad (5.25)$$

Il est à noter qu'il existe une valeur d'entrée spécifique $U_i = NV_I I_B$ appelée la valeur d'entrée basale, qui entraîne l'équilibre basal $(G_B, 0, I_B)$ correspondant au point d'équilibre du modèle.

5.4.2 Linéarisation du model de BERGMAN autour de son point de fonctionnement

Le système non linéaire de Bergman défini par l'équation 5.19 peut s'écrire comme suit :

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} = -P_1 G - XG + P_1 G_B + U_g \\ \frac{dX}{dt} = -P_2 X + P_3 I - P_3 I_B \\ \frac{dI}{dt} = -NI + \frac{1}{V_I} U_i \end{cases} \quad (5.26)$$

La dérivée autour du point de fonctionnement donne :

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} |_{G_0} = 0 \Rightarrow -P_1 G_0 - X_0 G_0 + P_1 G_B + U_{g0} = 0 \\ \frac{dX}{dt} |_{X_0} = 0 \Rightarrow -P_2 X_0 + P_3 I_0 + P_3 I_B = 0 \\ \frac{dI}{dt} |_{I_0} = 0 \Rightarrow -NI_0 + \frac{1}{V_I} U_{i0} = 0 \end{cases} \quad (5.27)$$

Une petite variation autour du point de fonctionnement :

$$U_i = U_{i0} + \Delta U_i \quad \text{et} \quad U_g = U_{g0} + \Delta U_{g0}$$

On a :

$$\begin{cases} I = I_0 + \Delta I \\ X = X_0 + \Delta X \\ G = G_0 + \Delta G \end{cases} \quad (5.28)$$

Si on remplace 5.27 dans 5.25 on trouve :

$$\begin{cases} \frac{d(G_0 + \Delta G)}{dt} = -P_1(G_0 + \Delta G) - (X_0 + \Delta X)(G_0 + \Delta G) + P_1 G_B + (U_{g0} + \Delta U_g) \\ \frac{d(X_0 + \Delta X)}{dt} = -P_2(X_0 + \Delta X) + P_3(I_0 + \Delta I) - P_3 I_B \\ \frac{d(I_0 + \Delta I)}{dt} = -N(I_0 + \Delta I) + \frac{1}{V_I}(U_{i0} + \Delta U_i) \end{cases} \quad (5.29)$$

$$\begin{cases} \left(\frac{dG_0}{dt} \right) + \frac{d\Delta G}{dt} = (-P_1 G_0 - X_0 G_0 + P_1 G_B + U_{g0}) - \Delta X \Delta G - P_1 \Delta G - X_0 \Delta G - G_0 \Delta X + \Delta U_g \\ \left(\frac{dX_0}{dt} \right) + \frac{d\Delta X}{dt} = (-P_2 X_0 + P_3 I_0 - P_3 I_B) - P_2 \Delta X + P_3 \Delta I \\ \left(\frac{dI_0}{dt} \right) + \frac{d\Delta I}{dt} = \left(-N I_0 + \frac{1}{V_I} U_{i0} \right) - N \Delta I + \frac{1}{V_I} \Delta U_i \end{cases} \quad (5.30)$$

Selon l'équation 5.27, les équations écrites en rouge dans le système 5.30 sont égales à zéro.

On pose :

$$\Delta G = x_1, \quad \Delta X = x_2, \quad \Delta I = x_3,$$

Le système 5.30 devient :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -(P_1 + X_0)x_1 - G_0 x_2 + \Delta U_g \\ \dot{x}_2 = -P_2 x_2 + P_3 x_3 \\ \dot{x}_3 = -N x_3 + \frac{1}{V_I} \Delta U_i \end{cases} \quad (5.31)$$

La forme matricielle de l'équation 5.31 donne :

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} -(P_1 + X_0) & -G_0 & 0 \\ 0 & -P_2 & P_3 \\ 0 & 0 & -N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \Delta U_g + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{V_I} \end{bmatrix} \Delta U_i \quad (5.32)$$

P_2 et N étant des paramètres positifs, la stabilité du point d'équilibre est assurée à condition que le point d'équilibre vérifie la condition suivante : $X_0 > -P_1$

La fonction de transfert de la fonction 5.32 est donnée par la figure 5.6.

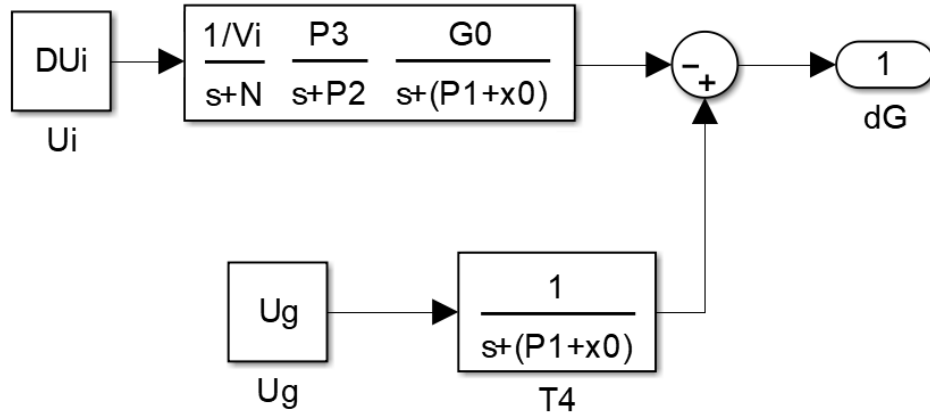


Figure 5. 6 : Fonction de transfert après linéarisation du modèle de Bergman.

En appliquant la TZ sur le système de la figure 5.6 avec les paramètres du modèle de Bergman (tableau 2.4), on trouve :

$$Y(z) = \frac{0.0001345 z^2 + 0.0005174 z + 0.0001243}{z^3 - 2.849 z^2 + 2.703 z - 0.8546} \cdot U(z) \quad (5.33)$$

$$Y(z) = \frac{0.0001345 z^{-1} + 0.0005174 z^{-2} + 0.0001243 z^{-3}}{1 - 2.849 z^{-1} + 2.703 z^{-2} - 0.8546 z^{-3}} \cdot U(z) \quad (5.34)$$

Les polynômes $A(q^{-1})$ et $B(q^{-1})$ sont définis comme suit :

$$\begin{cases} A(q^{-1}) = 1 - 2.849q^{-1} + 2.703q^{-2} - 0.8546 q^{-3} \\ B(q^{-1}) = (0 + 13.45q^{-1} + 51.74q^{-2} + 12.43 q^{-3})x 10^{-5} \end{cases} \quad (5.35)$$

La matrice G est donnée par :

$$G = \begin{bmatrix} 2,66 \cdot 10^{-5} & 0 & 0 \\ 1,1 \cdot 10^{-4} & 2,66 \cdot 10^{-5} & 0 \\ 2,44 \cdot 10^{-4} & 1,1 \cdot 10^{-4} & 2,66 \cdot 10^{-5} \end{bmatrix} \quad (5.36)$$

5.5 Résultats de la Simulation

Le problème connu en commande prédictive depuis son élaboration concerne les problèmes effectifs du développement de la commande, à savoir: le choix des horizons de prédiction et de commande. Dans le cas général, un horizon optimal dépend de la dynamique de la consigne à poursuivre qu'elle soit constante ou variable.

Nous avons effectué deux types de simulations:

- Consigne = constante =120mg/dl,
- Consigne variable (figure5.7),

La stratégie développée dans les paragraphes précédents est maintenant implantée sous l'environnement *Matlab*TM.

Rappelons que l'objectif de commande est de réguler la concentration en glucose sanguin à une valeur de référence dans l'intervalle entre 80 et 160 mg/dl (moyenne de 120mg/dl), quelque soient les variations exogènes (repas) tout en introduisant un débit d'alimentation en insuline approprié.

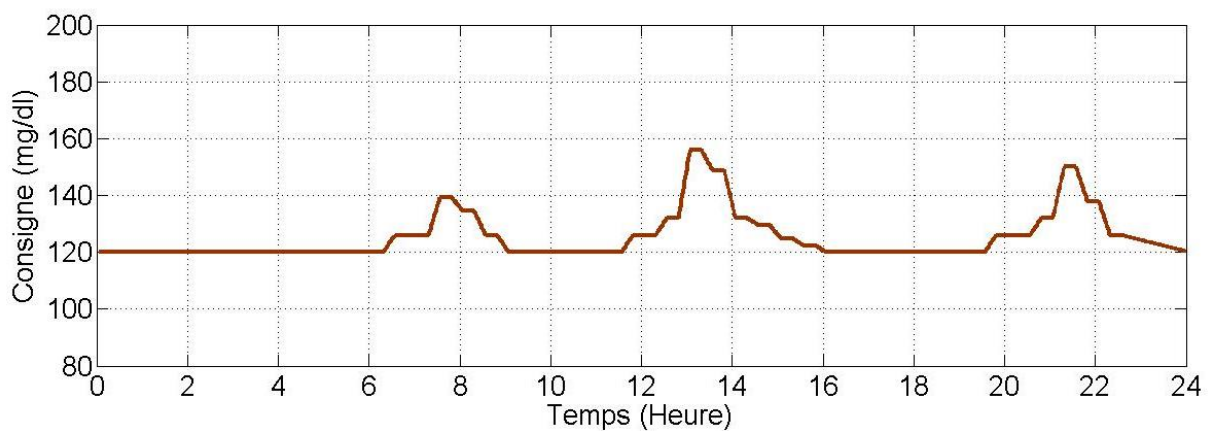


Figure 5. 7 : La courbe de la consigne variable proposée.

5.5.1 Premier cas : Consigne constante $w = 120\text{mg/dl}$

Rappelons que le but est d'atteindre la consigne en une durée acceptable, avec le moindre risque d'hypoglycémie et en prenons en considération l'apport exogène en glucose. Nous avons défini dans les chapitres précédents que :

- la régulation de la concentration en glucose sanguin soit à $G = 120\text{mg/dl}$,
- le maintien du système à la frontière des deux valeurs G_{\max} (160mg/dl) et G_{\min} (80mg/dl).
- L'horizon de commande considérée est $Nu = 15$ min. Il est déterminé en fonction du temps de réponse du système, et des possibilités des différents capteurs permettant les mesures de la glycémie. Sachant que les capteurs disponibles sur le marché mesurent le glucose dans le milieu extra vasculaire et plus précisément dans le milieu interstitiel. En effet, il existe un décalage estimé entre 5 à 10 minutes entre la valeur de la glycémie plasmatique et la valeur mesurée dans le milieu interstitiel. D'autre part, l'injection de l'insuline se fait par voie sous cutanée, cela conduit à l'observation d'un temps de diffusion estimé à 5min jusqu'à

l'arrivée au compartiment sanguin. Le modèle de Bergman est destiné à injecter l'insuline directement dans le compartiment sanguin.

- la durée de simulation choisie est égale à 24 heures.
- les paramètres $N1 = 1$, $N2 = 60$ min pour l'horizon de prédiction et $\lambda = 10$ pour le facteur de pondération sur la commande.

Les Figure 5.9, 5.10 présentent les évolutions de la glycémie en fonction du temps et le débit d'alimentation en insuline. La figure 5.8 présente la contrainte du repas exogène.

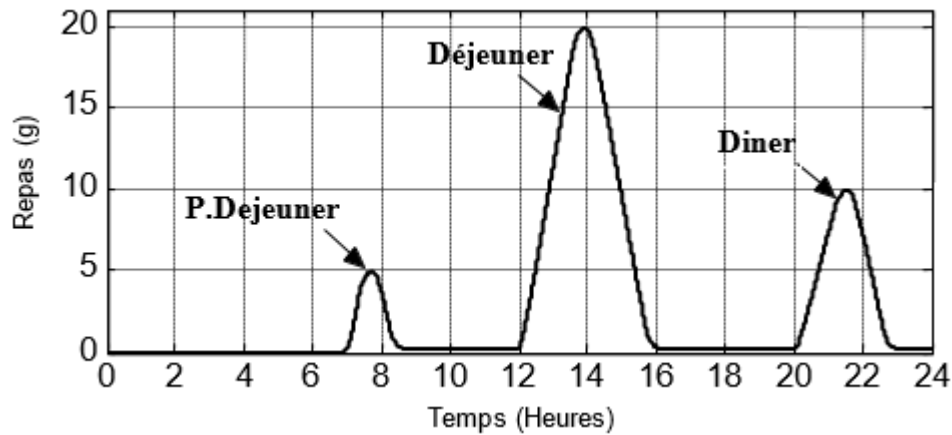


Figure 5. 8 : Profil de la perturbation du repas utilisée en simulations.

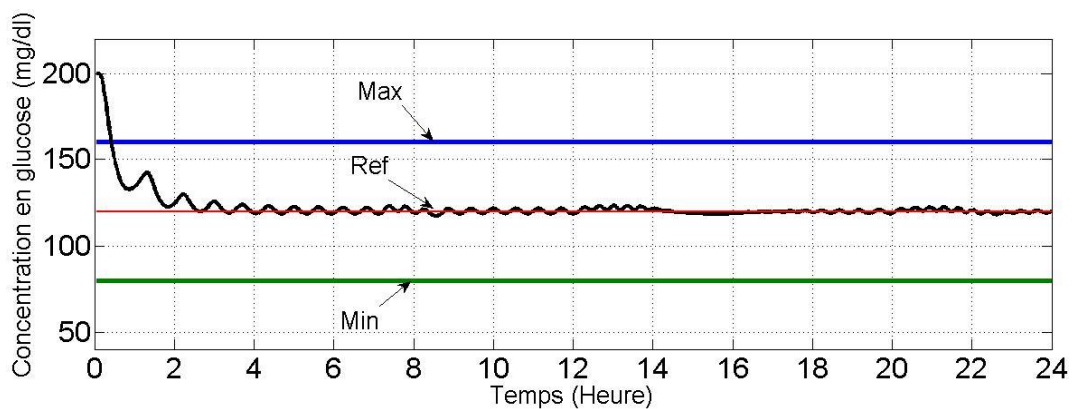


Figure 5. 9: Glucose Plasmatique (consigne constante).

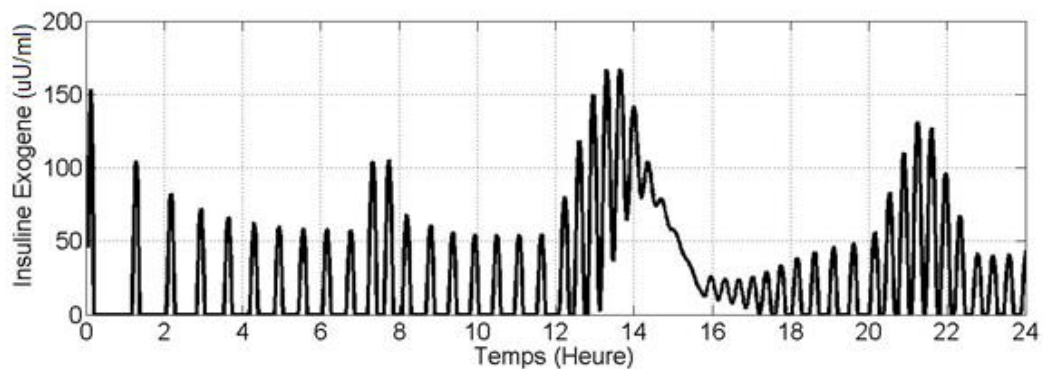


Figure 5. 10: Insuline délivrée par la commande (consigne constante).

La figure 5.9 montre que l'objectif de commande est atteint. En effet, la glycémie est régulée à la valeur désirée de la consigne = 120 mg/dl. Malgré que la glycémie au départ était élevée, on remarque que le retour à la valeur de référence s'est fait en 30 min puis la courbe reste au voisinage de la consigne même après l'introduction de glucose (3 repas).

Les figures 5.11 et 5.12 présentent les évolutions des deux autres variables d'état du système, détaillant ainsi l'effet de la commande prédictive sur l'insuline dans le compartiment plasmatique et dans le compartiment interstitiel.

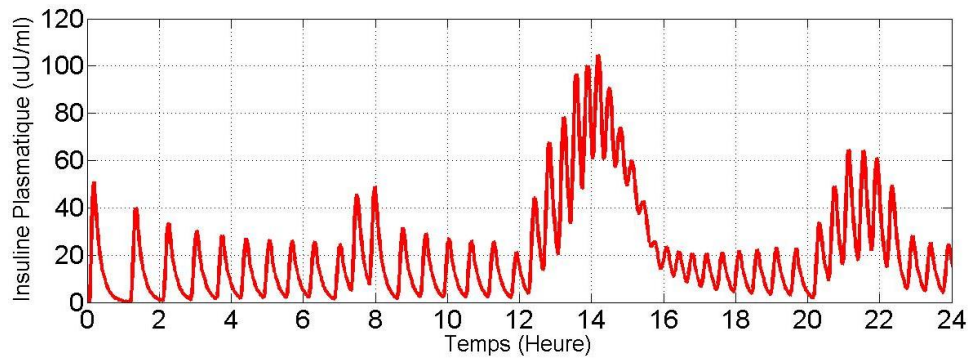


Figure 5. 11: Insuline Plasmatique (consigne constante).

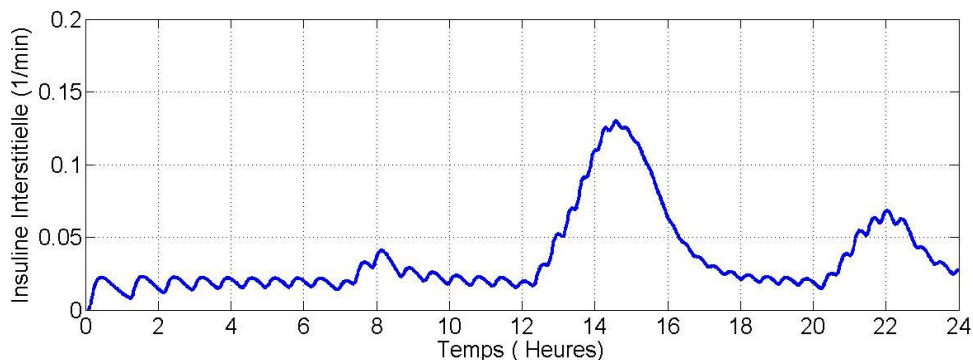


Figure 5. 12: Insuline interstitielle (consigne constante).

Commentaire1 :

Le traitement du diabète par l'insuline consiste à maintenir la glycémie proche de la zone normale, d'une part pour garantir une qualité de vie optimale et d'autre part pour éviter l'apparition de complications tardives.

On voit que le débit d'insuline injecté régule effectivement la glycémie et lui permet de suivre la trajectoire de référence. Ce système n'est pas affecté par la prise des repas.

5.5.2 Deuxième cas : Consigne variable

L'idée principale derrière la proposition de l'analyse avec une consigne variable c'est de voir si on peut minimiser la variation du débit de l'insuline lorsque le système subit une perturbation exogène comme le repas (apport de glucose).

En effet, on remarque sur la figure 5.10 qui représente le débit insulinique de la commande lors de la consigne constante, que le système de contrôle oscille autour de la référence.

Pour mieux analyser l'effet du changement de consigne sur l'évolution du débit d'alimentation en insuline issu de la commande prédictive, les figures 5.13 et 5.14 présentent cette évolution, celle de la trajectoire de la glycémie qui rappelons-le, doit être comprise entre 80 et 160mg/dl, et celle de la commande en insuline respectivement.

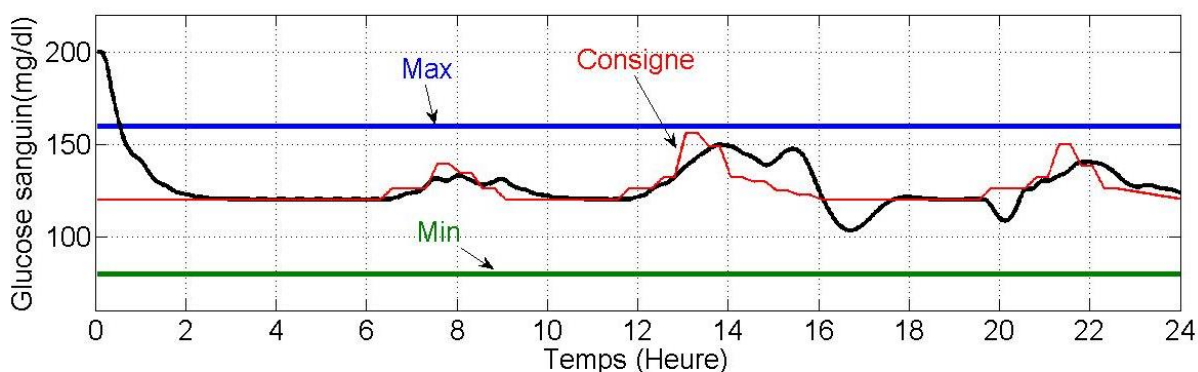


Figure 5. 13: Glucose Plasmatique (consigne variable).

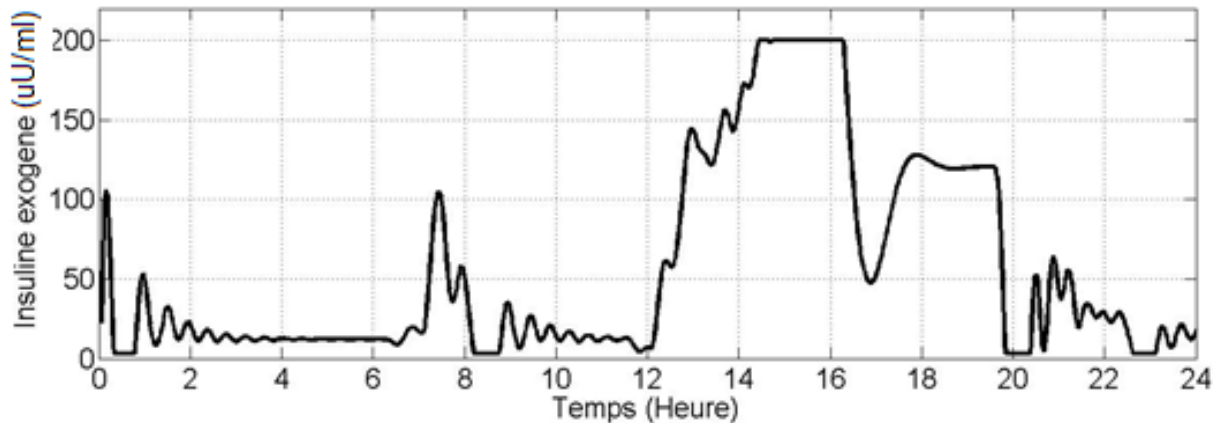


Figure 5. 14: Insuline délivrée par la commande (consigne variable).

Commentaire 2 :

La figure 5.13 montre que l'objectif de commande est obtenu. En effet, la glycémie est régulée dans l'intervalle toléré avec zéro risque d'hypoglycémie. En proposant une consigne variable, la courbe du débit en insuline semble meilleure que celle de la consigne constante, avec une minimisation remarquable des oscillations dans la commande.

Les figures 5.15 et 5.16 présentent les évolutions des deux autres variables d'état du système, détaillant ainsi l'effet de la commande prédictive sur l'insuline dans le compartiment plasmatique et dans le compartiment interstitiel.

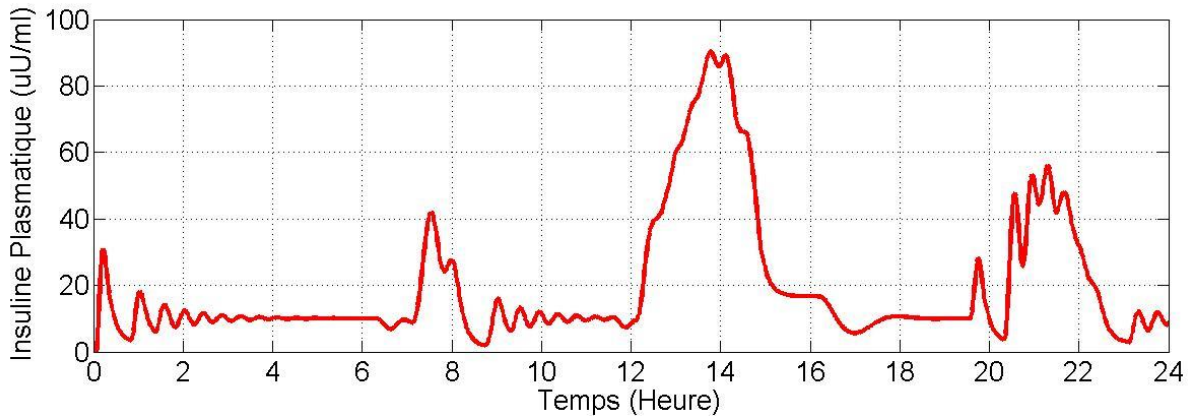


Figure 5. 15: Insuline interstitielle (consigne variable).

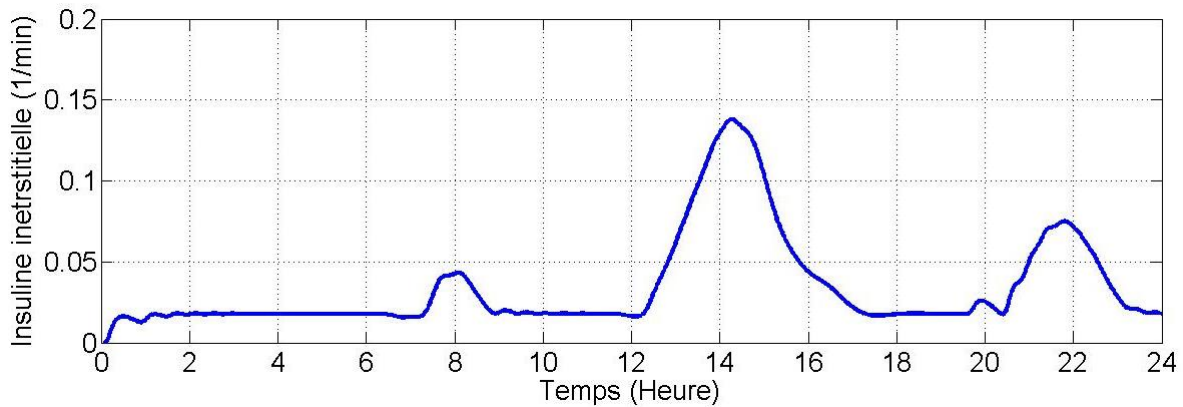


Figure 5. 16 : Insuline Plasmatique (consigne variable).

5.6 Conclusion :

Le but principal des systèmes en boucle fermée de régulation Glucose- Insuline (pancréas artificiel) est de maintenir la concentration sanguine en glucose d'un patient diabétique type 1 dans une plage acceptable (80-160mg/dl). Une perturbation (repas, exercice, stress) peut forcer cette concentration à se déplacer en dehors de cette plage et provoquer une hypoglycémie ou une hyperglycémie.

Les limitations du contrôleur PID ainsi que la capacité du MPC

- à gérer les contraintes,
- d'applicabilité directe,
- pour gérer les retards et les systèmes complexes non linéaires,
- pour calculer l'action de commande en prévision de la réponse future.

Ont motivé sa large utilisation pour la régulation de la glycémie.

Les résultats des simulations indiquent que le GPC peut être une stratégie potentielle vers le pancréas artificiel,

Dans ce chapitre, nous avons appliqué la commande prédictive d'un modèle non linéaire au contrôle de la glycémie pour diabétiques de type 1. Le système proposé peut être appliqué pour une boucle fermée avec une mesure de la concentration en glucose et une injection de l'insuline dans le compartiment sanguin (choix du modèle de Bergman). La majorité des travaux faites avec la GPC pour la régulation du système glucose insuline, utilisent la mesure interstitielle du glucose et une injection en sous cutané (SC) de l'insuline.



Chapitre 6

**Implantation expérimental du contrôle de la glycémie
sur un système embarqué à base d'Arduino avec un
patient virtuel diabétique type 1**

06

6 Introduction

La conception d'un système Pancréas Artificiel embarqué est une procédure complexe et difficile. Premièrement, les exigences du système en termes de performance, de coût de fabrication, de puissance, de taille et de poids doivent être déterminées.

En fonction du type de pompe à insuline considéré, c'est-à-dire, avec tubulure ou patch, des exigences différentes doivent être satisfaites par le système. La pompe tubulaire peut durer jusqu'à cinq ans et, par conséquent, l'unité de commande doit être conçue dans une perspective à long terme; inversement, les pompes patch sont remplacées tous les trois jours et, par conséquent, les spécifications de conception sont complètement différentes.

Consécutivement, ces exigences doivent être traduites en spécifications détaillées et formelles qui seront ensuite utilisées pour déterminer la conception d'architecture appropriée pour le logiciel et le matériel [221].

La sécurité est un paramètre de conception supplémentaire, mais crucial. Une procédure de conception sensible à la sécurité est développée en tant que telle pour garantir la sécurité du système pour contrarier les perturbations exogènes ou les défaillances inattendues.

Lorsque les différents composants sont combinés, la conformité aux exigences globales du système embarqué est évaluée. Le processus de validation évalue si le système développé fonctionne exactement comme prévu.

Pour les systèmes critiques pour la sécurité, il est primordial que le produit final intégrant à la fois le matériel et le logiciel soit officiellement certifié [222, 223]. Il existe plusieurs types de simulateurs pour la vérification et de validation pour les dispositifs médicaux [224]. Les performances de différents algorithmes de contrôle peuvent être évaluées en utilisant un environnement de prototypage avant de tester avec le dispositif réel, pour s'assurer que la méthode de contrôle suggérée est adaptée à l'application. En fait, la simulation hardware-in-the-loop (HIL) [225] a été progressivement considérée comme l'étape nécessaire de la simulation virtuelle pure au prototypage physique complet pour de nombreuses applications critiques pour la sécurité.

Les FPGA (Field Programmable Gate Arrays) ont été considérés comme des plateformes très utiles pour le prototypage, en particulier pour le développement de cartes personnalisées. La flexibilité nécessaire pour concevoir l'ensemble du circuit, y compris le processeur et les périphériques, permet au concepteur de créer une conception optimisée spécifique à l'application, tant au niveau matériel que logiciel. D'autre part, l'avènement de la mémoire flash dans les microcontrôleurs modernes a permis leur utilisation en tant que plateformes de prototypage. Il existe une boîte à outils de prototypage FPGA open source pour l'optimisation embarquée. Cela permettra la conception rapide, la validation et le prototypage d'algorithmes écrits en langage C ou MATLAB.

Un microcontrôleur basé sur Arduino est considéré actuellement comme une plateforme pour le prototypage grâce surtout à son coût, sa diversité de connectivité et ses performances. La technologie ARDUINO est très modulaire et laisse aux concepteurs la possibilité de mise en œuvre rapide d'un prototype grâce à l'offre très riche des connectivités proposés par les fabricants. Un contrôleur basé sur Arduino a été utilisé pour implémenter un PID [226].

Dans ce chapitre, nous présentons l'implantation de la commande mode glissant (chapitre 4) du système Pancréas Artificiel sur un système embarqué à base d'Arduino Mega. Un patient virtuel est considéré sur l'environnement RTI (Real Time Interface) de la carte DS1103.

6.1 Circuits de prototypage :

Le développement de la technologie CMOS a permis l'accroissement de la densité d'intégration selon la loi de Moore. Mais, la réduction importante des rendements de fabrication des systèmes sur puce (SoC) a ralenti la poursuite de cette évolution à cause des contraintes physiques et économiques [227].

Pendant ces dernières années, plusieurs architectures combinant des processeurs et des circuits logiques programmables et reconfigurables (FPGA) ont été proposées pour accélérer l'exécution d'applications de plus en plus complexes.

L'approche ASIC (Application Specific Integrated Circuit) conduit à des performances meilleures en termes de surface, de vitesse et de consommation. Cependant, le coût de développement d'un ASIC est très élevé car sa réalisation est spécifique à l'application, de plus, un ASIC n'est pas réutilisable pour une autre application ce qui limite fortement son intérêt dans le domaine [228].

6.1.1 Circuits programmables (FPGA : Field Programmable Gate Array)

Les FPGA sont des composants logiques reconfigurables qui permettent, après programmation, de réaliser des fonctions logiques, des calculs, et des générations de signaux. Un FPGA est une matrice de blocs élémentaires configurables organisés en lignes et en colonnes et connectés entre eux avec des interconnexions programmables [227].

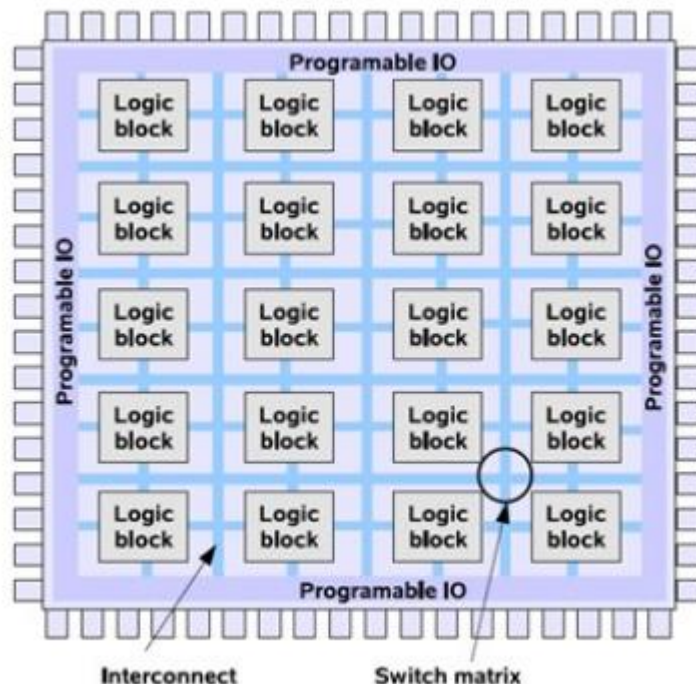


Figure 6. 1: Architecture d'un FPGA.

Les principaux éléments composant les FPGAs sont :

- **Les CLB (Configurable Logic Block)** : Les CLBs constituent le noyau du FPGA. Ce sont des cellules constituées d'éléments logiques programmables où l'on trouve des bascules type D (registres), des LUTs (Look-Up Table), des multiplexeurs et des portes logiques disposées sous forme matricielle.
- **Les IOBs (Input Output Block)** : Ces cellules d'entrées-sorties permettent d'interfacer le FPGA avec l'environnement extérieur.
- **Les ressources d'interconnexion des cellules** : Ce sont des bus de liaisons entre les composantes du FPGA pour qu'il puisse réaliser des fonctions complexes à partir des fonctions de base que représentent les CLBs. Il existe différents types de bus d'interconnexion en fonction du type de signal à propager.

Depuis quelques générations de FPGAs, les fabricants ont ajouté aux ressources classiques, sur certains modèles, de nombreux éléments tels que :

- Les blocs mémoire,
- Les multiplieurs,
- Les blocs processeur.

Les familles de FPGAs les plus réputées sont ceux de XLINX et ALTERA.

6.1.2 Circuits intégrés spécifiques (ASIC : Application Specific Integrated Circuit) :

Les ASICs sont des circuits intégrés, développés pour répondre de manière adaptée à un besoin exprimé lors de la conception d'un produit électronique. Ils sont conçus à la demande pour exécuter les fonctions définies dans le cahier des charges du produit. Leur développement a été rendu possible par l'apparition sur le marché des technologies micro-électronique et de nouveaux moyens logiciels de conception (CAO). Ces ASICs peuvent être analogiques, et manipuler des signaux électriques exprimés en grandeurs continues (courant ou tension), ou numériques, et opérer sur des grandeurs discontinues codées sous forme d'informations logiques. Ils peuvent aussi, en utilisant les deux types d'information au sein d'un même circuit, être qualifiés de mixtes.

6.1.3 Carte ARDUINO :

Arduino est une plateforme électronique open source basée sur du matériel et des logiciels faciles à utiliser. Les cartes Arduino sont capables de lire les entrées, traiter l'information et de le transformer en sortie [228].

Grâce à sa simple utilisation, Arduino a été utilisé dans des milliers de projets et d'applications.

6.2 Les logiciels open-source :

Ils peuvent être utilisés pour implémenter les algorithmes d'optimisation sur les plateformes embarquées. Ces outils logiciels peuvent générer des codes d'optimisation personnalisés à l'aide de langages de programmation de haut niveau, tels que C / C ++ ou Python, adaptés aux applications en temps réel.

Une boîte à outils de prototypage FPGA open source pour l'optimisation intégrée a été récemment développée (PROTOIP) [229] pour permettre la conception rapide, la validation et le prototypage d'algorithmes écrits en langage C ou MATLAB sur des plateformes FPGA.

Pour le domaine du Pancréas Artificiel, effectuer des essais directement sur des patients est très dangereux. Des essais sur des patients virtuels sont impératifs avant de passer à l'être humain. Cette étape est généralement le point de départ de toute évaluation de conception de contrôle, puisque le simulateur métabolique UVA / Padova est un outil accepté par la FDA, est implémenté sur MATLAB.

Dans notre travail, Un patient virtuel est considéré sur l'environnement RTI (real time interface) de la carte DS1103. Le paragraphe suivant donne une description du banc d'essai.

6.3 Description du banc d'essai

Le banc d'essai expérimental développé est illustré sur la figure 6.2. Il est constitué de :

- **Carte Arduino Mega** : jouera le rôle de la carte de commande pour calculer le débit de dose d'insuline à injecter au patient virtuel.
- **Oscilloscope numérique** : pour visualiser les signaux de sortie (glycémie, insuline injectée).
- **Carte dSPACE DS1103** : Les systèmes dSPACE sont utilisés dans plusieurs applications nécessitant un pilotage en temps réel à l'aide d'un PC de commande. La programmation se fait à l'aide de l'outil de modélisation SIMULINK, qui aide à poser le problème d'une manière graphique en utilisant les blocs interconnectés. En fait,

beaucoup de systèmes de développement en temps réel à base de DSP viennent maintenant avec une interface à Simulink par laquelle ils peuvent convertir les blocs de Simulink en un code machine qui peut être exécuté sur un système à base de DSP. Ceci réduit considérablement le temps de développement et de prototypage pour le contrôle des systèmes [230].

Cette carte jouera trois rôles à savoir :

- Le rôle de la pompe à insuline,
- Le rôle du patient virtuel (modèle de Bergman),
- Le rôle du capteur continu de glucose (CGM).

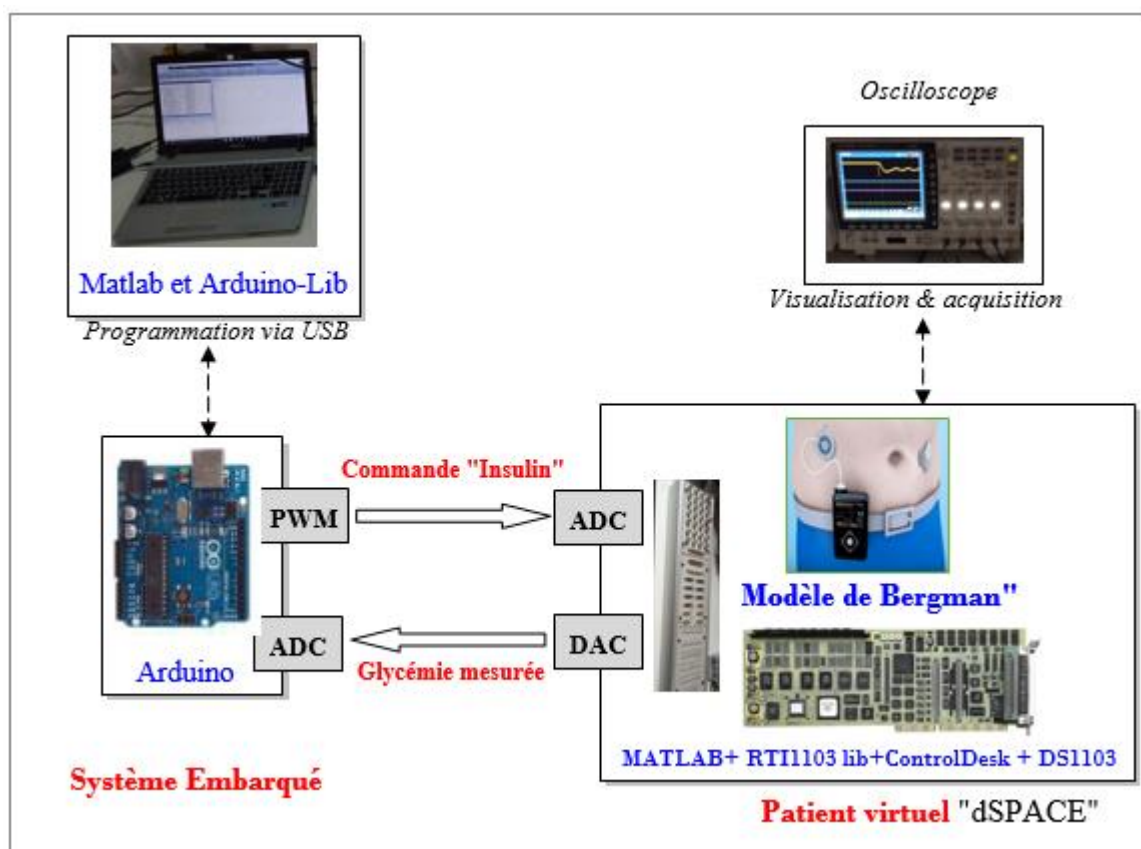


Figure 6. 2: Banc expérimental à base de dSPACE 1103.

6.3.1 Principales caractéristiques de la carte dSPACE DS1103.

Le DS1103 est un système électronique conçu entre autre pour développer des systèmes de commande en temps réel. Ce système est relativement rapide grâce notamment à la présence de deux processeurs de signaux. Le temps réel du système permet d'une part de faire l'acquisition des mesures nécessaires et d'autre part d'élaborer la commande [231]. Le DS1103 présente les caractéristiques suivantes :

- **La conversion analogique numérique (ADC) :**L'unité ADC comprend :
 - **Le DSP maitre dispose de ;**
 - 04 convertisseurs disposés en parallèle, multiplexés en 4 canaux de résolution de 16 bits pour chaque, avec un temps de conversion de 4 μ s. La plage du signal d'entrée est comprise entre -10V et +10V.
 - 04 convertisseurs disposés en parallèle avec 1 canal pour chacun à 12 bits de résolution à 800 ns de temps de conversion et la plage du signal d'entrée est comprise entre -10V et +10V.
 - **Le DSP esclave dispose de :**

02 convertisseurs en parallèle, multiplexés en 4 canaux de résolution de 10-bit, le temps de conversion est de 6 μ s avec un signal d'entrée de \pm 10V.
 - **Les entrées/sorties numériques (Digital I/O)**
 - L'unité I/O du DSP maître dispose de 32-bit input/output ;
 - L'unité I/O du DSP esclave dispose d'uniquement 19-bit input/output.
 - **Un support de communication CAN**
 - CAN 2.0A, 2.0B et ISO/DIS 11898.
 - **La conversion numérique/analogique (DAC)**
 - 02 DAC avec 4 canaux chacun à 14-bit de résolution et de \pm 10 V de plage de la tension sortie.
 - **Une Interface Codeur Incrémental.**
 - 01 canal analogique avec un compteur de 22/38-bit,
 - 01 canal numérique avec un compteur de 16/24/32-bit,
 - 05 canaux numériques avec un compteur de 24-bit.
 - **Contrôleur d'interruption.**
 - **Interface de communication série (Serial I/O)**
 - Interface UART, configurable en mode RS-232 ou RS-422.
 - **Compteurs internes (Timer)**
 - Décompteur 32-bit avec fonction d'interruption (Timer A) ;
 - Compteur 32-bit avec pre-scaler et fonction d'interruption ;
 - Décompteur 32-bit avec fonction d'interruption (PPC built-in Decrementer) ;
 - Registre base de temps 32/64-bit (PPC built-in Time base Counter).
 - **Compteur comparateur entrée/sortie (Timing I/O)**
 - **L'unité Timing I/O du DSP esclave contient**
 - 4 sorties PWM accessibles pour le standard DSP PWM générateur ;
 - 3 x 2 sorties PWM accessibles pour le DSP PWM3 générateur et le DSP PWM-SV générateur ;
 - 4 canaux parallèles accessibles pour le générateur de fréquence du DSP esclave ;
-

- 4 canaux parallèles accessibles pour le générateur de fréquence (F2D) et le (PWM2D) du DSP esclave.

La figure 6.3 résume l'architecture du DS1103.

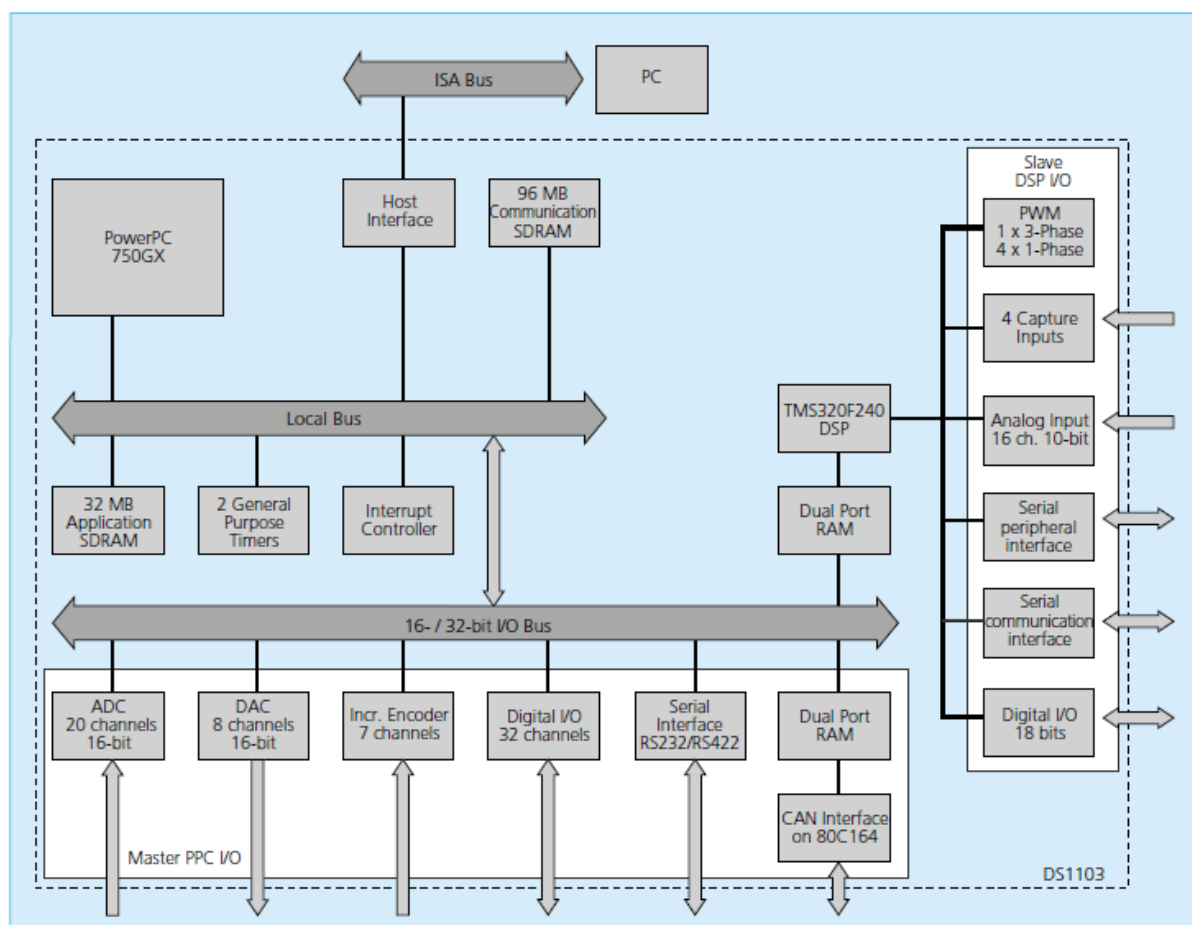


Figure 6. 3: Architecture et périphérie du DS1103 [232].

6.3.2 La carte Arduino Mega

La carte Arduino Mega est une carte à microcontrôleur basée sur un Atmega1280, cette carte dispose de (figure 6.4) [233]:

- 54 broches numériques d'entrées/sorties (dont 14 peuvent être utilisées en sorties PWM),
- 16 entrées analogiques (qui peuvent également être utilisées en broches entrées/sorties numériques),
- 4 UART (port série matériel),
- Quartz 16Mhz,
- Connexion USB,
- Connecteur d'alimentation jack,

- Un connecteur ICSP (programmation "in-circuit"),
- Un bouton de réinitialisation (reset).

Elle contient tout ce qui est nécessaire pour le fonctionnement du microcontrôleur; Pour pouvoir l'utiliser et se lancer, il suffit simplement de la connecter à un ordinateur à l'aide d'un câble USB (ou de l'alimenter avec un adaptateur secteur ou une pile, mais ceci n'est pas indispensable, l'alimentation étant fournie par le port USB).

La carte Arduino Mega est compatible avec les circuits imprimés prévus pour les cartes Arduino Uno, Duemilanove ou Diecimila [234].



Figure 6. 4: Carte Arduino Mega.

6.3.2.1 Synthèse des caractéristiques

Microcontrôleur Atmega1280	caractéristiques
Tension de fonctionnement	5V
Tension d'alimentation (recommandée)	7-12V
Tension d'alimentation (limites)	6-20V
Broches E/S numériques	54 (dont 14 disposent d'une sortie PWM)
Broches d'entrées analogiques	16 (utilisables en broches E/S numériques)
Intensité maxi disponible par broche E/S (5V)	40 mA
Intensité maxi disponible pour la sortie 3.3V	50 mA
Intensité maxi disponible pour la sortie 5V	Fonction de l'alimentation utilisée - 500 mA max si port USB utilisé seul
Mémoire Programme Flash	256 KB dont 8 KB sont utilisés par le bootloader
Mémoire SRAM (mémoire volatile)	8 KB
Mémoire EEPROM (mémoire non volatile)	4 KB
Vitesse d'horloge	16 MHz

Tableau 6. 1: Caractéristiques de la carte Arduino Atmega 1280.

6.4 Architecture logicielle

La solution logicielle retenue et qui s'offre à nous, pour implanter la commande non linéaire, est l'utilisation du logiciel de calcul « MATLAB » surmonté du modéleur graphique « SIMULINK » [235].

L'avantage de cet environnement est, qu'une loi de commande élaborée sous SIMULINK s'implante directement sur la carte dSPACE au moyen de l'interface logiciel « Real Time Workshop ». En effet, dès que l'algorithme de commande est chargé dans dSPACE, l'application s'exécute en temps réel indépendamment du PC.

Les périphériques soft de la carte dSPACE sont accessibles dans la librairie du logiciel SIMULINK sous le nom RTI1103. Ainsi donc, pour passer d'une simulation à l'expérimentation sur banc, il suffit de supprimer du schéma de simulation les entrées/sorties simulées ainsi que les modèles simulés, et de les remplacer par des entrées/sorties (DAC, ADC, Inplug et Outplug) de la librairie DS1103 correspondant au périphériques de connexions physiques.

Les périphériques soft de la carte Arduino sont accessibles dans la librairie du logiciel Simulink sous le nom *Simulink Support Package for Arduino Hardware*, Téléchargeable directement du site de MathWorks (Figures 6.5, 6.6).

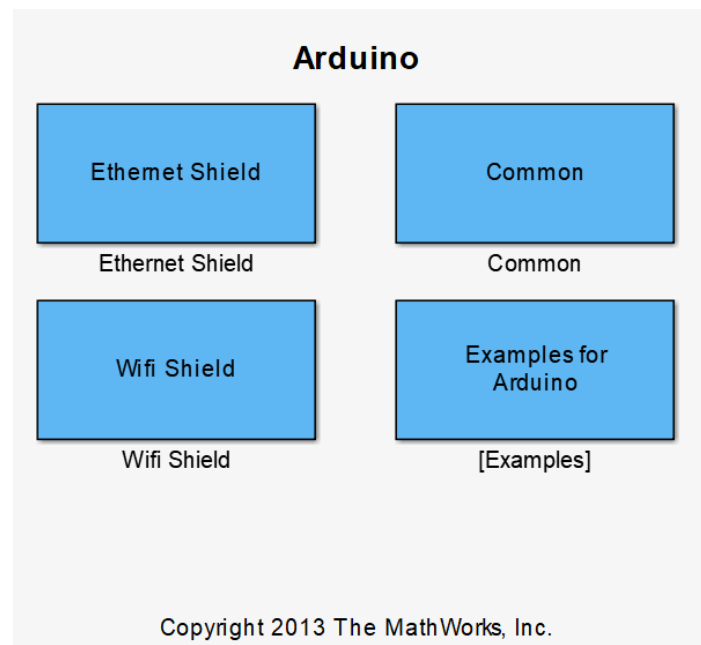


Figure 6. 5: Librairie Arduino.

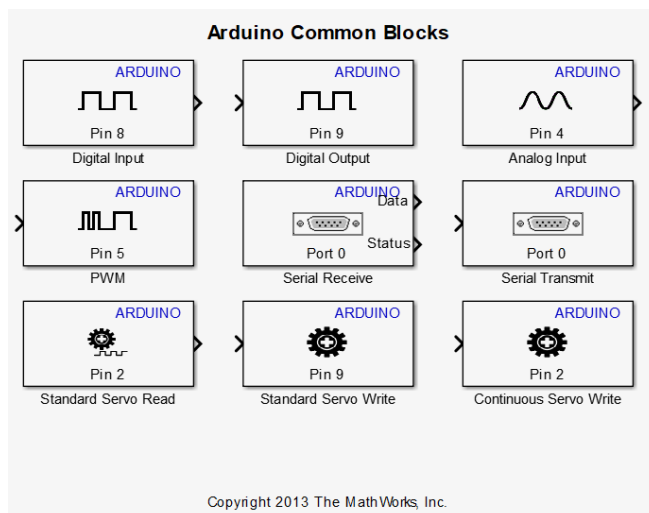


Figure 6. 6: Librairie Arduino common Blocks.

6.5 Validation des modèles de simulation

6.5.1 Implantation d'un démarrage direct

L'implantation du patient virtuel est réalisée à l'aide du logiciel MATLAB/SIMULINK. La génération du code nécessaire à l'implantation de ce démarrage sur la carte dSPACE est réalisée à travers l'interface RTI du logiciel SIMULINK. On visualisera la glycémie, les repas, l'insuline injecté. Figures (6.7, 6.8).

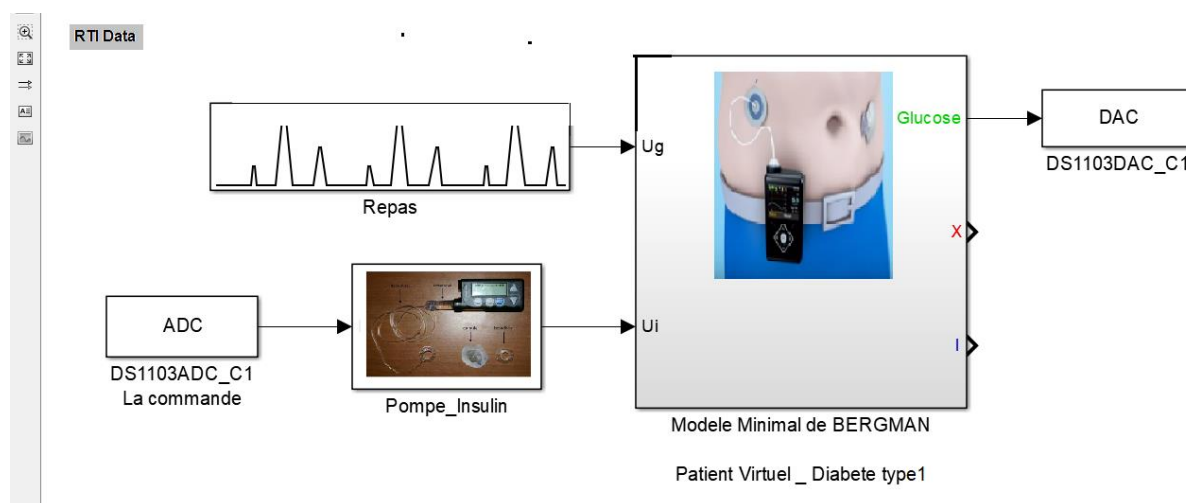


Figure 6. 7: Patient virtuel dSPACE 1103.

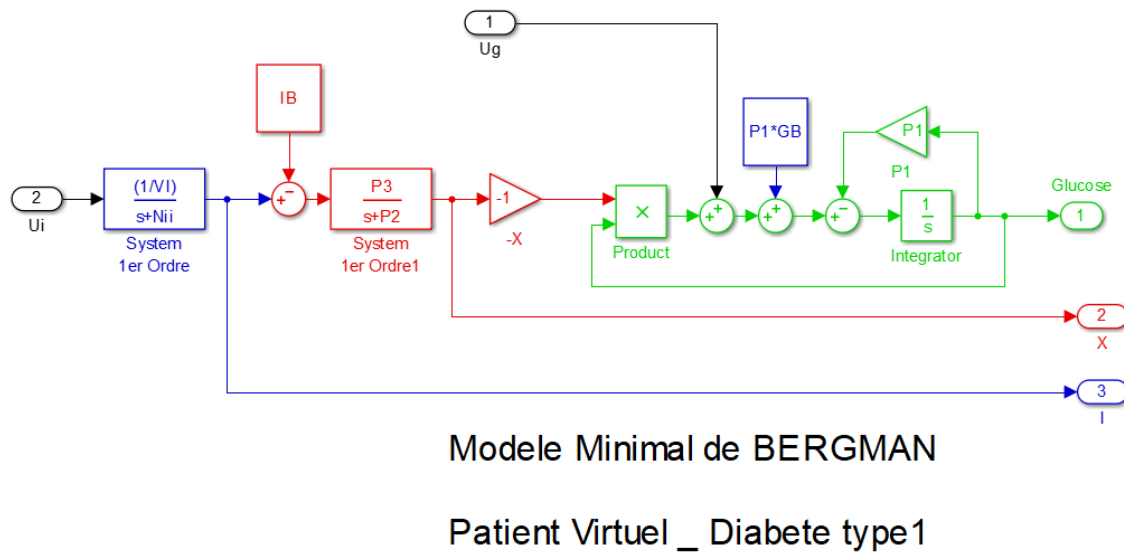


Figure 6. 8 : Patient virtuel, modèle de Bergman.

L'implantation de la commande qui permet le calcul du débit d'insuline est réalisée à l'aide du logiciel MATLAB/SIMULINK. La génération du code nécessaire à l'implantation sur la carte Arduino Mega est réalisée à travers l'interface RTI du logiciel SIMULINK. On visualisera la glycémie, les repas, l'insuline injecté, Figure 6.9.

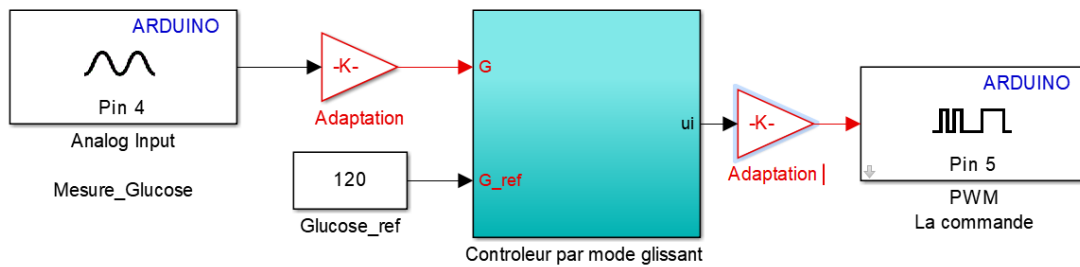


Figure 6. 9 : Commande système embarqué Arduino Mega.

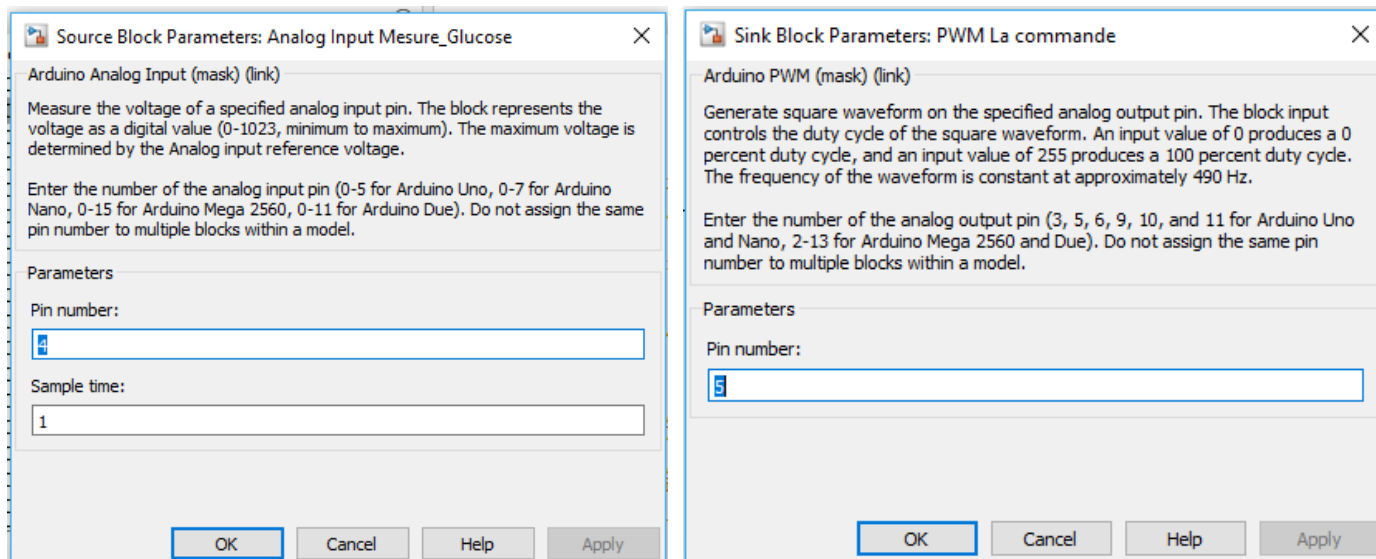


Figure 6. 10 : Configuration des UART(s)

Cette opération est réalisée en temps réel avec une période d'échantillonnage fixée à 10^{-2} sec en utilisant Euler ordre 1.

6.6 Résultats expérimentaux

Les figures (6.11) (6.12) (6.13) représentent les régulateurs utilisés et une vue du banc d'essai du laboratoire LSP-IE.

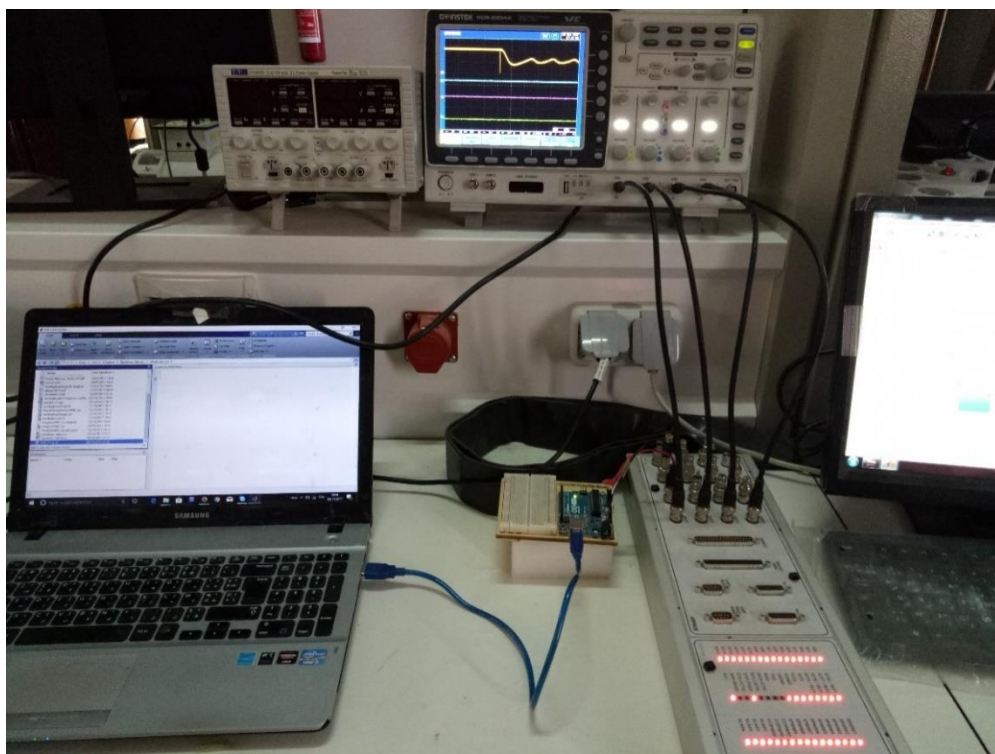


Figure 6. 11 : Vue de l'ensemble du banc d'essai.

6.6.1 Commande par mode glissant d'ordre 1 :

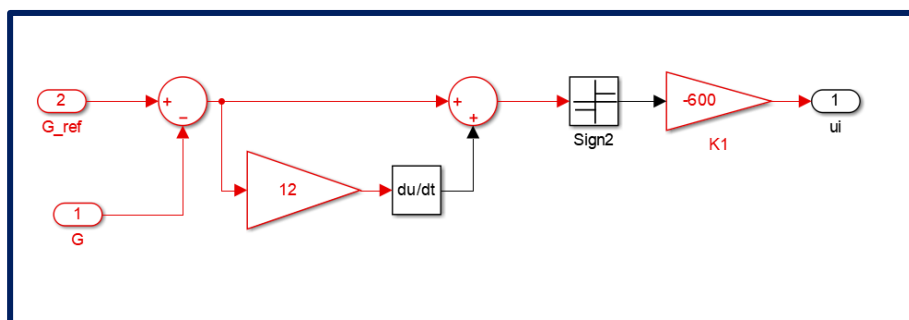


Figure 6. 12 : Régulateur par mode glissant d'ordre un.

6.6.2 Commande par mode glissant d'ordre 2 :

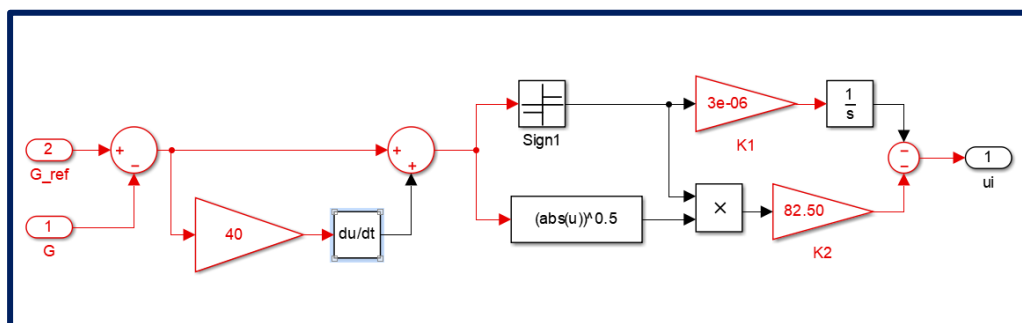


Figure 6. 13 : Régulateur par mode glissant d'ordre 2.

La figure 6.14 représente la perturbation du repas utilisée dans l'expérience.

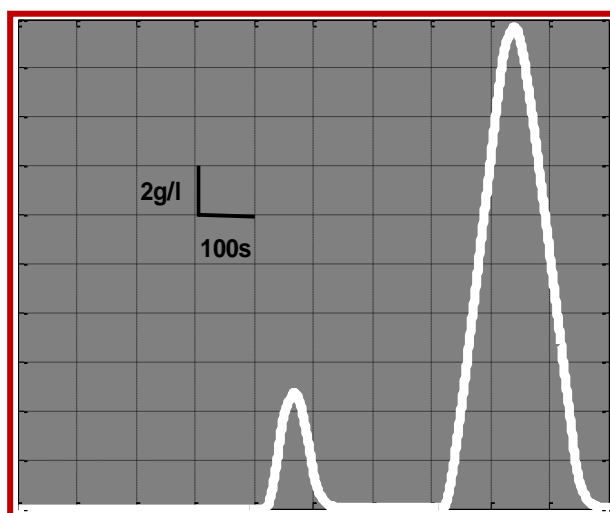


Figure 6. 14 : Profil de la perturbation du repas utilisée en simulations.

Les figures 6.15, 6.16 et 6.17 représentent les réponses de la boucle fermée pour la commande par glissement d'ordre un et d'ordre deux proposés dans le chapitre 4. Les scénarios de test ont été définis avec une consigne de glycémie constante égale à 120 mg / dL.

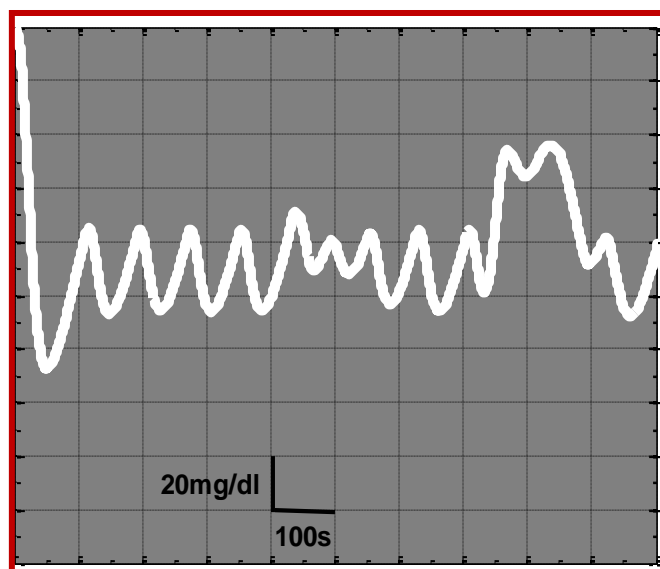


Figure 6. 15 : Réponse de la glycémie pour la commande par mode glissant d'ordre un S1.

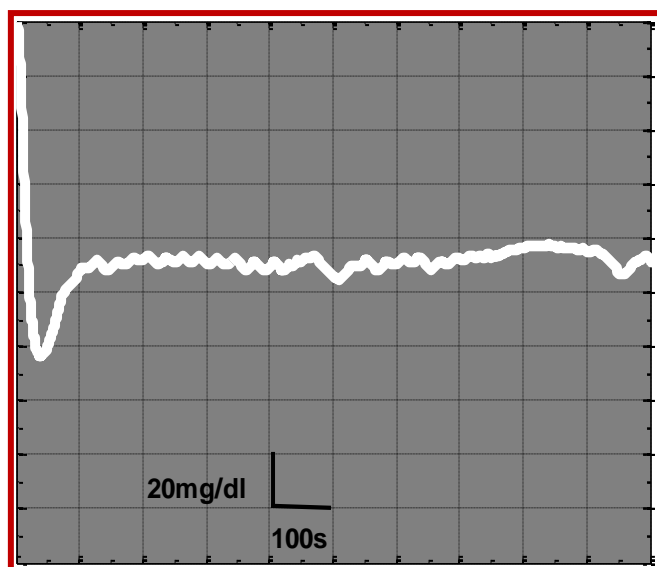


Figure 6. 16 : Réponse de la glycémie pour la commande par mode glissant d'ordre un S2.

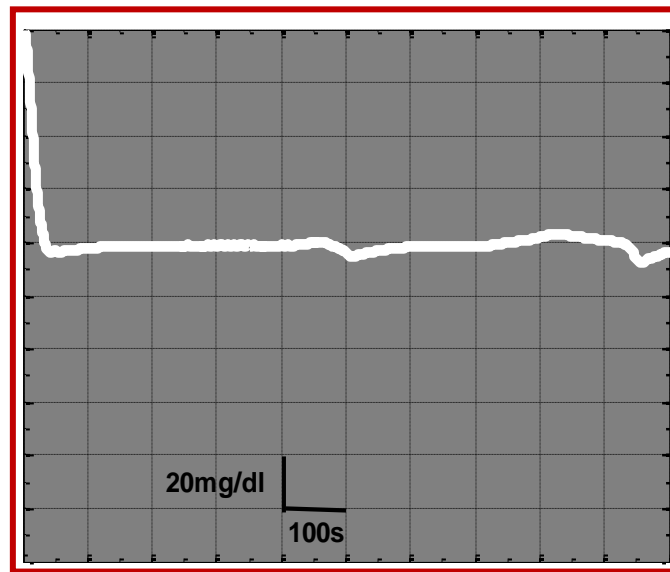


Figure 6. 17 : Réponse de la glycémie pour la commande par mode glissant d'ordre deux.

6.7 Conclusion

Dans ce chapitre ; nous avons présenté l'implantation de la commande de la glycémie sur un système embarqué à base d'Arduino Mega. Ce système a des caractéristiques rapides et faciles et son prix global n'est pas élevé et permet après son développement de satisfaire les patients diabétiques.

La carte Arduino présente un avantage grâce à l'offre très riche de ses connectivités, qui permettent par exemple la transmission du résultat mesuré à une application de téléphone mobile via la technologie Bluetooth, ou bien vers le diabétologue traitant.

Les résultats obtenus lors de cette expérimentation semblent valider ceux obtenus en simulation.



Conclusion Générale

Conclusion Générale

Le diabète reste parmi l'une des maladies fréquemment rencontrées. De ce fait, plusieurs travaux ont été consacrés pour mieux comprendre son mécanisme, ses causes, sa reconnaissance et sa classification.

Le contrôle embarqué pour les applications médicales est un domaine émergent qui est motivé par le besoin de développer des dispositifs médicaux portables qui contrôlent activement le traitement et la gestion du patient.

Notre travail de recherche s'inscrit dans une démarche tentant la réalisation d'un système embarqué appliqué au domaine médicale, nous nous sommes donc concentrés sur la régulation de la glycémie en utilisant des commandes intégrables. Ce système embarqué se résume en un pancréas artificiel pouvant être une solution au traitement standard par multi injections utilisé par des patients ayant le diabète de type 1.

Dans la commande des systèmes non linéaires, la stabilité est un élément très important. Nous avons utilisé quatre méthodes de commande connues dans le domaine industriel, mais leur efficacité reste difficile à évaluer sur les modèles mathématiques proposés afin de mimer au maximum la régulation physiologique de la glycémie par le pancréas.

L'analyse globale du modèle minimal de Bergman présenté, permet de dire qu'il est le simple et a permis de modéliser les éléments qui constituent le système de régulation. Il pourrait être utilisé pour donner des approximations sur la réaction du système glucose-insuline. Par contre, dans ce modèle, on retrouve généralement des conditions multiples comme: le retard lié à la diffusion de l'insuline, l'activité physique et autres paramètres qui ne sont pas pris en compte, ce qui empêchent une représentation précise du fonctionnement de la boucle fermée.

C'est un modèle dédié à la commande représenté par des équations différentielles non linéaires mais ne figure pas dans les pancréas artificiels qui existent sur le marché.

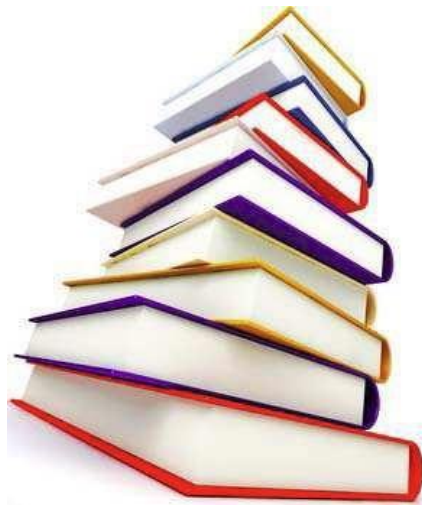
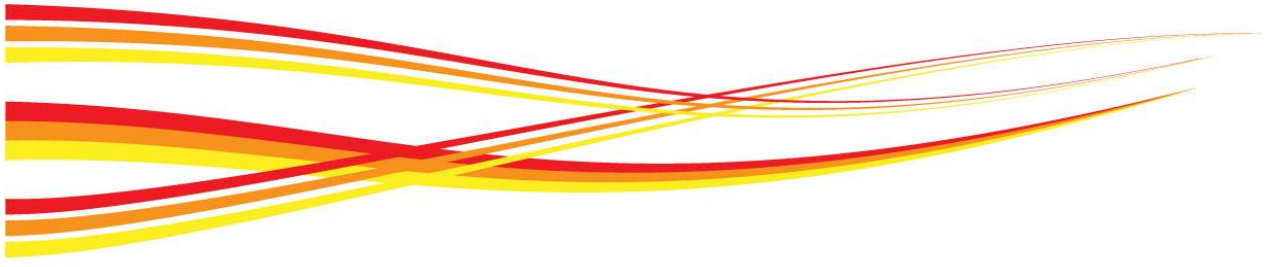
L'implantation de la commande sur un système embarqué low cost a montré l'efficacité des différentes commandes proposées à l'essai sur un patient virtuel, ce qui implique que la boucle fermée est fonctionnelle.

Pour les méthodes non linéaires, la stabilité passe au premier plan pour devenir l'élément clé du design. La loi de commande tient compte de la dynamique d'adaptation. Ces deux dernières, ainsi que la fonction de Lyapunov qui garantit la stabilité et les performances du système global, sont conçues simultanément, grâce à la technique réursive du Backstepping et ses variantes. D'après les résultats de simulation du chapitre 3, La technique du Backstepping offre un outil efficace qui permet, pour les systèmes non linéaires de tout ordre, de construire récurivement, et d'une manière systématique et directe, la loi de commande et la fonction de Lyapunov qui assurent la stabilité de la boucle.

La commande par mode glissant est par sa nature une commande non linéaire, dont la commande varie d'une manière discontinue. Elle est caractérisée par sa robustesse vis à vis des perturbations externes et internes. Les performances désirées du système sont utilisées pour déterminer la surface de glissement. La loi de commande est choisie dans le but d'assurer les conditions de convergence et de glissement c'est à dire, l'attractivité et l'invariance des surfaces de commutation ce qui permet au système de tendre toujours vers la surface de glissement. Son problème majeur qui a causé, au départ, son délaissement par les automaticiens est le phénomène de chattering. Ce dernier, néfaste pour les actionneurs, est dû aux oscillations de la commande. La solution à ce problème de broutement réside dans la commande par mode glissant d'ordre supérieur.

La conception d'un contrôleur NMPC robuste qui assure de bonnes performances de contrôle dans un cadre de données échantillonnées est d'une importance primordiale.

Pour se rapprocher du modèle réel d'un patient T1DM, on doit introduire une représentation de la cinétique d'absorption de l'insuline par voie sous-cutanée et on doit en outre modéliser le délai entre la mesure de glucose sanguin et du glucose interstitiel en sous-cutané qui ne peut être négligé, et qui est, de manière connue, indépendant de l'action de l'insuline.



Bibliographie

Références:

- [1] International Diabetes Federation, "IDF Diabetes Atlas" Eighth Edition 2017. <http://diabetesatlas.org>
- [2] Société Algérienne de diabétologie, "PV de la première journée de transition des Diabetes Type1", 1ère Journée de Transition DT1, Hôtel Mercure, Alger, Mai 2017.
- [3] G. Gorochov, T. Papo. "Immunologie" Inter Med collect. Doin. 2001.
- [4] F. Andreelli and J. Girard, "Régulation de l'homéostasie glucidique", Chapter Book, Traité de Diabétologie, Tome1, pp. 22–40. Editions Lavoisier 2009.
- [5] C. Boitard, "Physiopathologie du diabète de type 1", Chapter Boock, Traité de Diabétologie, Tome1, pp. 113–125. Editions Lavoisier 2009.
- [6] P. Drouin, et al, "Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères". Diabetes & Metabolism, Vol.25, N°1, pp.72–83,1999, Paris.
- [7] E. Habet, "De la pompe à insuline au pancréas artificiel", Thèse de doctorat en pharmacie. Université Aix-Marseille, 1999, France.
- [8] BW. Bode, WV. Tamborlane, PC. Davidson, "Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes", Postgrad Med, Vol. 111, N°5, pp.69-77; 2002, USA .
- [9] VW. Bolie, "Coefficients of normal blood glucose regulation", J Appl Physiol, Vol. 16, N°5, pp.783- 788, 1961.
- [10] RN. Bergman, "Toward physiological understanding of glucose tolerance : the minimal model approach". Diabetes, Vol.38, N°.12, pp.1512-1527, 1989, USA.
- [11] A. De Gaetano Arino O: "Mathematical Modelling of the Intravenous Glucose Tolerance Test". Journal of mathematical biology, vol. 40, no 2, p. 136-168, 2000.
- [12] C. Dalla man & al: "Meal simulation model of the glucose-insulin system." IEEE transactions on biomedical engineering, vol. 54, no. 10, October 2007
- [13] R. Hovorka & al."Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes". Institute of physics publishing. Physiol. Meas. vol. 25, no 4, p. 905–920. 2004.
- [14] A.M. Albisser, B.S. Leibel, & al. "An artificial endocrine pancreas". Diabetes, vol. 23, no 5, p. 389-396, 1974.
- [15] E.M. Pfeiffer, C. Thum, and A.H. Clemens. "The artificial beta cell, a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion". Hormone and Metabolic Research, vol. 6, no 05, p. 339-342. 1974.
- [16] F. Chee, T.L Fernando & al. "Expert PID control system for blood glucose control in critically ill patients". IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, vol. 7, no 4, p. 419-425. 2003
- [17] G. Marchetti, M. Barolo. "An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes". IEEE transactions on biomedical engineering. vol. 55, no 3, p. 857-865. 2008.
- [18] S.A.Weinzimer, G.M. Steil, "Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas". Diabetes Care, vol. 31, no 5, p. 934-939, 2008.
- [19] https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160017S017a.pdf
- [20] A. Abu-Rmileh and W. Garcia-Gabin. "Smith predictor sliding mode closed-loop glucose controller in type 1 diabetes". IFAC Proceedings Volumes, vol. 44, no 1, p. 1733-1738. 2011.

-
- [21] A. Abu-Rmileh and W. Garcia-Gabin. “Wiener sliding-mode control for artificial pancreas: a new nonlinear approach to glucose regulation”. *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 107, no 2, p. 327-340. 2012.
- [22] W. Garcia-Gabin, J. Bondia. “Robust sliding mode closed-loop glucose control with meal compensation in type 1 diabetes mellitus”. *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 41, no 2, p. 4240-4245. 2008.
- [23] R. Hovorka & al.”Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes”. *Institute of physics publishing. Physiol. Meas.* vol. 25, no 4, p. 905–920. 2004.
- [24] L. Kovacs, P. Szalay, B. Benyo, and J.G. Chase. “Robust tight glycaemic control of icu patients”. *IFAC Proceedings Volumes*, , vol. 44, no 1, p. 4995-5000. 2011.
- [25] M.Abdelaziz, K.Ghedjati and A.Hachana “Blood Glucose Regulation in Diabetics Using H_{∞} Control Techniques”, *European Journal of Advances in Engineering and Technology*, vol. 2, p. 1-6. 2015
- [26] R. Mauseth, Y. Wang, E. Dassau, R. Kircher.” Proposed clinical application for tuning fuzzy logic controller of artificial pancreas utilizing a personalization factor”. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 4, no 4, p. 913-922, 2010.
- [27] E. Atlas, R. Nimri, S. Miller. “Md-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes”. *Diabetes Care*, vol. 33, no 5, p. 1072-1076. 2010.
- [28] E. Dassau, C.C. Palerm, H. Zisser, B.A. Buckingham. “In silico evaluation platform for artificial pancreatic beta-cell development - a dynamic simulator for closed-loop control with hardware-in-the-loop”. *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 11, no 3, p. 187-194, 2009.
- [29] L. Magni, D. M. Raimondo, L. Bossi, C. Dalla Man & al. “Model predictive control of type 1 diabetes: An in silico trial”. *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 41, no 2, p. 4246-4251. 2008.
- [30] R. Hovorka. “Continuous glucose monitoring and closed-loop systems”. *Diabetic Medicine*, vol. 23, no 1, p. 1-12. 2006.
- [31] G. M. Steil and K. Rebrin. “Closed-loop insulin delivery - what lies between where we are and where we are going?”. *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 2, no 2, p:353 - 362, 2005.
- [32] D. B. Keenan, R. Cartaya, and J. J. Mastrototaro. “Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm”. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 4, no 1, p. 111-118, 2010.
- [33] K. Rebrin, N. F. Sheppard Jr., and G. M. Steil. “Use of subcutaneous interstitial fluid glucose to estimate blood glucose: Revisiting delay and sensor onset”. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol.4, no 5, p. 1087-1098, 2010.
- [34] R. Hovorka, K. Kumareswaran, J. Harris. “Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies”. *British Medical Journal*, vol. 342, p. d1855, 2011.
- [35] 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”. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 68, no 6, p. 1456-1467.1981.
- [36] J. T. Sorensen. “A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes”. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [37] J.E. Tomayko, Livre “Computers in Spaceflight The NASA Experience” Chap. 2 Computers On Board The Apollo Spacecraft - The Apollo guidance computer: Hardware .1988
-

- [38] S.F. Schmidt. "The Kalman filter-Its recognition and development for aerospace applications". *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, vol. 4, no 1, p. 4-7. 1981
- [39] E. Bantegnie & al. "Le livre blanc des systemes embarqués". Syntec informatique, juin 2009.
- [40] L. Gauthier. "Génération de système d'exploitation pour le ciblage de logiciel multitâche sur des architectures multiprocesseurs hétérogènes dans le cadre des systèmes embarqués spécifiques". (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Grenoble-INPG). 2001
- [41] E. Simeu. "Test et surveillance intégrés des systèmes embarqués". Thèse d'habilitation. Université Joseph-Fourier-Grenoble I. 2005
- [42] P.Buret. "Sécurité temps réel dans les systèmes embarqués critiques". Thèse de doctorat. Limoges. 2015.
- [43] PY Benhamou et S Lablanche, Sandrine. "Diabète de type 1: perspectives technologiques ". *MCED*, vol. 92, p. 11-16. 2018
- [44] https://www.dinnosante.fr/fre/21/le-materiel/pompes-insuline?mobile_bloc=le_materiel
- [45] C G-Legagneur. "Utilisation du traitement par pompe à insuline chez les enfants diabétiques de type 1 suivis à l'hôpital d'enfants du chu de Nancy : étude descriptive de 50 cas". Thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine, Université Henri Poincaré, Nancy 1 2011.
- [46] A De Leiva Hidalgo, EB Brugués, A de Leiva Pérez. " From pancreatic extracts to artificial pancreas: History, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone". I: *The Pioneers*. ario, vol. 25, no 1, p. 62. 2009
- [47] BW Bode, WV Tamborlane, PC Davidson: "Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes". *Postgrad Med* . vol. 111, no 5, p. 69-77.2002.
- [48] J Pickup, H Keen. "Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes". *BMJ* vol. 322. p.1262-1263. 2001
- [49] JC Pickup, H Keen, JA Parsons, KG Alberti" Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia". *Br Med J*, vol. 1, no 6107, p. 204-207. 1978.
- [50] R Aathira, V Jain," Advances in management of type 1 diabetes mellitus". *World journal of diabetes*, vol. 5, no 5, p. 689.2014.
- [51] F AL AMOURI . "Place du holter glycémique" CGMS" dans la prise en charge du diabète (à propos de 11 cas)".Thèse de doctorat. Université Mohamed V Rabat. 2008.
- [52] J.L Selam. "External and implantable insulin pumps: current place in the treatment of diabetes". *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, vol. 109, no Suppl 2, p. S333-S340. 2001.
- [53] FM Alsaleh, FJ Smith, S Keady. Insulin pumps: from inception to the present and toward the future. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, vol. 35, no 2, p. 127-138.2010.
- [54] M Hirose, EA Beverly, K Weinger, Quality of life and technology: impact on children and families with diabetes. *Current diabetes reports*, vol. 12, no 6, p. 711-720. 2012
- [55] Z. Arbouche, état de lieu de la pompe à insuline en Algérie. sadiabdz.com/upload/File/2016/pdf/8-Z.ARBOUCHE.pdf.
- [56] C. Gérard-legagneur,"Utilisation du traitement par pompe à insuline chez les enfants diabétiques de type 1 suivis à l'hôpital d'enfants du chu de Nancy : étude descriptive de 50 cas". Thèse de docteur en médecine. Université Henri Poincaré, Nancy 1. 2011
- [57] H Hanaire, V Lassmann-Vague & al," Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of the art". *Diabetes Metab*. vol. 34, no 4, p. 401-423.2008.

- [58] M Phillip, T Battelino & al :” Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes”. *Diabetes Care* . vol. 30, no 6, p. 1653-1662. 2007.
- [59] FJ Ampudia-Blasco, B Hasbun, R Carmena: A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy: is there any insulin preparation free of complications? *Diabetes Care* . vol. 26, no 3, p. 953-954.2003.
- [60] PM Holterhus, R Odendahl & al:” Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy”. *Diabetes Care*, vol.30, no 3, p.568-573. 2007.
- [61] DM Maahs, LA Horton & al, “The use of insulin pumps in youth with type 1 diabetes”. *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 12, no S1, p. S-59-S-65. 2010
- [62] S Migrenne, N Marsollier & al, “Importance of the gutbrain axis in the control of glucose homeostasis”. *Curr Opin Pharmacol* vol. 6, no 6, p. 592-597, 2006.
- [63] F Andreelli, and J Girard, “Régulation de l’homéostasie glucidique”, *Traité de Diabétologie (tome 1), chapter (2), Métabolisme énergétique et physiologie*, pages 22–40. Flammarion Médecine Sciences. 2009.
- [64] I Ben Abbes : "Développement d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique appliqué aux patients diabétiques de type 1". Thèse de doctorat de supélec.2013.
- [65] J.GIRARD. "Le rôle du rein dans l’homéostasie du glucose". *Médecine des maladies métaboliques*, vol. 7, no 1, p. 41-48. 2013
- [66] http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/IMG/gif/regul_post.gif
- [67] H.Mosbah et F.Andreelli, "Physiologie de la sécrétion d’insuline". *Médecine des maladies métaboliques*, vol. 6, no 3, p. 215-219. 2012.
- [68] A. Niijima. “The effects of glucose, mannose and 2-deoxyglucose on the efferent discharge rate of the hepatic nerve in the rabbit. *Integrative Control Functions of the Brain*”, ed. by ITO, M., Kodansha Ltd., Tokyo, vol. 1, p. 298-300. 1978
- [69] A. Niijima, “Control of liver function and neuroendocrine regulation of blood glucose levels”. *Integrative functions of the autonomic nervous system*, p. 68-83.1979
- [70] <https://www.sucre-info.com/content/uploads/2018/01/fiche-sucessante-5-digestion.pdf>
- [71] D. Dubois-Laforgue ” Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1". *Endocrinologie-Nutrition*, p. 10-366. 2007
- [72] G Gorochov,. and T Papo, *Immunologie*, p.191-192, paris 2000.
- [73] *Atlas du diabete de la FID, Huitième édition* 2017.
- [74] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, vol. 329, no 14, p. 977-986.1993.
- [75] Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no 25, p. 2643-2653. 2005
- [76] J.Sicard, "Changement de paradigme. Société francophone du diabete 2017" <http://www.epcopharma.org/sfd-2017-changement-de-paradigme/>
- [77] MD Feher, CJ Bailey & al. “Reclassifying insulins”. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, vol. 4, no 1, p. 39-42. 2004
- [78] AL Fournier, L Chaillous, "Diabete de type 1", *la revue du praticien médecine générale*, Tome 29, n° 949, novembre 2015.

-
- [79] L Ratheau, N Jeandidier & al." How technology has changed diabetes management and what it has failed to achieve". *Diabetes & metabolism*, vol. 37, p. S57-S64. 2011.
- [80] E. Renard. "Le CGMS TM: un système de mesure glycémique en continu". *Sang Thrombose Vaisseaux*, vol. 18, no 4, p. 215-219. 2006
- [81] H.M Maghnia, "La modélisation mathématique et simulation en diabétologie". Mémoire de Fin d'étude. Master en mathématiques. Univ de Mostaganem.2013.
- [82] S.Chevret, "Modèles mathématiques utilisés en médecine". *Réanimation*, vol. 16, no 3, p. 240-244.2007.
- [83] HP Himsworth, RB Kerr." Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus". *Clinical science*, vol. 4, p. 119-152. 1939
- [84] D. Anuradha & al. "A Mathematical Model of Glucose - Insulin regulation under the influence of externally ingested glucose (G-I-E model)". *IJMSI*. Volume 4 Issue 5 p.54-58. June 2016.
- [85] JT Sorensen."A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes". Thèse de doctorat. Massachusetts Institute of Technology. 1985.
- [86] A Makroglou, J Li, Y Kuang. "Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview". *Applied numerical mathematics*, vol. 56, no 3-4, p.559-573. 2006.
- [87] ME Wilinska, R Hovorka. "Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes". *Drug Discovery Today: Disease Models*, vol. 5, no 4, p. 289-298. 2008.
- [88] NP Balakrishnan, GP Rangaiah & al. "Review and analysis of blood glucose (BG) models for type 1 diabetic patients". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 50, no 21, p. 12041-12066. 2011
- [89] EM Watson, MJ Chappell, F Ducrozet. "A new general glucose homeostatic model using a proportional-integral-derivative controller". *Computer methods and programs in biomedicine* vol. 102, no 2, p. 119-129. 2011
- [90] I. Ben Abbes, "Développement d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique appliqué aux patients diabétiques de type 1". Thèse de doctorat de supélec. juin 2013.
- [91] C. Dalla Man & al, "Meal simulation model of the glucose-insulin system". *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 54, no. 10, p. 1740-1749. October 2007.
- [92] C. Dalla Man & al," The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features". *Journal of diabetes science and technology*, vol. 8, no 1, p. 26-34. 2014.
- [93] P.L. Toutain, A. Bousquet-Mélou. "Les modèles compartimentaux UMR 181 de Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales INRA/ENVT". Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. 2007
- [94] L Hinshaw, C Dalla Man,"Diurnal pattern of insulin action in type 1 diabetes, implications for a closed-loop system". *Diabetes*, vol. 62, no 7, p. 2223-2229. 2013
- [95] A Saad, C Dalla Man "Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals". *Diabetes*, vol. 61, no 11, p. 2691-2700. 2012.
- [96] E Ackerman, LC Gatewood & al. "Model studies of blood-glucose regulation". *The bulletin of mathematical biophysics*, vol. 27, no 1, p. 21-37. 1965.
- [97] V.W Bolie." Coefficients of normal blood glucose regulation", *Journal of Applied Physiology*. vol. 16, no 5, p. 783-788. 1961
- [98] H Hirayama, Y Kasuya & al ."Evaluation of the Bolie model describing blood glucose response for the application to continuous subcutaneous insulin infusion". *Journal of pharmacobio-dynamics*, vol. 8, no 10, p. 808-818. 1985

-
- [99] R Hovorka, F Shojaee-Moradie & al “Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT”. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 282, no 5, p. E992-E1007.2002.
- [100] DM Raimondo “Nonlinear model predictive control. stability, robustness and applications”. *Università degli studi di pavia . Phd thesis*. 2008.
- [101] R Hovorka, V Canonico, LJ Chassin “Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes”. *Physiological measurement*, vol. 25, no 4, p. 905-920. 2004.
- [102] M Quemerai, M Doron & al. "Evaluation d'un nouvel algorithme d'insulinothérapie en boucle semi-fermée, en periode prandiale ". *Diabetes & Metabolism*, vol. 40, p. A12. 2014.
- [103] R Hovorka, LJ Chassin, ME Wilinska & al.”Closing the loop: the adicol experience”. *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 6, no 3, p. 307-318.2004.
- [104] DA Finan, CC Palerm & al, “Identification of empirical dynamic models from type 1 diabetes subject data”. In: *American Control Conference, IEEE*, 2008. p. 2099-2104. 2008.
- [105] RN Bergman, YZ Ider, & al " Quantitative estimation of insulin sensitivity", *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, vol. 236, no 6, p. E667-E677.1979.
- [106] E Friis-Jensen “Modeling and Simulation of Glucose-Insulin Metabolism”, In *Congress Lyngby. IMM-Bachelor-2007*. Technical University of Denmark.
- [107] IS Knudsen."Comparative analysis of mathematical models describing glucose-insulin regulation in vivo”. *Thèse de maîtrise*. University of Stavanger, Norway, 2013.
- [108] ME Fisher.”A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics”. *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 38, no 1, p. 57-61, January 1991.
- [109] GM Steil, B Clark & al. “Modeling insulin action for development of a closed-loop artificial pancreas”. *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 7, no 1, p. 94-108. 2005.
- [110] MJ Quon, C Cochran & al. “Non-insulin-mediated glucose disappearance in subjects with IDDM. Discordance between experimental results”. *Diabetes*, vol. 43, no 7, p. 890-896.1994.
- [111] SM Lynch, BW Bequette. “Model predictive control of blood glucose in type 1 diabetics using subcutaneous glucose measurements”. In: *American Control Conference, Proceedings of the 2002*. IEEE, 2002. p. 4039-4043. May 2002.
- [112] G Pacini, RN Bergman “MINMOD: A Computer Program to Calculate Insulin Sensitivity and Pancreatic Responsivity from the Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test”, *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 23, no 2, p. 113-122. 1986.
- [113] H. Zisser, L. Robinson, W. Bevier & al., “Bolus calculator: a review of four ‘smart’ insulin pumps,” *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 10, no. 6, p. 441–444, 2008.
- [114] K. Mythreyi, S. C. Subramanian, and R. Krishna Kumar, “Nonlinear glucose-insulin control considering delays-Part II: control algorithm,” *Control Engineering Practice*, vol. 28, no. 1, p. 26–33, 2014.
- [115] E. M. Watson, M. J. Chappell & al, “A new general glucose homeostatic model using a proportional-integral-derivative controller,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 102, no. 2, p. 119–129, 2011.
- [116] H. Lee and B. W. Bequette, “A closed-loop artificial pancreas based on model predictive control: human-friendly identification and automatic meal disturbance rejection,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 4, no. 4, p. 347–354, 2009.
-

-
- [117] L. Magni, D. M. Raimondo, C. Dalla Man, & al “Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients: an in silico trial,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 4, no. 4, p. 338–346, 2009.
- [118] I. Y. S. Chávez, R. Morales-Menéndez, and S. O. M. Chapa, “Glucose optimal control system in diabetes treatment,” *Applied Mathematics and Computation*, vol. 209, no. 1, p. 19–30, 2009.
- [119] M. Ottavian, M. Barolo, & al, “Adaptive blood glucose control for intensive care applications,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 109, no. 2, p. 144–156, 2013.
- [120] A. G. Gallardo Hernández, L. Fridman, A. Levant & al., “High-order sliding-mode control for blood glucose: practical relative degree approach,” *Control Engineering Practice*, vol. 21, no. 5, p. 747–758, 2013.
- [121] E. De Geest "Méthodes d'optimisation pour le réglage de contrôleurs PID" Travail de fin d'études réalisé en vue de l'obtention du grade d'Ingénieur Civil Electricien (Electronique) Année Académique Université de Liège.2000-2001
- [122] I Kanellakopoulos, PV Kokotovic & al, "Adaptive feedback linearization of nonlinear systems", In : Decision and Control, Proceedings of the 30th IEEE Conference on. IEEE, 1991. p. 1082-1087.1991.
- [123] M Krstic, PV Kokotovic, "Adaptive Nonlinear Output-Feedback Schemes with Marino-Tomei Controller", *IEEE transactions on Automatic Control*, vol. 41, no 2, p. 274-280. february 1996.
- [124] ZH Li, M Krstić."Optimal Design of Adaptive Tracking Non-linear Systems", *Automatica*, vol. 33, no 8, p. 1459-1473.1997.
- [125] L Guessas, K Benmahammed, "Adaptive Backstepping and PID optimized by Genetic Algorithm In Control of Chaotic Systems", *International Journal of Innovative Computing, Information and Control*, vol. 7, no 9, p. 5299-5312. 2011.
- [126] AR Benaskeur, "Aspects de l'application du backstepping adaptatif à la commande décentralisée des systèmes non linéaires", université Laval Québec, février 2000.
- [127] N Wiener & al, "Extrapolation, interpolation and smoothing of stationary time series". MIT Press Classics Series, Cambridge 1949.
- [128] RE Kalman: “A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems”, *Journal of basic Engineering*, vol. 82, no 1, p. 35-45. 1960.
- [129] RE Kalman, RS Bucy : "New results in Linear Filtering and Prediction Theory”, *Journal of basic engineering*, vol. 83, no 1, p. 95-108. 1961.
- [130] C Keramsi, T Porteboeuf & al "Les filtres de Kalman” *Robotics and Embedded Systems classes of Télécom ParisTech*, mars 2011.
- [131] AM Albisser, BS Leibel & al. “An artificial endocrine pancreas” *Diabetes*, vol. 23, no 5, p. 389-396, 1974.
- [132] R Hovorka . “Continuous glucose monitoring and closed-loop systems”. *Diabetic medicine*, vol. 23, no 1, p. 1-12. 2006.
- [133] GM Steil, K Rebrin & al.” Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes”. *Diabetes*, vol. 55, no 12, p. 3344-3350. 2006.
- [134] SA Weinzimer, GM Steil & al. "Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas”. *Diabetes care*, vol. 31, no 5, p. 934-939. 2008.
- [135] GM Steil, CC Palerm & al. “The effect of insulin feedback on closed loop glucose control”. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 96, no 5, p. 1402-1408. 2011

- [136] MJ O'grady, AJ Retterath & al." The use of an automated, portable glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes". *Diabetes care*, 2012, vol. 35, no 11, p. 2182-2187.2012.
- [137] JL Sherr, E Cengiz & al, "Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes". *Diabetes care*, vol. 36, no 10, p. 2909-2914.2013.
- [138] B Gopakumaran, HM Duman & al. "A Novel Insulin Delivery Algorithm in Rats With Type 1 Diabetes: The Fading Memory Proportional-Derivative Method". *Artificial organs*, vol. 29, no 8, p. 599-607.2005.
- [139] WK Ward, J Engle & al. "The benefit of subcutaneous glucagon during closed-loop glycemic control in rats with type 1 diabetes". *IEEE Sensors Journal*, vol. 8, no 1, p. 89-96.2008.
- [140] JR Castle, JM Engle & al. "Novel use of glucagon in a closed-loop system for prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes". *Diabetes care*, vol. 33, no 6, p. 1282-1287.2010.
- [141] A Dauber, L Corcia & al. "Closed-loop insulin therapy improves glycemic control in children aged < 7 years: a randomized controlled trial". *Diabetes Care*, vol. 36, no 2, p. 222-227.2013.
- [142] E Renard, J Place & al. "Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas". *Diabetes care*, vol. 33, no 1, p. 121-127. 2010.
- [143] SA Weinzimer, JL Sherr & al. "Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes". *Diabetes care*, vol. 35, no 10, p. 1994-1999. 2012.
- [144] FJ Doyle, LM Huyett, "Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms". *Diabetes care*, vol. 37, no 5, p. 1191-1197. 2014.
- [145] BW Bequette ." A critical assessment of algorithms and challenges in the development of a closed-loop artificial pancreas". *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 7, no 1, p. 28-47. 2005.
- [146] G Marchetti, M Barolo & al." An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes". *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 55, no 3, p. 857-865. 2008.
- [147] S Zavitsanou, N Panoskaltsi & al. "Modelling of the insulin delivery system for patients with type 1 diabetes mellitus". In : *Computer Aided Chemical Engineering*. Elsevier. p. 1500-1504. 2011.
- [148] M Krstic, I Kanellakopoulos, & al, "Nonlinear and adaptive control design", Ed. John Wiley and Sons, New York, 1995.
- [149] AM Lyapunov, "The General Problem of the Stability of Motion". *International journal of control*, vol. 55, no 3, p. 531-534.1992.
- [150] A. M. Lyapunov, "Problème général de la stabilité du mouvement", *Trans. Annales de la Faculté des sciences de Toulouse*, volume 2, no 9, pp. 203-469 ,2016.
- [151] HK Khalil. "Nonlinear systems" Prentice-Hall, 2ed edition 1996, Printed in USA.
- [152] D.V. Anosov, "On stability of equilibrium points of relay systems", *Automation and remote control*, vol. 2, p. 135-149, 1959.
- [153] YZ Tzypkin, "Theory of control relay systems", Moscow, Gostekhizdat, 1955
- [154] S.V. Emel'yanov, "On peculiarities of variable structure control systems with discontinuous switching functions", *Doklady ANSSR*, vol. 153, p. 776-778, 1963.
- [155] S. V. Emel'yanov, "Variable structure control systems", *Nauka*, 1967.
- [156] B. Hamel, "Contribution à l'étude mathématique des systèmes de réglage par tout ou rien", *CEMV Service Technique Aeronautique*, vol. 17, p. 1949.1949.

- [157] V.I. Utkin, "Variable structure systems with sliding modes", IEEE Transactions on Automatic Control, vol. 22, no 2, p. 212-222, 1977.
- [158] S. K. Bag, S. K. Spurgeon et C. Edwards, "Dynamic Output Feedback Sliding Mode Design for Linear Uncertain Systems", In : Decision and Control, Proceedings of the 35th IEEE Conference on. IEEE, 1996. p. 4613-4618. December 1996.
- [159] S. Behtash. "Robust output tracking for non-linear systems", International Journal of Control Vol. 51, No.6, pp. 1381-1407, 1990.
- [160] A.J. Fossard, "Commande à structure variable : poursuite approchée du modèle. Application à l'hélicoptère", Rapport Technique DERA 167/91, Décembre 1991.
- [161] T. Boukhobza, M. Djemai et J-P. Barbot, "Nonlinear sliding observer for systems in output and output derivative injection form", Proceedings of IFAC World Congress, Vol 29, no 1, p. 2179-2184., 1996.
- [162] S.V. Emel'yanov, S.V. Korovin et L.V. Levantovsky, "Drift algorithm in control of uncertain processes", Problems of Control and Information Theory, Vol 15, no 6 ,p.425-438, 1986.
- [163] V.I. Utkin "Sliding modes in control and optimization", vol. 2, Springer Verlag Berlin, 1992.
- [164] H. Komurcugil, "Adaptive terminal sliding-mode control strategy for DC-DC buck converters", ISA Transactions vol.51,p.673-681. 2012.
- [165] B. Heck, "Sliding mode control for singularly perturbed systems", International Journal of Control, Vol. 53, p. 985-1001, 1991.
- [166] J.J. Slotine et S.S. Sastry, "Tracking control of nonlinear systems using sliding surfaces with application to robot manipulator", International Journal of Control, vol. 38, no 2, p. 465-492. 1983.
- [167] C. Byrnes, A. Isidori et J.C. Willems, "Passivity, feedback equivalence and the global stabilization of minimum phase nonlinear systems", IEEE Transactions on Automatic Control, Vol. 36, p. 1228-1240, 1991
- [168] C.C de Wit et H. Khenouf, "Quasi continuous stabilizing controllers for nonholonomic systems: design and robustness considerations", Proceedings of the European Control Conference, p. 2630-2635. Rome, Italy, 1995.
- [169] C.C de Wit, N. Fixot et K.J. Astrom, "Trajectory tracking in robot manipulators via nonlinear estimated state feedback", IEEE Transactions on Robotics and Automation, Vol. 8, No 1, p. 138-144, 1992.
- [170] S. Hajri, "Commande dynamique par mode glissant application à la robustification des processus complexe", Thèse de doctorat en automatique et informatique industrielle UNIV de Lille, ENIM, 1997.
- [171] P.Djondiné."Étude des comportements chaotiques dans les convertisseurs statiques". Thèse de doctorat. Université de Cergy Pontoise. 2015.
- [172] L Kovács, B Benyó, & al. "A. Past and present of automatic glucose-insulin control research at BME". In Proceedings of the 10th international symposium of Hungarian researchers, p. 245-252. 2009.
- [173] P Kaveh., Y.B Shtessel. "Blood Glucose Regulation in Diabetics Using Sliding Mode Control Techniques". Proceedings of the 38th Southeastern Symposium on System Theory Tennessee Technological University Cookeville, TN, USA, March 5-7, 2006.
- [174] W Garcia-Gabin, J Vehí & al. "Robust Sliding Mode Closed-loop Glucose Control with Meal Compensation in Type 1 Diabetes Mellitus", IFAC Proceedings Volumes, vol. 41, no 2, p. 4240-4245. 2008.
- [175] P Kaveh, YB Shtessel." Blood Glucose Regulation Via Double Loop Higher Order Sliding Mode Control and Multiple Sampling Rate". In : Modern Sliding Mode Control Theory. Springer, Berlin, Heidelberg, vol 375. p. 427-445.2008.

-
- [176] P Kaveh, YB Shtessel. "Blood glucose regulation using higher order sliding mode control". *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, vol. 18, no 4-5, p. 557-569. 2008.
- [177] W Garcia-Gabin, D Zambrano & al." A sliding mode predictive control approach to closed-loop glucose control for type 1 diabetes". *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 42, no 12, p. 85-90.2009.
- [178] A Abu-Rmileh, W Garcia-Gabin & al. "Internal model sliding mode control approach for glucose regulation in type 1 diabetes". *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 5, no 2, p. 94-102. 2010.
- [179] A Abu-Rmileh, W Garcia-Gabin & al. "A robust sliding mode controller with internal model for closed-loop artificial pancreas". *Medical & biological engineering & computing*, vol. 48, no 12, p. 1191-1201.2010.
- [180] A Abu-Rmileh, W Garcia-Gabin & al. "Smith Predictor Sliding Mode Closed-loop Glucose Controller in Type 1 Diabetes". *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 44, no 1, p. 1733-1738. 2011.
- [181] E Shamsara, O Shamsara & al. "New Approach for Stabilizing of Glucose Concentration Level Using Non-Linear Control Strategies: Improvement of Sliding Mode Control and Fuzzy Logic Technique". *Pharmacology online*, vol. 1, p. 680-688. 2011.
- [182] A Abu-Rmileh, W Garcia-Gabin & al. "sliding-mode control for artificial pancreas: A new nonlinear approach to glucose regulation". *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 107, no 2, p. 327-340. 2012.
- [183] AG Hernández, CR Monsalve & al. "Experimental glucose regulation with a high-order sliding-mode controller". In: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Annual International Conference of the IEEE. IEEE*. p. 2056-2059.2012.
- [184] AGG Hernandez, L Fridman & al."High-order sliding-mode control for blood glucose: Practical relative degree approach", *Control Engineering Practice*, vol. 21, no 5, p. 747-758. .2013
- [185] A Revert, F Garelli & al. "Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 60, no 8, p. 2113-2122. 2013.
- [186] F León-Vargas, F Garelli, & al. "Postprandial response improvement via safety layer in closed-loop blood glucose controllers", *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 16, p. 80-87.2015
- [187] A Hachana, MN Harmas. "Synergetic and Higher Order Sliding Mode Control of Blood Glucose Regulation in Diabetes Patients". In: *Systems and Control (ICSC), 2016 5th International Conference on. IEEE, 2016*. p. 192-197. 2016.
- [188] AK Patra, PK Rout. "Adaptive sliding mode Gaussian controller for artificial pancreas in T1DM patient", *Journal of Process Control*, vol. 59, p. 13-27.2017.
- [189] A Sayyar, A Nisar, I Muhammad, & al." Super twisting sliding mode control algorithm for developing artificial pancreas in type 1 diabetes patients". *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 38, p. 200-211. 2017
- [190] I Sala-Mira, JL Díez. "Insulin limitation in the Artificial Pancreas by Sliding Mode Reference Conditioning and Insulin Feedback: an in-silico comparison". *IFAC-PapersOnLine*, , vol. 50, no 1, p. 7743-7748. 2017.
- [191] H Heydarinejad, H Delavari . "Fractional Order Back Stepping Sliding Mode Control for Blood Glucose Regulation in Type I Diabetes Patients". In : *Theory and Applications of Non-integer Order Systems*. Springer, Cham. p. 187-202. 2017.

-
- [192] H Heydarinejad, H Delavari . “Adaptive Fractional Order Sliding Mode Controller Design for Blood Glucose Regulation-4-3”. In : Theory and Applications of Non-integer Order Systems. Springer, Cham, p. 449-465.2017.
- [193] J.m. Maciejowski. “Predictive control: with constraints”. Prentice hall, 2002.
- [194] L Magni, M Forgione & al.”Run-to-run tuning of model predictive control for type 1 diabetes subjects: in silico trial”, journal of diabetes science and technology, vol3, no5, p. 1091-1098. 2009
- [195] L Magni, DM Raimondo & al. “Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial”, journal of diabetes science and technology, vol1, no6, p. 804–812. 2007.
- [196] L Magni, DM Raimondo & al, “Model predictive control of glucose concentration in type1 diabetic patients: an in silico trial”, biomedical signal processing and control, vol4, no 4, p.338–346. 2009
- [197] L Magni, DM Raimondo, & al.” Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis”, journal of diabetes science and technology, vol2, no4, p. 630–635. 2008.
- [198] BP Kovatchev, C Cobelli & al. “Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results”, journal of diabetes science and technology, vol. 4, no 6, p. 1374-1381.2010.
- [199] BP Kovatchev, M Breton, & al. “ In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes”, journal of diabetes science and technology, vol 3.no 1, p. 44–55. 2009.
- [200] BP Kovatchev, E Renard & al,”Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas”. Diabetes care, vol. 36, no 7, p. 1851-1858. 2013.
- [201] M Breton, A Farret & al, “Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia”. diabetes, vol. 61, no 9, p. 2230-2237.2012.
- [202] R Hovorka, V Canonico, & al.“ Non linear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes”, physiological measurement, vol.25, no 4, p. 905–920. 2004.
- [203] BW Bequette.” A critical assessment of algorithms and challenges in the development of a closed-loop artificial pancreas”, Diabetes technology & therapeutics, vol 7.no:1, p. 28–47. 2005.
- [204] R Hovorka, JM Allen & al. “Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial”, the lancet, vol. 375, no 9716, p. 743-751.2010.
- [205] P Soru, G De Nicolao & al. “MPC based artificial pancreas: strategies for individualization and meal compensation”, annual reviews in control. Elsevier ltd, vol. 36, no 1, p. 118-128. 2012.
- [206] RA Harvey, E Dassau & al. “Clinical evaluation of an automated artificial pancreas using zone-model predictive control and health monitoring system”, diabetes technology & therapeutics, vol. 16, no 6, p. 348-357. 2014.
- [207] DW Clarke, C Mohtadi & al. “Generalized predictive control-part I. The basic algorithm”. Automatica, vol. 23, no 2, p. 137-148.1987.
- [208] J Richalet, A Rault & al."Model predictive heuristic control". Automatica (journal of ifac), vol. 14, no 5, p. 413-428.1978
- [209] L DJAGHDALI. “Commande prédictive directe du couple de la machine asynchrone". (doctoral dissertation, université mohamed khider-biskra).2012.

- [210] A Bezzini . "Commande prédictive non linéaire en utilisant les systèmes neuro-flous et les algorithmes génétiques." Thèse de magister, université mohamed khider-biskra.2013
- [211] P Boucher, D Dumur. "La commande prédictive". Editions Technip, 1996.
- [212] R Hovorka, LJ Chassin & al. "Closing the loop: the adicol experience". Diabetes technology & therapeutics, vol. 6, no 3, p. 307-318. 2004.
- [213] RB Abdennour. "Identification et commande numérique des procédés industriels. Editions technip, 2001.
- [214] EF Camacho, CB Alba."Model predictive control". Springer science & business media, 2013.
- [215] E Courtial, P Dufour & al."Commande predictive non lineaire sous contraintes: une condition de faisabilité". e-STA Sciences et Technologies de l'Automatique, vol. 1, no 4, p. ISSN: 1954-3522.2004.
- [216] G Pannocchia. "Course on model predictive control part I–Introduction". Facoltà di Ingegneria,Pisa.July9th,2012.(http://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/course/material/1_MPCcourse_introduction.pdf).
- [217] JA Rossiter. "Model-based predictive control: a practical approach". CRC press, 2003.
- [218] M Morari, JH Lee. "Model predictive control: past, present and future". Computers & chemical engineering, vol. 23, no 4-5, p. 667-682.1999.
- [219] RS Parker, FJ Doyle."A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients". IEEE transactions on biomedical engineering, vol. 46, no 2, p. 148-157. 1999.
- [220] https://www.usine-digitale.fr/mediatheque/6/3/4/000226436_galDiapo/continental.jpg
- [221] M Wolf."Computers as Components: Principles of Embedded Computing System Design", 2nd ed.; Elsevier: Waltham, MA, USA, 2012.
- [222] AJ Kornecki, J Zalewski . "Hardware certification for real-time safety-critical systems: State of the art". Annu. Rev. Control . vol. 34, no 1, p. 163-174.2010.
- [223] AJ Kornecki, J Zalewski . "Certification of software for real-time safety-critical systems: State of the art. Innovations in Systems and Software Engineering, vol. 5, no 2, p. 149-161. 2009.
- [224] DA Vogel. "Medical Device Software Verification, Validation and Compliance"; Artech House: Norwood, MA, USA, 2011.
- [225] H.K Fathy; Z.S Filipi & al. "Review of Hardware-in-the-Loop Simulation and Its Prospects in the Automotive Area". In Proceedings of the SPIE International Society for Optical Engineering, Kissimmee, FL, USA; Vol 6228, pp. 1–20. April 2006
- [226] M Kalúz, M Klauco. "Real-Time Implementation of a Reference Governor on the Arduino Microcontroller". In: Process Control (PC), 20th International Conference on. IEEE, 2015. p. 350-356 .2015.
- [227] D Saptono."Conception d'un outil de prototypage rapide sur le FPGA pour des applications de traitement d'images". Thèse de doctorat. Dijon. 2011.
- [228] E Bartmann. "Le grand livre d'Arduino. Editions Eyrolles, 2015.
- [229] A Suardi, EC Kerrigan & al."Fast FPGA prototyping toolbox for embedded optimization". In: Control Conference (ECC), European. IEEE2015. p. 2589-2594. 2015.
- [230] A Darkawi "Cours d'initiation au logiciel dspace controldesk 2.6 (prise en main rapide)". 2016.
- [231] K Biligiri, S Harpoo & al. "Grid emulator for compliance testing of Wave Energy Converters". In: Technologies for Sustainability (SusTech), 2014 IEEE Conference on. IEEE2014. p. 30-34. 2014.
- [232] www.dspace.com

- [233] JM Hughes. Arduino: "A technical reference: a handbook for technicians, engineers, and makers. " O'Reilly Media, Inc.2016
- [234] C Tavernier. "Arduino-2e éd.: Maîtrisez sa programmation et ses cartes d'interface (shields)". Dunod.2014.
- [235] N Chelly, TG Électrique. "Implémentation d'un régulateur PI pour l'asservissement de vitesse d'un moteur à courant continu à l'aide de la carte Arduino UNO et Matlab." April 2015