



**HAL**  
open science

# Développement d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique appliqué aux patients diabétiques de type 1.

Ilham Ben Abbas

► **To cite this version:**

Ilham Ben Abbas. Développement d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique appliqué aux patients diabétiques de type 1.. Autre. Supélec, 2013. Français. NNT : 2013SUPL0014 . tel-00968903

**HAL Id: tel-00968903**

**<https://theses.hal.science/tel-00968903>**

Submitted on 1 Apr 2014

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

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



N° d'ordre : 2013-14-TH



# THÈSE DE DOCTORAT DE SUPÉLEC

DOMAINE : S.T.I.C.

SPÉCIALITÉ : AUTOMATIQUE

École doctorale « Mathématiques, Télécommunications,  
Informatique, Signal, Systèmes Électronique »

*Présentée par :*

**Ilham BEN ABBES**

Sujet :

Développement d'un nouveau modèle dédié à la  
commande du métabolisme glucidique appliqué  
aux patients diabétiques de type 1

Soutenue le 28 Juin 2013 devant les membres du jury :

<b>M. Thierry BASTOGNE</b>	Université de Lorraine	Rapporteur
<b>M. Guy CARRAULT</b>	Université de Rennes 1	Examineur
<b>Mme Marie-Anne LEFEBVRE</b>	Supélec	Codirectrice de thèse
<b>M. Guillaume MERCÈRE</b>	Université de Poitiers	Rapporteur
<b>M. Claude MOOG</b>	Ecole Centrale de Nantes	Examineur
<b>M. Jean-Yves POIRIER</b>	C.H.U. de Rennes	Invité
<b>M. Pierre-Yves RICHARD</b>	Supélec	Directeur de thèse

*« l'homme peut rapporter tous ses raisonnements à deux critères, l'un intérieur et conscient, qui est certain et absolu ; l'autre extérieur et inconscient, qui est expérimental et relatif ».*

Claude Bernard, *Introduction à la Médecine Expérimentale*, 1865.



# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Pierre-Yves Richard, pour son encadrement et pour la confiance qu'il m'a accordé lors de ce travail de thèse. Je n'aurai pas pu mettre à profit mes compétences mathématiques et travailler sur le développement d'un nouveau modèle du métabolisme glucidique sans cela. Je le remercie pour ses précieux conseils et sa capacité à m'aider à expliciter et valider mes idées. Je tiens également à remercier ma codirectrice de thèse, Marie-Anne Lefebvre, pour son dévouement, sa rigueur et sa capacité à mettre en lumière les points délicats de ma thèse. Le manuscrit ne serait pas de cette qualité et de cette clarté sans son apport.

Je remercie Thierry Bastogne et Guillaume Mercère d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail de recherche. Je les remercie notamment de l'intérêt qu'ils y ont porté. Leurs remarques, premiers avis « extérieurs » sur ce travail, m'ont permis de clarifier certains points essentiels. Je tiens également à remercier Claude Moog et Guy Carrault d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos questions et commentaires pertinents sur le travail effectué.

Je remercie les médecins Jean-Yves Poirier et Isabelle Guilhem pour leur collaboration à cette thèse. Je les remercie pour leur disponibilité, leurs apports, conseils et nos nombreuses discussions. Ça a été un immense honneur et un vrai plaisir de travailler avec vous.

Je remercie également Nicoletta Tchou, Jean Buisson, Hervé Guéguen, Romain Bourdais, Hervé Cormerais et Bernard Jouga pour tous les bons conseils qu'ils m'ont apporté et qui m'ont permis d'avancer dans mon travail.

Je remercie l'ensemble des doctorants et docteurs de Supélec-Campus de Rennes, de l'I.E.T.R et de l'I.R.M.A.R. que j'ai pu croiser pendant ces quatre années. Je remercie plus particulièrement Maxime Penet, Adrian Tica, Daniel Morosan, Khang Le, Antoine Lefort, Eunice Herrera, Kate Chan, Mohamed Ali Ayachi, Mehdi Talbi, Somasundar Kannan, Christophe Hauser, Stéphane Geller, Radu

Andriatsimandefitra, Julien Lolive, Régina Paiva Melo Marin, Mounir Assaf, Christopher Humphries, Solène Boucher, Vishal Riche et Baptiste Olivier. Je remercie l'ensemble du personnel de Supélec-Campus de Rennes pour leur accueil. Enfin, je remercie l'équipe du département Réseaux et Télécommunications de l'IUT de Saint-Malo de m'avoir accueilli en tant qu'A.T.E.R., ça a été un plaisir de travailler avec vous et merci pour les bons moments passés ensemble.

Je remercie Isabelle, Dominique, Germain, Ellen Gai Gianetto et Ambroisine Didier pour leurs soutiens. Je remercie mes sœurs Sourour, Kalila et Iman pour m'avoir toujours soutenu et réconforté dans mes moments de doutes. Une spéciale dédicace à mes nièces Atika Sevin et Beya Tayakout pour être si extraordinaires ! Un grand merci à mes parents, Samira et Abdelatif, pour leur confiance et leurs nombreux encouragements qui m'ont permis de mener à bien cette thèse. Enfin, un immense merci à mon mari, Quentin Gai Gianetto, pour tout ce qu'il m'a apporté tout au long de ces années de thèse.

# Résumé

La régulation de la concentration de glucose dans l'organisme est nécessaire au bon fonctionnement des globules rouges et de l'ensemble des cellules, dont celles des muscles et du cerveau. Cette régulation met en jeu plusieurs organes ainsi que le système hormonal. 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'inscrit dans cette démarche en proposant un nouveau modèle non-linéaire du métabolisme glucidique pouvant être utilisé dans une solution de contrôle en boucle fermée. Ce modèle peut être identifié à partir de données disponibles de manière non-contraignante pour le patient. Il permet également la synthèse d'une loi de commande.

La construction du modèle proposé se base sur la cohérence entre ses points d'équilibre et ceux observés sur des patients virtuels. Il se compose de 5 équations différentielles et 9 paramètres. Nous avons prouvé que ce modèle possède une unique solution positive et bornée pour des conditions initiales fixées. Nous avons également montré la commandabilité locale de ce modèle. Ces propriétés valident donc son utilisation en tant que modèle de commande.

Nous nous sommes ensuite intéressés à son identification paramétrique. Nous avons montré son identifiabilité structurelle et pratique. Dans ce cadre, une nouvelle méthodologie permettant de qualifier l'identifiabilité pratique d'un modèle, basée sur une divergence de Kullback-Leibler, a été proposée. Une estimation des paramètres du modèle a été réalisée à partir de données de patients réels. Dans ce but, une méthodologie d'estimation robuste, basée sur un critère de Huber, a été utilisée. Les résultats obtenus ont montré la pertinence du nouveau modèle proposé.

# Abstract

The development of new control models to represent more accurately the plasma glucose-insulin dynamics in T1DM is needed for efficient closed-loop algorithms. In this PhD thesis, we proposed a new nonlinear model of five time-continuous state equations with the aim to identify its parameters from easily available real patients' data (i.e. data from the insulin pump and the glucose monitoring system).

Unlike other state models available in the literature, it is not expressed in terms of variations around basal values of the plasma glucose and insulin concentrations. Indeed, its design is based on two assumptions. Firstly, two successive remote compartments, one for insulin and one for glucose issued from the meal, are introduced to account for the distribution of the insulin and the glucose in the organism. Secondly, the insulin action in glucose disappearance is modeled through an original nonlinear form. This nonlinear form is chosen so that the mathematical equilibrium relation of the control model is consistent with observed equilibrium points from virtual patients.

The mathematical properties of this model have been studied and we proved that a unique, positive and bounded solution exists for a fixed initial condition. It is also shown that the model is locally accessible. In this way, it can so be used as a control model. We proved the structural identifiability of this model and proposed a new method based on the Kullback-Leiber divergence in view to test its practical identifiability. The parameters of the model were estimated from real patients' data. The obtained mean fit indicates a good approximation of the glucose metabolism of real patients. The predictions of the model approximate accurately the glycemia of the studied patients during few hours. Finally, the obtained results let us validate the relevance of this new model as a control model in view to be applied to closed-loop algorithms.



## PRÉAMBULE

# Petite histoire du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie dont les premières traces de caractérisation remontent à l'Égypte antique, plus précisément à un papyrus égyptien, le papyrus d'Ebers, daté de 1500 ans avant Jésus-Christ<sup>1</sup>. Le médecin grec Arétée de Cappadoce (*I<sup>er</sup>* siècle après J.C), dans son ouvrage « *Traité des signes, des causes et de la cure des maladies aiguës et chroniques* » (de Cappadoce, 1834), a dressé une description détaillée de symptômes de cette maladie :

*« La maladie à laquelle on donne le nom de Diabetes est très-rare et extrêmement surprenante.(...), ce sont les chairs et les parties solides du corps qui se fondent et se changent en urine.(...) car l'urine ne passe pas seulement par intervalles,(...), il s'en fait un écoulement continu. (...) D'où il me semble que cette maladie a reçu le nom de Diabetes (siphon en grec), à cause qu'il ne reste rien de liquide dans le corps »*

Dans cet ouvrage, le tableau clinique de cette maladie est le suivant : soif intense, envie d'uriner, amaigrissement. Il y manque néanmoins un symptôme par rapport au tableau clinique actuel : la glycosurie ou taux de sucre élevé dans les urines. Celui-ci sera noté par d'autres médecins comme le médecin indien Susruta (*V<sup>ème</sup>* siècle après J.C.) (Tipton, 2008) ou le médecin anglais Thomas Willis (*XVII<sup>ème</sup>* siècle après J.C) (Eknoyan and Nagy, 2005).

Les symptômes de cette maladie sont ainsi caractérisés de longue date. La cause, elle, ne commence à l'être qu'au *XIX<sup>ème</sup>* siècle avec l'avènement de la médecine expérimentale. En 1855, Claude Bernard met en avant la fonction de réserve en glycogène du foie (Bernard, 1881). Il présume que la glycosurie n'est qu'un symptôme de cette maladie. Il suppose en effet que le diabète est un trouble fonctionnel et correspond à un « trouble général de la nutrition ». En 1869, le médecin allemand Paul Langerhans décrivit, dans sa thèse « *Über den feineren Bau der Bauchspeicheldrüse* » (« De la structure fine du pancréas »), l'existence, dans le pancréas, de cellules regroupées en îlots à côté des cellules sécrétant le suc pancréatique. En 1893, le professeur Edouard Laguesse les nomma « îlots de Langerhans » en l'honneur de leur découvreur (Laguesse, 1893).

Le rôle du pancréas dans le développement du diabète a été caractérisé fortuitement en 1889 par Oskar Minkowski et Joseph von Mering (Brogard and Blickle, 2004). Joseph von Mering voulait étudier le rôle de la sécrétion pancréatique sur la digestion des graisses mais n'arrivait pas à en assurer la suppression totale au moyen d'une ligature des canaux pancréatiques.

---

<sup>1</sup>Il a été découvert en 1872 à Thèbes par l'égyptologue allemand Georg Ebers

Minkowski lui proposa alors d'effectuer une pancréatectomie totale. Le chien opéré commença à souffrir de polyurie et en analysant les urines, Minkowski mesura la présence de sucres. Par la suite, Minkowski répéta cette expérience afin de valider et confirmer sa découverte. Il finit par conclure que le diabète « était probablement responsable du défaut d'une fonction spécifique du pancréas dans la nutrition générale, fonction jusqu'ici ignorée » (Brogard and Blicke, 2004).

Les travaux de Minkowski permirent, par la suite, la découverte de l'insuline et la caractérisation du rôle des ilots de Langerhans.

Après la découverte du rôle du pancréas dans le développement du diabète par Minkowski, les recherches s'intensifièrent pour tenter de trouver et d'isoler cette substance, originaire du pancréas et active sur la régulation du glucose.

Le professeur Edouard Laguesse eut l'intuition que le siège de sécrétion de cette substance est dans les ilots de Langerhans (Fossati, 2004). Il écrit dans l'Echo Médical du Nord (1906) : « *il faut essayer les injections d'extrait de glande endocrine pure...est-il permis de guérir un jour le diabète en appliquant ces notions ? Peut-être, mais le vrai remède ce serait la greffe...mais nous tablons largement ici sur l'avenir* » (Petit, 2012). Le Dr. De Meyer (1909) proposa de nommer « insuline », du latin insula (île), cette substance (Fossati, 2004). Il ne restait plus qu'à l'extraire. En 1914, le Dr. Zuelzer fut sur le point d'y parvenir mais la guerre l'obligea à stopper ses recherches qu'il abandonna par la suite (Lestradet, 1993).

L'insuline fut découverte par le physiologiste roumain Nicolae Paulescu qui fut le premier à réussir l'extraction de cette substance du pancréas. Son intérêt pour ce problème remontait à sa thèse de doctorat, en 1897, dont le sujet était d'isoler le principe anti-diabétique du pancréas. Par la suite, il continua ses recherches et publia, en 1916, les résultats de ses premières expérimentations sur les effets des extraits de pancréas. Il testa ces extraits sur un chien rendu diabétique par pancréatectomie, ce qui permit de supprimer temporairement les symptômes. Il continuera ses travaux et améliorera ses résultats mais ce n'est qu'au lendemain de la guerre qu'il put les faire connaître (Sir Alberti, 2001) avec la publication en août 1921 de résultats détaillés des effets d'extraits pancréatiques sur la glycémie (Paulesco, 1921).

A la même époque l'équipe du Pr. Macleod et du Dr. Banting réussit également à isoler et à utiliser l'insuline. Ils seront les premiers à obtenir des résultats significatifs sur un être humain. Dès 1920, le Dr. Frederick Banting eu l'idée d'essayer d'isoler la substance active des ilots de Langerhans. Pour tester son idée, il regut l'aide du Pr. John Macleod, professeur de physiologie de l'université de Toronto. Durant l'été 1921, le Dr. Banting, aidé d'un assistant Charles Best, fit ses premières expérimentations et réussit à obtenir quelques résultats satisfaisants, notamment sur la baisse de la glycémie lors d'expériences sur des chiens rendus

diabétiques. Mais les résultats des différentes expériences n'étaient pas uniformes, certains extraits injectés ne montraient aucun effet. C'est pourquoi, en octobre 1921, le Pr. Macleod décida d'adjoindre à l'équipe le chimiste James Collip. Les extraits pancréatiques préparés par Collip permirent d'obtenir de bons résultats sur la baisse de la glycémie et la diminution de la glycosurie. Banting souhaita alors tester cet extrait pancréatique sur l'homme. A l'époque, un jeune diabétique, Leonard Thomson, est hospitalisé à l'hôpital de Toronto. Son état étant grave, il est volontaire pour essayer ce traitement. Un premier test est fait avec des extraits préparés par Banting mais aucun résultat probant n'est obtenu. D'autres tests seront cependant effectués quelques jours plus tard avec des extraits de meilleures qualités produit par Collip. Les résultats sont enfin là : la glycosurie disparaît et la glycémie du patient atteint 1,25 g/l. Ces résultats seront publiés en 1922 avec en référence l'article de Paulescu. En 1923, le Pr Macleod et le Dr Banting reçurent le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leur découverte de l'insuline. Par la suite, le Pr. Macleod autorisa les laboratoires Eli Lilly à utiliser les résultats de leurs travaux et, dès l'année 1923, de l'insuline extraite d'animaux (bœuf et porc) fut industriellement produite et utilisée chez des patients diabétiques ([Lestradet, 1993](#)).

Avant la découverte de l'insuline, le diabète de type 1 était une maladie mortelle en quelques mois. La fabrication industrielle d'insuline, dès 1923, a permis de prolonger la vie des patients diabétiques et d'augmenter leur espérance de vie. Les progrès techniques (type et qualité de l'insuline produite, appareils de mesure de la glycémie, etc.) combinés à une évolution des traitements proposés (« régime et doses d'insuline prédéterminées » à « une détermination des doses d'insuline au plus près du patient ») permettent aujourd'hui aux patients diabétiques d'avoir une espérance de vie comparable à la population générale.



# Table des matières

<b>I</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>Régulation de la glycémie et diabète de type 1</b>	<b>7</b>
<b>1</b>	<b>Homéostasie glucidique</b>	<b>11</b>
1.1	Du concept d'homéostasie . . . . .	12
1.2	Introduction à l'homéostasie glucidique . . . . .	12
1.3	Action des organes . . . . .	14
1.3.1	Organes producteurs de glucose . . . . .	15
1.3.2	Organes utilisateurs de glucose . . . . .	16
1.4	Base de la régulation de la production hépatique de glucose . . . . .	17
1.4.1	Autorégulation de la production hépatique de glucose . . . . .	17
1.4.2	Rôle des hormones pancréatiques . . . . .	17
1.4.3	Rôle du système nerveux . . . . .	18
1.4.4	Action d'autres hormones . . . . .	18
1.5	Ensemble des mécanismes permettant la régulation de l'utilisation du glucose	18
1.5.1	Action de la glycémie . . . . .	19
1.5.2	Action des hormones pancréatiques . . . . .	19
1.5.3	Action du système nerveux . . . . .	19
1.6	Transport du glucose . . . . .	19
1.6.1	Transport de glucose insulino-indépendant . . . . .	20
1.6.2	Transport de glucose insulino-dépendant . . . . .	21
1.7	En conclusion . . . . .	22
<b>2</b>	<b>Diabète de type 1</b>	<b>23</b>
2.1	Description du diabète de type 1 . . . . .	23
2.1.1	Cause du diabète de type 1 . . . . .	23
2.1.2	Diagnostic du diabète de type 1 . . . . .	24
2.2	Moyens de traitement . . . . .	25
2.2.1	Objectifs du traitement . . . . .	25
2.2.2	Type d'insuline . . . . .	25

## TABLE DES MATIÈRES

2.2.3	Matériels techniques . . . . .	27
2.3	Schéma de traitement intensif du diabète de type 1 . . . . .	29
2.3.1	Protocole de détermination des doses d'insuline . . . . .	29
2.3.2	Schéma thérapeutique adaptatif résultant . . . . .	32
2.3.3	Conclusion . . . . .	33
2.4	Données disponibles dans le cadre de vie usuel du patient . . . . .	33
<b>III Modèles du métabolisme glucidique dédiés à la commande</b>		<b>35</b>
<b>Présentation de la problématique de recherche traitée</b>		<b>39</b>
<b>3</b>	<b>Etat de l'art des modèles mathématiques du métabolisme glucidique</b>	<b>41</b>
3.1	Modèles compartimentaux . . . . .	41
3.2	Modèles détaillés du métabolisme glucidique . . . . .	43
3.2.1	Modèle de Dalla Man (Dalla Man et al., 2007; Kovatchev et al., 2009)	43
3.2.2	Modèle de Hovorka (Hovorka et al., 2004; Chassin et al., 2004; Hovorka et al., 2002) . . . . .	49
3.3	Modèles d'ordre réduit . . . . .	53
3.3.1	Modèles de type ARMAX du diabète (Finan et al., 2008) . . . . .	53
3.3.2	Modèle minimal de Bergman (Bergman et al., 1979) . . . . .	54
3.3.3	Modèle de Chase (Chase et al., 2005; Hann et al., 2005) . . . . .	56
3.4	Conclusion . . . . .	57
<b>4</b>	<b>Synthèse d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique</b>	<b>59</b>
4.1	Forme du modèle . . . . .	59
4.2	Lien entre l'insuline injectée et le glucose mesuré . . . . .	60
4.2.1	Relation à l'équilibre entre l'insuline injectée et le glucose mesuré . . . . .	60
4.2.2	Détermination de l'équation à l'équilibre entre l'insuline injectée et le glucose mesuré . . . . .	62
4.3	Construction du nouveau modèle du métabolisme . . . . .	67
4.3.1	Modèle dynamique de l'interaction entre le glucose et l'insuline . . . . .	67
4.3.2	Détermination du modèle de distribution de l'insuline . . . . .	68
4.3.3	Ajout d'un modèle de repas et forme finale du modèle . . . . .	70
<b>5</b>	<b>Propriétés mathématiques du nouveau modèle du métabolisme glucidique</b>	<b>73</b>
5.1	Propriétés des solutions du modèle proposé (Trélat, 2008; Sontag, 1998) . . . . .	74
5.1.1	Problème de Cauchy . . . . .	74
5.1.2	Propriétés des solutions du modèle du métabolisme glucidique développé . . . . .	75
5.2	Commandabilité des systèmes non linéaires . . . . .	77
5.2.1	Définitions des dérivées et des crochets de Lie . . . . .	78

5.2.2	Quelques résultats sur la commandabilité des systèmes non linéaires . . . . .	79
5.2.3	Etude de la commandabilité de notre système. . . . .	81
<b>Conclusion</b>		<b>85</b>
<b>IV Identification paramétrique du modèle du métabolisme glucidique</b>		<b>87</b>
<b>Introduction</b>		<b>91</b>
<b>6</b>	<b>Identifiabilité paramétrique du modèle et connaissances <i>a priori</i> sur le système</b>	<b>93</b>
6.1	Identifiabilité structurelle (Walter and Pronzato, 1994) . . . . .	93
6.1.1	Séries génératrices (Walter and Pronzato, 1993) . . . . .	94
6.1.2	Identifiabilité structurelle du modèle (4.14) . . . . .	97
6.2	Identifiabilité pratique . . . . .	99
6.2.1	Application de la méthodologie à un exemple de la littérature . . . . .	103
6.2.2	Etude de l'identifiabilité pratique du modèle (4.14) . . . . .	105
6.3	Analyse de sensibilité (Hamby, 1994; Saltelli et al., 2004) . . . . .	109
6.3.1	Application de la méthode directe . . . . .	109
6.3.2	Mesure d'un indice de sensibilité . . . . .	110
6.4	Connaissances <i>a priori</i> sur le système . . . . .	111
6.4.1	Distribution de l'insuline dans le corps . . . . .	112
6.4.2	Distribution du glucose dans le corps . . . . .	115
6.5	Forme finale du modèle du métabolisme glucidique . . . . .	117
<b>7</b>	<b>Estimation des paramètres du modèle (6.10)</b>	<b>119</b>
7.1	Choix d'un critère d'estimation robuste . . . . .	119
7.1.1	Définition de la notion de robustesse utilisée . . . . .	120
7.1.2	M-estimateur (Huber, 1981) . . . . .	121
7.1.3	Présentation du critère d'estimation robuste choisi . . . . .	121
7.2	Méthode d'optimisation utilisée . . . . .	122
7.3	Test de la méthodologie d'estimation paramétrique proposée sur des données simulées . . . . .	124
7.4	Identification du modèle à partir de données de patients réels . . . . .	129
7.4.1	Données de l'étude . . . . .	129
7.4.2	Sélection de la plage de données pour l'identification . . . . .	130
7.4.3	Résultats de l'estimation paramétrique . . . . .	132

## TABLE DES MATIÈRES

<b>V</b>	<b>Conclusion &amp; Perspectives</b>	<b>139</b>
<b>VI</b>	<b>Annexes</b>	<b>143</b>
<b>A</b>	Tableau de résultats détaillés des critères $\overline{R}^2, s_{R_c}$ sur l'ensemble des patients virtuels	<b>145</b>
<b>B</b>	Matrice de commandabilité	<b>147</b>
<b>C</b>	Résultat de l'étude de l'identifiabilité structurelle du modèle (4.14)	<b>149</b>
<b>D</b>	Codes Matlab équations de sensibilité et calcul de la divergence de Kullback-Leibler pour le modèle développé	<b>155</b>
<b>E</b>	Code Matlab Estimation Paramétrique	<b>161</b>
<b>F</b>	Connaissances a priori sur le système : détail des calculs	<b>165</b>
	<b>Références</b>	<b>170</b>



# Première partie

## Introduction



# Introduction

## Contexte

Ce travail de recherche est à l'intersection de plusieurs disciplines que sont la médecine, les mathématiques et l'automatique. Il est le fruit d'une collaboration entre le laboratoire Automatique des Systèmes Hybrides de Supélec, campus de Rennes et du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Rennes.

## Problématique

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. 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.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune où les cellules du pancréas produisant l'insuline sont détruites. La régulation de la glycémie est alors compromise et peut donner suite à de sévères complications, voire à la mort. Actuellement, le traitement de cette maladie repose sur une insulino-thérapie 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.).

Une bonne observance du traitement est nécessaire mais elle est difficile à mettre en place en pratique. En effet, si le taux de glucose résultant est trop souvent faible ou, à l'inverse, trop souvent élevé, ceci peut entraîner des complications touchant de nombreux organes (yeux, reins, coeur, pied, etc.). Le traitement idéal de cette maladie consisterait à l'automatiser :

une commande déterminerait une dose précise d'insuline à injecter en fonction de la mesure du taux de glucose. Un tel traitement nécessite une modélisation du métabolisme glucidique suffisamment précise afin d'éviter des erreurs de dosages. L'objectif de ce travail de recherche est la détermination d'un modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique chez le patient diabétique de type 1. Pour que ce modèle permette le développement de lois de commande implémentables à grande échelle, il doit être simple et suffisamment représentatif du métabolisme glucidique tout en étant identifiable à partir de données qui peuvent être obtenues de manière non contraignante pour le patient, c'est-à-dire des données issues du traitement usuel du patient (taux de glucose mesurée, quantité de glucides ingérés et quantité d'insuline injectée). L'objectif de cette thèse a été de développer un tel modèle et d'en estimer les paramètres d'après des données patients fourni par le CHU de rennes.

## Structure de la thèse

Ce rapport de thèse comporte trois parties.

Dans la **Partie II**, nous présentons la description du métabolisme glucidique et la physiopathologie du diabète de type 1. Le **Chapitre 1** est une présentation des différents mécanismes permettant la régulation de la glycémie au sein de l'organisme. Le **Chapitre 2** se consacre, quant-à-lui, au diabète de type 1 et à la présentation des différents moyens de traitement actuels de cette maladie.

Le sujet de la **Partie III** est la présentation et l'étude des propriétés qualitatives de notre nouveau modèle du métabolisme glucidique. Dans le **Chapitre 1**, nous commençons par un état de l'art des modèles mathématiques du métabolisme glucidique préexistants. Cet état de l'art nous permettra de montrer l'intérêt de notre nouveau modèle. Le **Chapitre 4** présente la construction de notre nouveau modèle du métabolisme glucidique dédié à la commande. Le **Chapitre 5** étudie les propriétés mathématiques du nouveau modèle proposé, notamment l'existence et l'unicité de solutions ainsi que sa commandabilité. Ces propriétés justifient l'utilisation de ce modèle en tant que modèle de commande.

La **Partie IV** concerne l'identification paramétrique du modèle du métabolisme glucidique proposé. Dans le **Chapitre 6**, nous nous intéressons aux notions d'identifiabilité structurelle et pratique. Après une présentation rapide des méthodologies utilisées, nous montrons l'identifiabilité structurelle et pratique de notre modèle. Dans ce chapitre nous montrons également comment l'utilisation de connaissances *a priori* sur le métabolisme glucidique nous a permis de diminuer le nombre de paramètres à estimer. Le **Chapitre 7** traite de l'estimation du modèle paramétrique à partir de données patients. Dans notre cas, comme les données disponibles pour l'identification sont limitées, nous nous sommes orientés vers

une méthodologie d'estimation robuste.

## Contributions

Ce travail de recherche a débouché sur les résultats suivants :

- Proposition d'un nouveau modèle du métabolisme glucidique qui a les caractéristiques suivantes :
  - Il est utilisable en tant que modèle de commande.
  - Ses paramètres sont identifiables à partir de données disponibles dans le cadre de vie usuel du patient.
- Étude de l'estimation paramétrique du modèle proposé :
  - Proposition d'une nouvelle méthodologie afin de qualifier l'identifiabilité pratique d'un modèle basé sur la divergence de Kullback-Leibler.
  - Utilisation d'une méthodologie d'estimation paramétrique basée sur un critère d'estimation robuste, le critère de Huber, combinée à un algorithme d'optimisation de recherche local réitéré afin de s'approcher d'un vecteur de paramètres optimaux.



## Deuxième partie

# Régulation de la glycémie et diabète de type 1





# Table des matières

---

<b>1</b>	<b>Homéostasie glucidique</b>	<b>11</b>
1.1	Du concept d'homéostasie . . . . .	12
1.2	Introduction à l'homéostasie glucique . . . . .	12
1.3	Action des organes . . . . .	14
1.3.1	Organes producteurs de glucose . . . . .	15
1.3.2	Organes utilisateurs de glucose . . . . .	16
1.4	Base de la régulation de la production hépatique de glucose . . . . .	17
1.4.1	Autorégulation de la production hépatique de glucose . . . . .	17
1.4.2	Rôle des hormones pancréatiques . . . . .	17
1.4.3	Rôle du système nerveux . . . . .	18
1.4.4	Action d'autres hormones . . . . .	18
1.5	Ensemble des mécanismes permettant la régulation de l'utilisation du glucose	18
1.5.1	Action de la glycémie . . . . .	19
1.5.2	Action des hormones pancréatiques . . . . .	19
1.5.3	Action du système nerveux . . . . .	19
1.6	Transport du glucose . . . . .	19
1.6.1	Transport de glucose insulino-indépendant . . . . .	20
1.6.2	Transport de glucose insulino-dépendant . . . . .	21
1.7	En conclusion . . . . .	22

## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>2</b>	<b>Diabète de type 1</b>	<b>23</b>
2.1	Description du diabète de type 1 . . . . .	23
2.1.1	Cause du diabète de type 1 . . . . .	23
2.1.2	Diagnostic du diabète de type 1 . . . . .	24
2.2	Moyens de traitement . . . . .	25
2.2.1	Objectifs du traitement . . . . .	25
2.2.2	Type d'insuline . . . . .	25
2.2.3	Matériels techniques . . . . .	27
2.3	Schéma de traitement intensif du diabète de type 1 . . . . .	29
2.3.1	Protocole de détermination des doses d'insuline . . . . .	29
2.3.2	Schéma thérapeutique adaptatif résultant . . . . .	32
2.3.3	Conclusion . . . . .	33
2.4	Données disponibles dans le cadre de vie usuel du patient . . . . .	33

---

# Chapitre 1

## Homéostasie glucidique

La concentration en glucose dans le sang, appelée glycémie, est maintenue à une valeur quasi-constante quelles que soient les perturbations subies par le milieu intérieur de l'organisme. Ces perturbations 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. Leur présentation est l'objet de ce chapitre.

Le [paragraphe 1.1](#) nous permet d'introduire le concept d'*homéostasie*<sup>1</sup>. Ce concept traduit le fait que certaines grandeurs physiologiques, dont notamment la glycémie, sont maintenues autour de valeurs d'équilibre. Les valeurs de la glycémie considérées « normales » chez l'être humain sont ainsi présentées dans le [paragraphe 1.2](#). Différents organes (foie, reins, muscles, etc.) interviennent pour maintenir la glycémie dans cette zone de valeurs normales. Certains de ces organes permettent de consommer du glucose et d'autres d'en produire. Leurs fonctions respectives sont exposées dans le [paragraphe 1.3](#). Le foie possède un rôle primordial dans cette régulation de la glycémie : il peut stocker une partie du glucose ingéré pour ensuite le redistribuer ([paragraphe 1.4](#)). D'autre part, certains mécanismes, dépendant de l'absorption ou non de glucides, agissent sur la régulation de l'utilisation du glucose. Ils sont présentés dans le [paragraphe 1.5](#). Le glucose entre dans les cellules de l'organisme, afin d'y être utilisé, par l'intermédiaire de protéines particulières appelées transporteurs de glucose. Nous présentons leur fonctionnement dans le [paragraphe 1.6](#). Enfin, une conclusion à ce chapitre est présentée dans le [paragraphe 1.7](#).

---

<sup>1</sup>du grec **homoios** « similaire » et **histemi** « immobile »

## 1.1 Du concept d'homéostasie

Le concept d'*homéostasie* a été élaboré par Claude Bernard (Bernard, 1865), il fait référence à la notion d'équilibre ou de constance du milieu intérieur de l'organisme. L'introduction de ce terme est le fait du physiologiste américain, Cannon Walter Bradford (Bradford, 1932) :

« The constant conditions which are maintained in the body might be termed equilibria. That word, however, has come to have fairly exact meaning as applied to relatively simple physico-chemical states, in closed systems, where known forces are balanced. The coordinated physiological processes which maintain most of the steady states in the organism are so complex and so peculiar to living beings - involving, as they may, the brain and nerves, the heart, lungs, kidneys and spleen, all working cooperatively - that I have suggested a special designation for these states, homeostasis. The word does not imply something set and immobile, a stagnation. It means a condition - a condition which may vary, but which is relatively constant <sup>1</sup>. »

L'homéostasie désigne donc les processus qui permettent le bon fonctionnement de l'organisme en maintenant quasi-constantes certaines grandeurs physiologiques : la température de l'organisme, le pH, la pression, la concentration de glucose dans le sang, etc.

Dans ce travail de recherche, nous nous intéressons à l'homéostasie glucidique et à une pathologie particulière, 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 (également appelée glycémie). Afin de comprendre le fonctionnement de la régulation de la glycémie, nous allons, dans ce chapitre, en décrire les mécanismes <sup>2</sup>.

## 1.2 Introduction à l'homéostasie glucique

La glycémie est finement régulée dans l'organisme et maintenue dans des intervalles de valeurs précises :

- entre 1 g/l à 1,40 g/l en période post-prandiale<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup>« 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-chimique, 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 ».

<sup>2</sup>Le paragraphe « Régulation de l'homéostasie glucidique » de (Andreelli and Girard, 2009) est la référence principale du Chapitre 1.

<sup>3</sup>période suivant l'ingestion d'un repas (digestion).

- entre 0,63 g/l et 1 g/l en période postabsorptive<sup>1</sup> et en début de période de jeûne.

Lors d'un repas, des glucides<sup>2</sup> sont ingérés et ceci entraîne une glycémie plus élevée le temps de la digestion (période post-prandiale), ce qui explique ces différents intervalles de valeurs. La [Figure 1.1](#) illustre la temporalité de ces zones de valeurs de la glycémie.

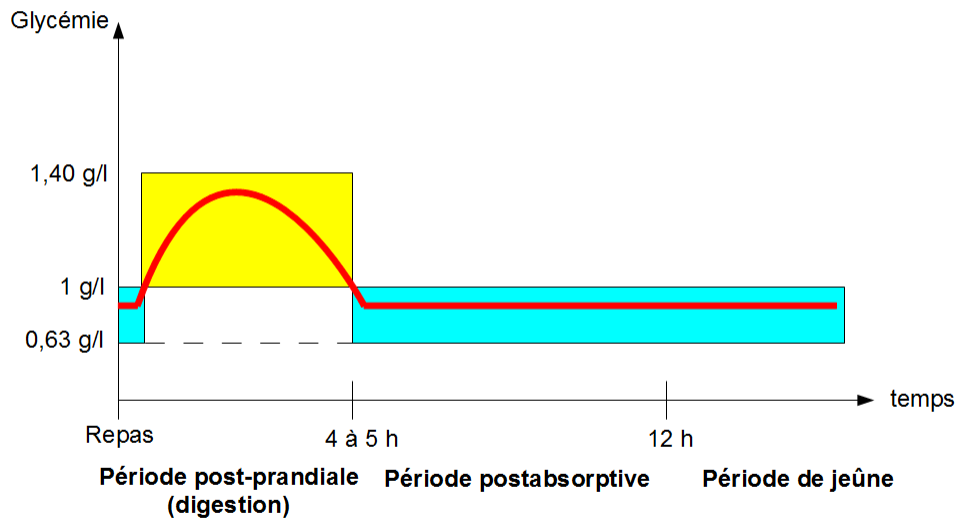


FIGURE 1.1 – Schéma simplifié représentant l'évolution de la glycémie en fonction des différentes périodes temporelles suivant l'ingestion de glucides (repas).

Lorsque la glycémie est inférieure à 0,63 g/l ou supérieure à 1,40 g/l, on parle respectivement d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. Dans ces cas, des dysfonctionnements ou complications peuvent apparaître. En effet, le glucose est un substrat énergétique essentiel servant au fonctionnement des globules rouges et de l'ensemble des cellules, dont celles des muscles et du cerveau.

Lors d'une hypoglycémie, la quantité de glucose disponible dans l'organisme est plus faible et le cerveau doit donc diminuer sa consommation. Ainsi, des troubles cognitifs se produisent qui peuvent conduire à un coma, voire au décès, si un traitement approprié n'est pas réalisé

<sup>1</sup>période suivant la fin de la digestion.

<sup>2</sup>les aliments qui contiennent des glucides sont par exemple le pain, les féculents, les légumes, les fruits, etc.

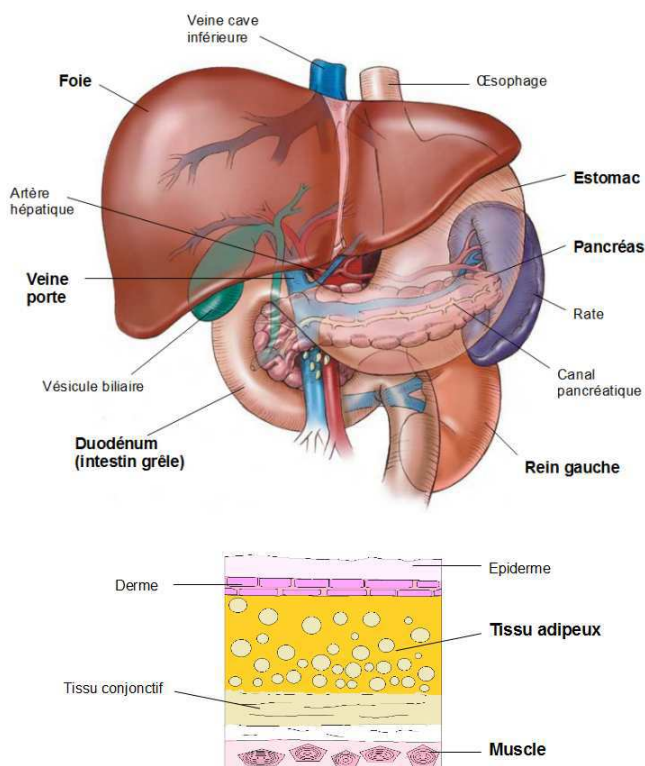


FIGURE 1.2 – Organes et tissus (en gras) ayant un rôle dans la régulation de la glycémie (dessin supérieur issu de Lem (2008))

à temps. Les effets de l’hyperglycémie sont plus insidieux. Un état hyperglycémique fréquent peut être en effet responsable de nombreuses complications : rétinopathie, néphropathie, problèmes cardiaques, etc.

### 1.3 Action des organes

Dans ce paragraphe, nous allons décrire le rôle des organes dans la régulation de la glycémie. Ils ont chacun un rôle spécifique, certains sont producteurs de glucose, d’autres utilisateurs de glucose et parfois ils ont ce double rôle. Le positionnement de ces organes dans le corps humain est représenté dans la Figure 1.2 (foie, reins, pancréas, etc.), leurs rôles respectifs seront détaillés dans les sous-paragraphe suivants.

### 1.3.1 Organes producteurs de glucose

Avant de décrire le rôle des organes producteurs de glucose, nous énonçons les deux manières de produire du glucose au sein de l'organisme :

1. la glycogénolyse : production de glucose à partir de glycogène<sup>1</sup>.
2. la néoglucogenèse : synthèse de nouvelles molécules de glucose.

Ces mécanismes n'ont pas la même importance selon la période temporelle ou l'organe considéré.

Lors d'un repas, des glucides sont ingérés et, une fois l'absorption effectuée, une grande partie de ces glucides est stockée sous forme de glycogène. Pendant cette période, appelée période prandiale<sup>2</sup>, du fait de l'apport externe de glucides, il n'y a pas de production de glucose par l'organisme. En période post-prandiale, la plupart du glucose est produit par glycogénolyse. Ensuite, lors de la période post-absorptive, le glucose est produit à la fois par glycogénolyse et néoglucogenèse. Enfin, plus la période de jeûne augmente, plus la production de glucose par néoglucogenèse augmente. Au bout de 24h (sans nouveau repas), le seul vecteur de production de glucose est la néoglucogenèse.

Trois organes du corps humain sont impliqués dans ce processus de production de glucose : le foie, les reins et les intestins. Leurs rôles respectifs sont détaillés dans les sous-paragraphes suivants.



FIGURE 1.3 – Schéma représentant la répartition de la production et de la consommation de glucose en période postabsorptive (et début de période de jeûne).

#### 1.3.1.1 Le foie

Le rôle du foie dans la régulation de la glycémie varie en fonction des apports de glucose à l'organisme. Ainsi, en période prandiale et début de post-prandiale, le foie reçoit, via la

<sup>1</sup>le glycogène est une molécule composée de nombreuses molécules de glucose.

<sup>2</sup>période relative au repas

veine porte, les glucides absorbés lors d'un repas et il en stocke une partie sous forme de glycogène. Le foie a en effet la capacité de mettre en réserve le glucose en excès dans la circulation sanguine et de pouvoir le redistribuer par la suite.

En période postabsorptive, il produit de manière équivalente le glucose par glyco-génolyse et néoglucogénèse. Environ 75% du glucose circulant provient alors du foie (cf. [Figure 1.3](#)). Néanmoins, les réserves de glycogène faites par le foie s'épuisent au bout d'environ 24h. Dans ce cas, la production hépatique de glucose proviendra exclusivement de la néoglucogénèse.

### 1.3.1.2 Les reins

Les reins ont une fonction de producteur de glucose, en période postabsorptive, mais à moindre dose que le foie (environ 25%, cf. [Figure 1.3](#)). N'ayant pas de réserve en glycogène, son seul vecteur de production de glucose est la néoglucogénèse.

### 1.3.1.3 L'intestin

Le rôle de l'intestin en tant que producteur de glucose est assez limité et ce n'est que récemment qu'il a été mis en évidence ([Andreelli and Girard, 2009](#)). Plus précisément, il n'est un producteur de glucose que sous certaines conditions (jeûne prolongé, diabète). Son vecteur de production est la néoglucogénèse.

## 1.3.2 Organes utilisateurs de glucose

Le glucose est une des principales sources d'énergie de l'organisme. Dans ce sous-paragraphe, les principaux organes utilisateurs de glucose sont présentés et leurs consommations respectives en glucose sont détaillées.

### 1.3.2.1 Le cerveau

Le seul substrat énergétique du cerveau est le glucose. En effet, les lipides, qui sont aussi un vecteur de production d'énergie dans l'organisme, ne peuvent pas accéder au cerveau. Celui-ci est le plus gros consommateur de glucose, il utilise environ 50% du glucose produit par le foie en période postabsorptive (cf. [Figure 1.3](#)).

### 1.3.2.2 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. Le glycogène contenu dans les muscles et tissu adipeux n'est pas, contrairement au foie, restitué au reste de l'organisme. C'est leur réserve propre en énergie. En période postabsorptive, 15% du glucose fourni par le foie est utilisé par les



muscles et 5% par le tissu adipeux (cf. [Figure 1.3](#)). Contrairement au cerveau, ils peuvent utiliser les lipides comme substrat énergétique. Par exemple, au repos, les lipides fournissent environ 70% de la couverture énergétique des muscles.

### 1.3.2.3 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 (cf [Figure 1.3](#)). Comme les muscles, ils tirent aussi une partie de leur couverture énergétique des lipides.

## 1.4 Base de la régulation de la production hépatique de glucose

Le métabolisme<sup>1</sup> hépatique doit s'adapter aux phases de repas et de jeûne qui se produisent au cours du nyctémère<sup>2</sup> pour maintenir la glycémie dans la zone normale (0,63 - 1,4 g/l). Dans la suite, nous présentons le fonctionnement de cette régulation.

### 1.4.1 Autorégulation de la production hépatique de glucose

Comme indiqué précédemment, le foie est à la fois un organe producteur et stockeur de glucose. La libération du glucose par le foie est adaptée aux besoins de l'organisme et elle est dépendante de la glycémie : ce phénomène est nommé autorégulation hépatique. Les mécanismes agissant sur l'auto-contrôle du foie sur sa production de glucose sont de différentes natures : hormonaux, nerveux ou les deux.

### 1.4.2 Rôle des hormones pancréatiques

Le pancréas est un organe situé sous le foie (c.f. [Figure 1.2](#)) qui produit deux hormones importantes pour la régulation de la glycémie, sécrétées respectivement par les cellules  $\beta$  et  $\alpha$  des ilots de Langerhans, l'insuline et le glucagon. Ces hormones sont apportées au foie par les veines pancréatiques situées au niveau de la veine porte. Le foie capte et catabolise<sup>3</sup> 50% de l'insuline produite par le pancréas. Le rôle de ces hormones au niveau de la régulation du glucose est le suivant :

1. l'insuline empêche la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

---

<sup>1</sup>ensemble des transformations moléculaires et énergétiques qui se déroulent de manière ininterrompue dans la cellule ou les organes.

<sup>2</sup>cycle biologique alternant un jour et une nuit.

<sup>3</sup>dégradation moléculaire.

2. le glucagon stimule la glycogénolyse.

La sécrétion en insuline du pancréas n'est pas constante et elle est la plus abondante au cours d'un repas. La production en insuline par l'organisme dû au repas commence avant même le début de l'ingestion du repas ce qui permet de réduire le taux de la production hépatique de glucose. Ensuite, au cours de l'ingestion du repas, l'intestin sécrète des hormones qui favorisent l'insulino-sécrétion. Comme l'insuline inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse, le foie ne produit donc plus de glucose au cours des repas.

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<sup>1</sup> 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.

### 1.4.3 Rôle du système nerveux

Le foie est richement innervé par le système nerveux dont le rôle sur la production hépatique de glucose est le suivant : l'augmentation de la glycémie au niveau de la veine porte (glycémie portale) se traduit en un signal nerveux qui entraîne une diminution de la glycogénolyse et augmente la synthèse du glycogène. On observe alors une diminution de la production hépatique de glucose. Ces effets sont mesurés même en cas de pancréatectomie, ce qui induit un fonctionnement autonome du système nerveux sur la production hépatique de glucose.

### 1.4.4 Action d'autres hormones

D'autres hormones que le couple insuline/glucagon agissent lors la régulation de la production hépatique de glucose. Ces hormones sont l'hormone de croissance, le cortisol et l'adrénaline. Elles agissent particulièrement en cas de jeûne, de période postabsorptive ou, pour l'adrénaline, lors d'une baisse brutale de la glycémie . L'hormone de croissance et le cortisol stimulent la glycogénolyse et la néoglucogenèse, tandis que l'adrénaline et le glucagon ne stimulent que la glycogénolyse.

## 1.5 Ensemble des mécanismes permettant la régulation de l'utilisation du glucose

Les actions de certains organes, des hormones pancréatiques et du système nerveux, permettant la régulation de l'utilisation du glucose, sont présentés ci-dessous.

---

<sup>1</sup>concentration en insuline dans le sang.

### 1.5.1 Action de la glycémie

Dans le foie, le glucose agit sur les actions de stockage et de dégradation du glycogène. Dans cet organe, une augmentation de la glycémie favorise le stockage de glycogène alors qu'une diminution entraîne une dégradation de glycogène et ainsi une production de glucose. Dans les muscles, sans avoir une action comparable, son augmentation favorise l'entrée du glucose et la synthèse de glycogène.

### 1.5.2 Action des hormones pancréatiques

En période postabsorptive, la glycémie est comprise entre 0,63 et 1 g/l et le glucose est utilisé en grande partie indépendamment de l'insuline (action insulino-indépendante). L'organe qui capte la majorité du glucose circulant (50%) est le cerveau et il le fait de manière insulino-indépendante.

Mais, l'augmentation de la glycémie, comme après un repas, est un signal qui stimule la production d'insuline. La quantité de glucose captée de manière insulino-indépendante n'augmente pas. Le glucose est alors capté de manière insulino-dépendante par les muscles et le tissu adipeux. Ce sont eux qui, avec l'augmentation de l'insulinémie, deviennent les consommateurs de ce surplus de glucose et permettent ainsi à la glycémie de diminuer. Le taux de captation du glucose par les muscles et le tissu adipeux est fonction de l'insulinémie.

### 1.5.3 Action du système nerveux

L'ingestion d'aliments, se traduisant par un apport de glucose, modifie le tonus d'une partie du système nerveux qui, par la suite, agit sur l'utilisation du glucose. Dans le [sous-paragraphe 1.4.3](#), nous avons décrit le rôle de la glycémie portale, via le système nerveux, sur la production hépatique de glucose. Elle agit également sur l'utilisation du glucose par le tissu périphériques. Le signal induit par l'augmentation de la glycémie portale agit donc de deux manières dans la régulation du glucose : il diminue la production hépatique de glucose tout en permettant aux tissus périphériques d'anticiper une augmentation de leur utilisation de glucose, ceci avant toute élévation de la glycémie dans le système.

## 1.6 Transport du glucose

Les transporteurs de glucose sont une large famille de protéines qui permettent au glucose d'entrer dans les cellules. Ils ne sont pas répartis de la même manière dans l'organisme et ils ont chacun un rôle spécifique. Le [Tableau 1.1](#) présente les principaux transporteurs de glucose et leur répartition dans l'organisme. Le rôle de ces transporteurs est décrit dans ce paragraphe.

TABLEAU 1.1 – Les transporteurs de glucose et leurs zones d’actions.

Nom	Distribution tissulaire
GLUT1	globules rouges, placenta, cerveau
GLUT2	foie, cellules $\beta$ , intestin, reins
GLUT3	cerveau
GLUT4	muscles, coeur, tissu adipeux

### 1.6.1 Transport de glucose insulino-indépendant

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-encéphalique<sup>1</sup>. Ils permettent ainsi au glucose d’accéder au cerveau. A l’état basal<sup>2</sup>, ils sont responsables de la faible entrée de glucose dans les cellules (dont les muscles) pour maintenir leur fonctionnement.

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. Ainsi l’apport de glucose vers le cerveau peut tout de même être assuré en cas d’hypoglycémie.

Les transporteurs de glucose GLUT2 sont exprimés de manière prédominante dans le foie et les cellules  $\beta$  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  $\beta$  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.

---

<sup>1</sup>barrière physiologique présente dans le cerveau entre la circulation sanguine et le système nerveux central et qui permet de protéger le cerveau

<sup>2</sup>En période postabsorptive, sans sollicitation particulière de l’organisme (stress, activité physique, maladie, etc.)

### 1.6.2 Transport de glucose insulino-dépendant

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. Ce paragraphe décrit l'action de ces transporteurs. La [Figure 1.4](#) illustre leur fonctionnement.

En l'absence d'insuline, ils sont situés dans des vésicules intracellulaires (étape 1 sur la [Figure 1.4](#)) et en présence d'insuline, ils se trouvent sur la membrane cellulaire. Ceci se produit car l'action de l'insuline n'est pas directement dirigée vers ces transporteurs. L'insuline se lie à un récepteur de la membrane cellulaire, cette action induit une sorte de « signal » agissant sur les protéines associées aux vésicules contenant les GLUT4 (étape 2). Ces protéines particulières ont comme rôle, lorsqu'elles sont activées, de guider et de permettre la fusion des vésicules contenant les GLUT4 avec la membrane cellulaire (étape 3). Ainsi les transporteurs de glucose peuvent rejoindre la membrane cellulaire à partir du compartiment intracellulaire <sup>1</sup> (étape 4). L'insuline permet aussi d'augmenter le flux de glucose transporté par chaque GLUT4. Ainsi, lors d'un apport de glucose et si une quantité suffisante d'insuline est délivrée, la diffusion et la vitesse d'assimilation du glucose dans les muscles et le tissu adipeux est facilitée. Ensuite, lors de la dissociation de l'insuline et de son récepteur, la plupart de ces transporteurs de glucose quittent la membrane cellulaire et sont en quelque sorte recyclés (étape 5). Dans le muscle, une partie de ces transporteurs de glucose est sensible à l'activité physique.

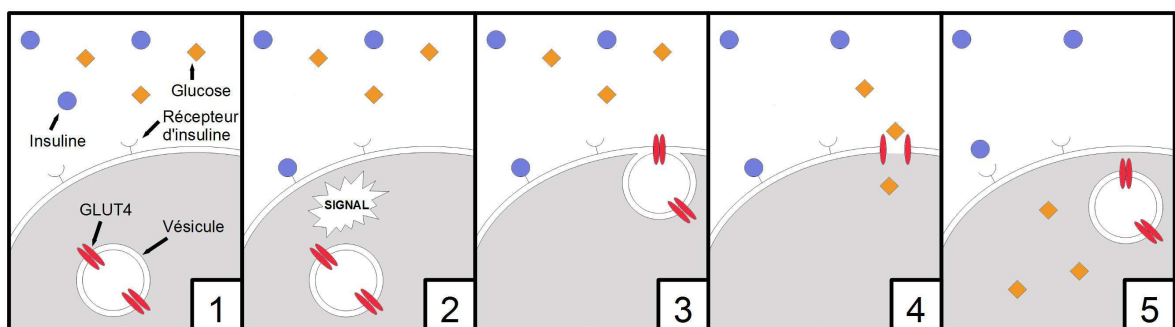


FIGURE 1.4 – Schéma simplifié du fonctionnement des transporteurs de glucose insulino-dépendant GLUT4 permettant de faire entrer le glucose dans les cellules.

<sup>1</sup>mécanisme de translocation.

## **1.7 En 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.

Lors de la prise d'un repas, une première production d'insuline a lieu avant même l'ingestion des aliments. Ensuite, au début de la digestion, des hormones de l'intestin potentialisent la production d'insuline. Le glucose issu du repas traverse la barrière intestinale et arrive au foie via la veine porte. L'augmentation de la concentration en insuline et de la glycémie portale, avec l'action du système nerveux, permettent au foie de stopper, en premier lieu, sa production de glucose puis, de stocker une partie du glucose des repas sous forme de glycogène. Le surplus étant stocké par les muscles et le tissu adipeux. L'insuline a en effet, comme rôle, dans ces organes, d'être un facilitateur de l'absorption de glucose. En dehors des zones de repas, la concentration en insuline diminue alors que la concentration en glucagon augmente, ce qui permet au foie de remplir son rôle de producteur de glucose.

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 présentée dans le prochain chapitre.

# Chapitre 2

## Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune au cours de laquelle le pancréas ne produit plus ou presque plus d'insuline. Or, 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. Dans ce cas, seule une injection d'insuline externe permet à la glycémie de diminuer pour potentiellement atteindre sa zone normale.

Le plan de ce chapitre est le suivant. Le [paragraphe 2.1](#) présente les causes du diabète de type 1 et décrit les critères de diagnostic de cette maladie. Le [paragraphe 2.2](#) présente les objectifs du traitement du diabète de type 1 et les principaux moyens de traitement du diabète. Le [paragraphe 2.3](#) concerne la présentation d'un schéma thérapeutique où l'utilisation des outils de traitement sera explicitée. Enfin, le [paragraphe 2.4](#) décrit les données patients qui peuvent être usuellement disponible.

### 2.1 Description du diabète de type 1

Dans ce paragraphe, nous allons d'abord définir la cause de cette maladie auto-immune et donner quelques informations sur les possibles facteurs déclenchants. Ensuite, nous présenterons les critères permettant de diagnostiquer cette maladie.

#### 2.1.1 Cause du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est dû à la destruction par le système immunitaire de cellules du pancréas productrices d'insuline, les cellules  $\beta$ , situées dans les îlots de Langerhans. Cependant le temps de latence entre le déclenchement de la réaction auto-immune et l'apparition des premiers symptômes peut être long. En effet l'hyperglycémie n'apparaît que quand 80 à 90% des cellules  $\beta$  sont détruites. Ainsi ce processus auto-immun peut évoluer déjà depuis de

nombreuses années (5 à 10 ans, voire plus) avant d'être diagnostiqué.

La cause formelle de cette réaction auto-immune n'est pas connue. Cependant un terrain de prédisposition génétique impliquant plusieurs gènes a été identifié par une étude de la prévalence de certains gènes dans la population diabétique de type 1 par rapport à la population générale (Boitard, 2009). Mais ce terrain de prédisposition génétique ne conditionne pas seul la survenue d'un diabète. Par exemple, seuls 30 à 70% des jumeaux monozygotes dont l'un est diabétique sont tous les deux diabétiques (Gorochov and Papo, 2001). Certains facteurs environnementaux sont également suspectés d'avoir un rôle dans le déclenchement de la maladie. Les infections virales et certains aliments sont deux de ces facteurs. Par exemple 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 (Gorochov and Papo, 2001). Ce dernier point reste cependant controversé.

### 2.1.2 Diagnostic du diabète de type 1

D'un point de vue clinique, les critères permettant de poser le diagnostic du diabète sont les suivants (Drouin et al., 1999) :

- La glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/l.
- La glycémie mesurée 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose est supérieure à 2 g/l.
- La glycémie à n'importe quel moment de la journée est supérieure à 2 g/l avec la présence de certains symptômes (sensation de soif, sécrétion excessive d'urine, somnolence, amaigrissement inexplicé, etc.).

Un de ces critères est à vérifier à deux reprises pour poser un diagnostic définitif. Dans le cas d'un diabète de type 1, la glycémie est en général très élevée ( $\gg 3$  g/l) à la découverte du diabète et une hospitalisation s'avère nécessaire. Cette hyperglycémie est généralement associée à la présence de corps cétoniques en excès, ce qui traduit une carence en insuline. La présence d'anticorps anti-ilots témoigne de l'auto-immunité anti-pancréatique et permet de confirmer la maladie. En l'absence de traitement, le décès peut survenir en quelques semaines ou mois.

Le paragraphe suivant décrit le traitement du diabète de type 1 et les principaux moyens utilisés.



## 2.2 Moyens de traitement

### 2.2.1 Objectifs du traitement

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'administration sous-cutanée d'insuline, appelée insulinothérapie, associée à une alimentation équilibrée et une activité physique régulière. Ce traitement doit être poursuivi à vie.

L'objectif est d'obtenir un bon équilibre glycémique apprécié par la mesure de l'hémoglobine glyquée<sup>1</sup>, 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, les études [Diabetes Control and Complications Trial \(DCCT\) \(1993\)](#) et [Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications \(EDIC\) \(2005\)](#) ont permis de montrer que maintenir le plus possible les glycémies autour des valeurs normales permet de prévenir et diminuer la progression des dégradations des organes dues au diabète (néphropathie, rétinopathie, atteinte cardiaque etc.). De plus, il a été remarqué qu'un bon équilibre glycémique permettait de prévenir la survenue de celles-ci même en cas d'un mauvais contrôle antérieur du diabète. Un autre résultat de ces études est que ce bon équilibre est réalisé à partir d'un contrôle intensif du diabète, c'est-à-dire à l'aide de nombreuses mesures de glycémies et d'une bonne adaptation des doses. Un point négatif observé sur l'intensification du traitement est l'augmentation du risque d'hypoglycémies. Néanmoins, le ratio bénéfice/risque plaide en faveur d'un traitement intensif du diabète.

L'intensification du traitement (c'est à dire au moins quatre mesures de glycémie par jour et plus de trois injections d'insuline) a conduit à définir un schéma de traitement dont l'objectif est que l'insuline injectée de manière externe corresponde à la sécrétion physiologique normale présentée dans la [Figure 2.1](#) qui sera détaillé au [paragraphe 2.3](#). 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).

Les types d'insuline et le matériel utilisés pour le traitement intensif du diabète sont présentés dans les sous-paragraphe suivants.

### 2.2.2 Type d'insuline

Les deux types d'insuline généralement utilisés en cas de traitement intensif du diabète sont les insuline dites *analogue lent* et *analogue rapide*.

---

<sup>1</sup> mesure la quantité de sucre fixée sur l'hémoglobine des globules rouges

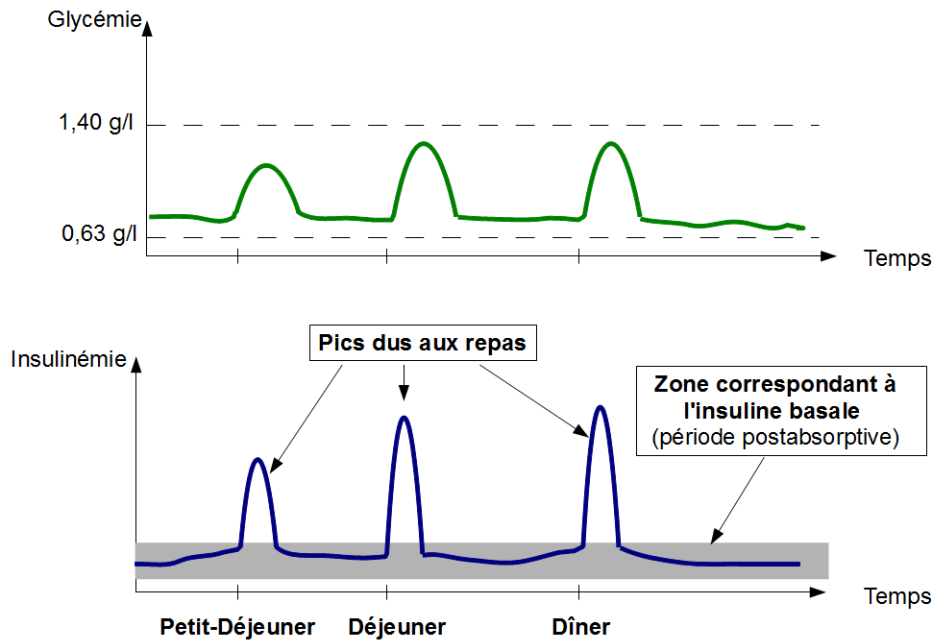


FIGURE 2.1 – Schéma représentant la sécrétion physiologique d’insuline en fonction des repas et le comportement associé de la glycémie.

Les insuline *analogue rapide* permettent de couvrir les besoins en insuline au cours des repas (besoins prandiaux en insuline). Le premier analogue rapide autorisé sur le marché a été l’insuline *lispro* (Humalog<sup>®</sup>) du laboratoire **Lilly**<sup>®</sup> en 1997. Les autres analogues existant sont l’insuline *glulisine* (Novorapid<sup>®</sup>) du laboratoire **Novo Nordisk**<sup>®</sup> ou *asparte* (Apidra<sup>®</sup>) du laboratoire **Sanofi Aventis**<sup>®</sup> (Marty, 2007). Leur action, décrite dans le [Tableau 2.1](#), leur permet de correspondre au besoin en insuline lors du repas (la période post-prandiale dure 4 à 5 h, c.f. [Figure 1.1](#)).

Les insuline *analogue lent* ont une durée d’action longue (c.f. [Tableau 2.1](#)) pour s’approcher au maximum d’une sécrétion d’insuline la plus constante possible. Elles ont une faible variabilité dans leur action d’une injection à l’autre. Elles permettent ainsi de satisfaire les besoins en insuline en période postabsorptive (insuline basale). Les deux insuline existantes sur le marché sont l’insuline *glargine* (Lantus<sup>®</sup>) du laboratoire **Sanofi Aventis**<sup>®</sup> qui est apparue en 2003 et l’insuline *détémir* (Levemir<sup>®</sup>) du laboratoire **Novo Nordisk**<sup>®</sup>, apparue en 2005 (Gerson, 2005).

Le sous-paragraphe suivant présente le matériel technique utilisé.

TABLEAU 2.1 – Tableau récapitulatif de l'action des insuline analogue rapide et lente.

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
Analogue rapide	5 à 20 min	entre 1 et 3 h	entre 3 et 5 h
Anologue lent	entre 1 et 2 h	aucun	24 h ou moins

## 2.2.3 Matériels techniques

### 2.2.3.1 Stylo à insuline

Les stylos à insuline sont un moyen d'injection de l'insuline simple d'utilisation et discret. Ils peuvent être ou non jetables. Les stylos jetables sont préremplis d'insuline et peuvent ainsi être utilisés directement. Une aiguille est vissée sur la partie supérieure du stylo, la dose d'insuline voulue est ensuite sélectionnée et injectée (Ratneau et al., 2011).

### 2.2.3.2 Pompe à insuline

La pompe à insuline, mise au point dans les années 80, permet au patient diabétique de diminuer les contraintes du traitement continu par insuline. C'est un appareil de petite taille dont le réservoir est rempli uniquement avec de l'insuline analogue rapide. L'injection d'insuline est faite par l'intermédiaire d'une fine tubulure reliée au réservoir par une connexion et terminée par une aiguille ou canule souple insérée sous la peau. Ce dispositif est à changer tous les trois jours. Les besoins en insuline basale du patient sont préalablement définis par le patient puis entrés dans la pompe. L'insuline basale est ensuite injectée automatiquement par la pompe de façon régulière (par exemple toutes les 3 min). Ainsi, l'injection d'insuline par ce moyen se fait de manière quasi-continue. (Hanaire, 2011).

### 2.2.3.3 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 (Ratneau et al., 2011). Actuellement, ces appareils intègrent des modèles transformant la valeur de la glycémie capillaire en valeur plasmatique. La valeur indiquée est ainsi une glycémie capillaire modifiée afin d'approximer la glycémie plasmatique (Rossier, 2005).

### 2.2.3.4 Appareil de mesure en continue du glucose (CGM pour continuous glucose monitoring system) (Benhamou et al., 2012)

Les appareils de mesure en continue du glucose ont commencé à être développés dans les années 1980 et c'est dans les années 2000 que les premiers appareils ont été disponibles. Ils

sont composés d'une base et d'un capteur placé sous la peau. Le capteur est à changer tous les 5 ou 7 jours. Ils mesurent la glycémie dans le tissu interstitiel, ce qui implique un délai entre la valeur de la glycémie mesurée par ces appareils et la glycémie capillaire ou plasmatique (glycémie sanguine). Les appareils de mesure en continu du glucose intègrent donc des algorithmes pour corriger en partie ce retard. Ils affichent une glycémie mesurée dans le tissu interstitiels qui est corrigée afin de se rapprocher de la glycémie plasmatique. Actuellement la fiabilité des CGM n'est pas parfaite (Djakouré-Platonoff et al., 2003; Benhamou et al., 2012), c'est pourquoi, avant de prendre toute décision thérapeutique, il est nécessaire de faire une glycémie capillaire. Il est également nécessaire d'effectuer régulièrement des glycémies capillaires afin de calibrer l'appareil. Une mesure de la glycémie régulière (toutes les 1 ou 5 min<sup>1</sup>) est indiquée par le CGM. L'évolution de la glycémie en fonction de l'insuline, du repas et de l'activité physique peut alors être mieux appréhendée (Sola-Gazagnes and Vigerat, 2011).

Actuellement, certains capteurs de glucose sont combinés à une pompe à insuline. Cette dernière reçoit le signal de glycémie du capteur, traite cette information puis elle affiche la glycémie interstitielle corrigée (afin d'approximer la glycémie plasmatique) et sa tendance (c.f. Figure 2.2 ).



FIGURE 2.2 – Photo d'une pompe à insuline combinée à un capteur de glucose, *Animas® Vibe™*. Ce produit est la combinaison d'une pompe à insuline *Animas®* et du capteur de glucose (en blanc) *Dexcom®* (photo gracieusement fournie par *Novolab®*, distributeur du produit en France).

Le [paragraphe 2.3](#) décrit le schéma de traitement du diabète de type 1 qui est aujourd'hui privilégié afin d'éviter les complications liées à cette maladie.

---

<sup>1</sup>selon les marques d'appareil

## 2.3 Schéma de traitement intensif du diabète de type 1

Le [sous-paragraphe 2.2.1](#) a présenté l'intérêt d'un traitement intensif du diabète. Un moyen pour le mettre en oeuvre est de proposer un schéma d'insulinothérapie qui vise à s'approcher de la sécrétion d'insuline physiologique représentée dans la [Figure 2.1](#). Pour reproduire cette sécrétion physiologique, les schémas d'injection suivants de l'insuline sont utilisés :

- Injections par l'intermédiaire d'un stylo à insuline d'analogue rapide avant chaque repas (besoins prandiaux en insuline). La dose d'insuline de base est faite par l'intermédiaire d'une injection par un stylo à insuline d'analogue lent une à deux fois par jours (besoin en insuline basale).
- Utilisation d'une pompe à insuline. La pompe a un débit de base<sup>1</sup> préprogrammé constant ou adapté aux périodes de la journée (besoin en insuline basale). L'injection de l'insuline avant les repas est faite par le patient sous forme de bolus<sup>2</sup> (besoins prandiaux en insuline) .

Les doses d'insuline injectées doivent correspondre aux besoins spécifiques de chaque patient afin de leur permettre un bon équilibre de leur glycémie. Ainsi, un schéma thérapeutique particulier est appliqué. Il se nomme « insulino-thérapie fonctionnelle ». Le protocole particulier d'adaptation des doses (issu de [Grimaldi et al. \(2009\)](#) et [Grimaldi et al. \(2006\)](#)) de ce schéma thérapeutique est présenté ci-après.

### 2.3.1 Protocole de détermination des doses d'insuline

L'insulino-thérapie fonctionnelle a pour objectif d'adapter le traitement au patient. Elle doit permettre au patient d'être libre dans l'organisation de sa journée par rapport aux horaires de repas, ses activités et le choix de son alimentation. Ainsi, l'insuline injectée est décomposée en insuline « nécessaire pour vivre », l'insuline basale, et en insuline « nécessaire pour manger », les bolus d'insuline. La [Figure 2.3](#) présente les principales entrées considérées agissant sur la patient lors de la détermination de ce schéma thérapeutique.

#### 2.3.1.1 Détermination de la dose d'insuline basale

La dose d'insuline basale est déterminée par une épreuve de jeûne glucidique. Le patient ne consomme au cours de cette journée aucun glucide mais seulement viande, salade et fromage. Lors de cette épreuve le patient ne reçoit comme insuline qu'une dose d'insuline

---

<sup>1</sup>sous la forme de micro-bolus fréquents et à intervalles réguliers

<sup>2</sup>pics d'insuline

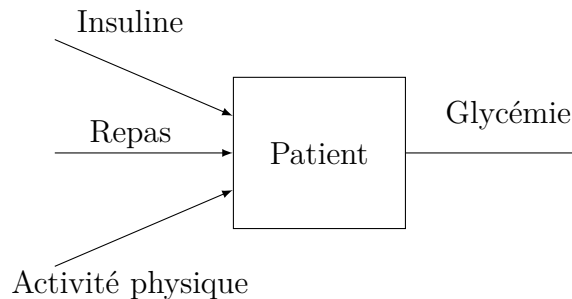


FIGURE 2.3 – Schéma bloc des entrées agissant sur le patient utilisées pour la détermination de son schéma thérapeutique

basale, soit par l'intermédiaire d'une injection d'une insuline de type analogue lent par un stylo à insuline, soit par l'injection quasi-continue de petites quantités d'insuline analogue rapide par une pompe à insuline. Les besoins en insuline basale se situent théoriquement autour de 0,3 à 0,4 unité par kilogramme (poids du patient) par jour. La dose de basale injectée *a priori* est décidée par le médecin en fonction des valeurs passées d'insuline injectée et des glycémies.

Cette épreuve de jeûne sert à valider la dose d'insuline basale qui permet au patient de conserver sa glycémie tout au long de la journée entre 0,70 g/l et 1,50 g/l<sup>1</sup> (sans apport de glucides). Ainsi la glycémie capillaire est mesurée régulièrement, au minimum toutes les 2 h.

Il est rare que la dose d'insuline basale choisie *a priori* convienne. C'est l'analyse des glycémies obtenues au cours de cette journée, présence d'hypoglycémies ou d'hyperglycémies, qui permet d'ajuster de manière plus fine la dose d'insuline basale.

### 2.3.1.2 Détermination des doses d'insuline adaptées aux apports alimentaires

L'adaptation des doses d'insuline en fonction des apports alimentaires est faite en deux étapes :

1. Évaluation précise de la quantité de glucides contenue dans le repas.
2. Détermination et injection de la dose d'insuline adaptée à cette quantité de glucides ingérés.

Le patient apprend à reconnaître les aliments contenant des glucides et à évaluer leurs quantités. En effet la majorité des aliments contiennent des glucides mais dans des proportions différentes : le pain est composé à 50% de glucides, les féculents en possèdent

---

<sup>1</sup>zone normale de glycémie pour un patient diabétique de type 1 en période postabsorptive et début de période de jeûne

entre 20 et 30%, la plupart des légumes et fruits 10%, etc.

Il reste ensuite à déterminer quelle dose d'insuline est nécessaire pour une certaine quantité de glucides ingérés. Les doses suivantes, issues de connaissances thérapeutiques *a priori* Grimaldi et al. (2009), sont utilisées :

- 2 unités pour 10 g de glucides ingérés le matin,
- 1 unité pour 10 g de glucides ingérés à midi,
- 1,5 unités pour 10 g de glucides ingérés le soir.

Ces doses *a priori* sont à adapter en fonction de la sensibilité de chaque patient à l'insuline. Un séjour à l'hôpital permet, au cours de plusieurs repas, de tester la bonne adéquation des doses prescrites et de vérifier la bonne évaluation de la quantité de glucides par les patients. Les repas riches et la consommation d'alcool majorent les besoins en insuline. Cependant ces besoins supplémentaires sont difficilement quantifiables de manière précise.

### 2.3.1.3 Adapter les doses lors d'une activité physique

L'activité physique entraîne une consommation importante de glucose et elle nécessite donc une adaptation du traitement. Pour cela, la glycémie est mesurée avant l'activité physique. Si elle est trop haute ou trop basse, l'activité physique doit être repoussée. Sinon, les règles générales suivantes sont proposées selon le type d'activité physique effectuée :

- *Activité physique importante et prolongée sur plusieurs heures (dans ce cas, l'effet hypoglycémiant peut aller de 24 à 48 h) :*
  - les doses d'insuline doivent être diminuées et ceci peut aller jusqu'à 50% avant et après l'effort.
  - la prise de collations durant l'effort est recommandée.
- *Une activité physique intense mais brève (moins de 2 h). L'adaptation des doses est réalisée en fonction de la période de la journée :*
  - après le repas, le bolus d'insuline du repas est à diminuer.
  - à distance du repas, collation ou diminution de la dose de basale en cas de port d'une pompe à insuline.

Ces règles sont générales et l'activité physique nécessite souvent en fonction des individus des réglages personnels assez variables d'un individu à l'autre mais reproductibles chez un même patient.

### 2.3.1.4 Détermination d'un bolus de correction

Lorsque la glycémie à distance du repas (3 h après) est supérieure à 1,50 g/l, il est nécessaire de la faire revenir dans la zone normale (glycémies comprises entre 0,70 et 1,50 g/l). Des bolus d'insuline de correction peuvent être effectués dans ce but. En général, un bolus d'une unité d'analogue rapide diminue la glycémie de 0,30 à 0,40 g/l. De même, la quantité de glucides à ingérer pour remonter sa glycémie si elle est inférieure à 0,70 g/l est déterminée. En général, 15 g de glucides augmentent la glycémie d'environ 0,50 g/l dans les 15 min dans 80 % des cas. Ces quantités sont adaptées à chaque patient en fonction de sa sensibilité à l'insuline et au glucose.

## 2.3.2 Schéma thérapeutique adaptatif résultant

Ce sous-paragraphe décrit dans une première partie le mécanisme de détermination des doses utilisées par un patient diabétique de type 1 utilisant l'insulino-thérapie fonctionnelle. Dans une seconde partie, nous expliquerons quels facteurs peuvent entraîner une réévaluation de ce schéma.

### 2.3.2.1 Schéma thérapeutique

L'adaptation des doses d'insuline faites par un patient diabétique utilisant l'insulino-thérapie fonctionnelle est fonction de sa mesure de la glycémie et de la période temporelle considérée :

- Mesure de la glycémie avant le repas :
  1. elle est supérieure à 1,50 g/l : la quantité d'insuline est composée d'un bolus pour corriger la glycémie<sup>1</sup> additionnée d'un bolus adapté au repas.
  2. elle est inférieure à 1,50 g/l et supérieure à 0,70 g/l, la quantité d'insuline injectée est uniquement le bolus adapté au repas.
  3. elle est inférieure à 0,70 g/l, des glucides sont ingérés pour faire remonter la glycémie et le bolus adapté au repas est fait 15 à 30 minutes après le début du repas ou en fin de repas.
- Mesure de la glycémie à distance du repas (3 h après) :
  1. elle est supérieure à 1,50 g/l, un bolus correcteur est effectué.
  2. elle est inférieure à 0,70 g/l, des glucides sont ingérés.

- Mesure de la glycémie peu après le repas :

---

<sup>1</sup>et lui permettre ainsi d'atteindre la zone 0,70 à 1,50 g/l



1. elle est supérieure à 1,50 g/l, attendre et mesurer sa glycémie plus tard (3 h après le repas).
2. elle est inférieure à 0,70 g/l, des glucides sont ingérés.

Un trop grand nombre d'hypoglycémies ou d'hyperglycémies nécessitent un réajustement des doses d'insuline déterminées dans ce schéma comme nous le verrons ci-dessous.

### 2.3.2.2 Réévaluation de ce schéma thérapeutique

Les besoins en insuline ne sont pas les mêmes en fonction de la période de la journée. Par exemple, la sécrétion maximale de cortisol a lieu le matin ce qui entraîne un plus fort besoin en insuline. Ils peuvent aussi varier d'un jour à l'autre (Kildegaard et al., 2009). Des études ont montré la saisonnalité de l'Hb1AC (Mianowska et al. (2011), Sakura et al. (2010), etc.). Les raisons de cette variation du contrôle glycémique peuvent être dues aux variations saisonnières dans l'activité physique, la nourriture, les habitudes culturelles, etc. (Sakura et al., 2010). Ces variations entraînent des variations dans les besoins en insuline. Ainsi les doses d'insuline basale ou de bolus précédemment déterminées dans ce schéma thérapeutique peuvent être réajustées. Ceci est fait en fonction des résultats obtenus par le patient lors de l'application de son schéma. Si les mesures des glycémies à distance des repas ou juste avant sont trop souvent en dehors de la zone normale, une modification des doses peut être nécessaire. Ces décisions thérapeutiques peuvent être prises par le patient lui-même. Elles sont ensuite validées ou ajustées lors des consultations avec son diabétologue.

### 2.3.3 Conclusion

L'insulino-thérapie fonctionnelle impose des contraintes supplémentaires dans le traitement du diabète. Celles-ci sont une augmentation du nombre de mesures de la glycémie et d'injections d'insuline, ainsi qu'un apprentissage de la connaissance en glucide des aliments. Cependant, ces contraintes sont compensées par plus de liberté dans la gestion du diabète. En effet, chaque dose d'insuline injectée a un rôle bien déterminé dans la régulation de la glycémie. Le patient a appris à évaluer celles qui lui sont adaptées. L'intérêt majeur de ce schéma thérapeutique est l'obtention, dans la plupart des cas, d'un meilleur équilibre glycémique. De plus, ce schéma permet la diminution du nombre d'hypoglycémies, ce qui n'était pas le cas avec un simple contrôle intensif du diabète.

## 2.4 Données disponibles dans le cadre de vie usuel du patient

La [Figure 2.3](#) a exposé les trois entrées considérées comme agissant sur la glycémie lors de la définition d'un schéma thérapeutique. Une de ces entrées, l'activité physique, est difficile

à mesurer et à évaluer (cf. 2.3.1.3). Seules les entrées *repas ingérés* et *insuline injectée* et la sortie *glycémie* sont donc disponibles à la mesure.

Le paragraphe sur les outils de traitement a permis de présenter la pompe à insuline et les appareils de mesures en continu de la glycémie (CGM). Lors de l'utilisation d'une pompe à insuline, un seul type d'insuline est injecté d'une manière fréquente et régulière <sup>1</sup>. Ensuite, le CGM permet d'avoir un grand nombre de mesures de glycémie (toutes les 1 ou 5 min). La précision et la fiabilité des mesures de cet appareil se sont améliorées ces dernières années (Kovatchev et al. (2008), Bailey et al. (2009), Benhamou et al. (2012)). Enfin, l'insulinothérapie fonctionnelle permet au patient de connaître la quantité de glucides ingérées lors d'un repas. Au final, la pompe à insuline et le capteur de glucose associés à un schéma de traitement du type insulino-thérapie fonctionnelle permettent de mesurer d'une manière relativement précise les entrées et la sortie de ce système. Ces données sont disponibles dans le cadre de vie usuel du patient et ne nécessitent donc pas un protocole expérimental particulier. La Figure 2.4 illustre le port des deux appareils permettant d'obtenir mesurer l'insuline injectée et la glycémie : la pompe à insuline et le CGM.



FIGURE 2.4 – Exemple de port d'une pompe à insuline et d'un CGM (photo gracieusement fournie par Novolab<sup>®</sup>).

---

<sup>1</sup>insuline basale sous forme de micro-bolus, bolus d'insuline adapté au repas, bolus de correction, etc.

## Troisième partie

# Modèles du métabolisme glucidique dédiés à la commande



# Table des matières

---

<b>Présentation de la problématique de recherche traitée</b>	<b>39</b>
<b>3 Etat de l’art des modèles mathématiques du métabolisme glucidique</b>	<b>41</b>
3.1 Modèles compartimentaux . . . . .	41
3.2 Modèles détaillés du métabolisme glucidique . . . . .	43
3.2.1 Modèle de Dalla Man (Dalla Man et al., 2007; Kovatchev et al., 2009)	43
3.2.2 Modèle de Hovorka (Hovorka et al., 2004; Chassin et al., 2004; Hovorka et al., 2002) . . . . .	49
3.3 Modèles d’ordre réduit . . . . .	53
3.3.1 Modèles de type ARMAX du diabète (Finan et al., 2008) . . . . .	53
3.3.2 Modèle minimal de Bergman (Bergman et al., 1979) . . . . .	54
3.3.3 Modèle de Chase (Chase et al., 2005; Hann et al., 2005) . . . . .	56
3.4 Conclusion . . . . .	57
<b>4 Synthèse d’un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique</b>	<b>59</b>
4.1 Forme du modèle . . . . .	59
4.2 Lien entre l’insuline injectée et le glucose mesuré . . . . .	60
4.2.1 Relation à l’équilibre entre l’insuline injectée et le glucose mesuré . . . . .	60
4.2.2 Détermination de l’équation à l’équilibre entre l’insuline injectée et le glucose mesuré . . . . .	62
4.3 Construction du nouveau modèle du métabolisme . . . . .	67
4.3.1 Modèle dynamique de l’interaction entre le glucose et l’insuline . . . . .	67

## TABLE DES MATIÈRES

---

4.3.2	Détermination du modèle de distribution de l'insuline . . . . .	68
4.3.3	Ajout d'un modèle de repas et forme finale du modèle . . . . .	70
<b>5</b>	<b>Propriétés mathématiques du nouveau modèle du métabolisme glucidique</b>	<b>73</b>
5.1	Propriétés des solutions du modèle proposé (Trélat, 2008; Sontag, 1998) . .	74
5.1.1	Problème de Cauchy . . . . .	74
5.1.2	Propriétés des solutions du modèle du métabolisme glucidique développé	75
5.2	Commandabilité des systèmes non linéaires . . . . .	77
5.2.1	Définitions des dérivées et des crochets de Lie . . . . .	78
5.2.2	Quelques résultats sur la commandabilité des systèmes non linéaires .	79
5.2.3	Etude de la commandabilité de notre système. . . . .	81
	<b>Conclusion</b>	<b>85</b>

---

# Présentation de la problématique de recherche traitée

Le traitement du diabète de type 1 est contraignant : nombreuses mesures de glycémies, fréquentes injections d'insuline, adaptation manuelle des doses d'insuline en fonction des repas et de l'activité physique (c.f. le [paragraphe 2.3](#)). Le patient peut ainsi ressentir le traitement comme étant trop exigeant ce qui peut entraîner une mauvaise observance (oubli d'injection d'insuline, dose d'insuline mal-évaluée, non-réadaptation des doses d'insuline, etc.) ([Weijman et al., 2005](#)). Or, un mauvais équilibre du diabète entraîne des complications qui raccourcissent la durée de vie des patients et multiplient le coût de la maladie<sup>1</sup>. L'automatisation du traitement permettrait d'apporter une réponse à cette problématique ([Hovorka, 2011](#)). La disponibilité, ces dernières années, de capteurs permettant de mesurer la glycémie (CGM) et d'actionneurs tels que les pompes à insuline 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 important au sein de la communauté ([Steil and Reifman, 2009](#); [Steil et al., 2005](#)). L'identifiabilité de tels modèles à partir de données disponibles obtenues dans le cadre de vie usuel du patient (cf. [paragraphe 2.4](#)) est d'un intérêt majeur pour le développement à grande échelle d'une telle solution. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à développer un nouveau modèle du métabolisme glucidique d'un patient diabétique de type 1 dédié à la commande et respectant les contraintes suivantes :

1. Le modèle doit être suffisamment représentatif du métabolisme glucidique.
2. Le modèle doit pouvoir être identifié à partir de données disponibles de manière non contraignante pour le patient.

Dans cette partie, nous allons présenter un nouveau modèle du métabolisme glucidique dédié à la commande. Nous commençons par un état de l'art des principaux modèles du métabolisme glucidique ([Chapitre 3](#)) afin d'étudier leurs constructions et leurs limites. Le [Chapitre 4](#) décrit le développement d'un nouveau modèle dédié à la commande respectant les contraintes précédentes. Enfin le [Chapitre 5](#) étudie l'existence de solutions et la commandabilité du modèle proposé, propriétés permettant son utilisation en tant que modèle de commande.

---

<sup>1</sup>Elles augmentent la consommation de soins de 1,1 à 2,9 fois ([Morel et al., 2012](#)).

*TABLE DES MATIÈRES*

---



# Chapitre 3

## Etat de l'art des modèles mathématiques du métabolisme glucidique

Depuis le modèle proposé par [Bolie \(1961\)](#), de nombreux modèles mathématiques du métabolisme glucidique ont été développés ([Balakrishnan et al., 2011](#); [Wilinska and Hovorka, 2008](#); [Makroglou et al., 2006](#); [Sorensen, 1985](#)). Ce chapitre est une synthèse de différents types de modèles du métabolisme glucidique dédiés à la commande. Nous commencerons par présenter, dans le [paragraphe 3.1](#), les modèles compartimentaux qui sont une forme générale de modèle souvent utilisée en biologie. Le [paragraphe 3.2](#) présente des modèles détaillés du métabolisme glucidique existant dans la littérature, puis, le [paragraphe 3.3](#) expose des modèles de forme plus réduite de ce système. Enfin, nous discuterons des avantages et inconvénients de l'utilisation de chacun des modèles présentés en tant que modèle de commande par rapport aux contraintes que nous nous sommes imposées.

### 3.1 Modèles compartimentaux

Les modèles compartimentaux sont une forme de modèle utilisée pour représenter et étudier l'évolution et la répartition d'une substance (médicament, hormone, etc.) dans l'organisme ([Cobelli et al., 2000](#)). Ce sont des modèles sous forme d'équations d'état avec un choix particulier de variables d'état et d'interprétation de ces variables ([Edelstein-Keshet, 2005](#)).

Un compartiment modélise une quantité de matière dont la caractéristique est une répartition uniforme<sup>1</sup> et une homogénéité cinétique<sup>2</sup>. Un modèle compartimental est un modèle constitué

---

<sup>1</sup>deux échantillons, tirés au même instant mais en deux lieux distincts du compartiment, sont équivalents entre eux.

<sup>2</sup>chaque particule du compartiment a la même probabilité de quitter le compartiment.

d'une suite de compartiments inter-connectés entre-eux et qui ont des échanges.

Un exemple de modèle à deux compartiments<sup>1</sup> est présenté [Figure 3.1](#). Le compartiment 1 peut par exemple représenter le système sanguin. Les mesures de la substance active injectée (variable  $u_1$  dans la [Figure 3.1](#)) sont effectuées dans ce compartiment. Le compartiment 2 correspond à l'ensemble des tissus pour lesquels cette substance est active<sup>2</sup>.

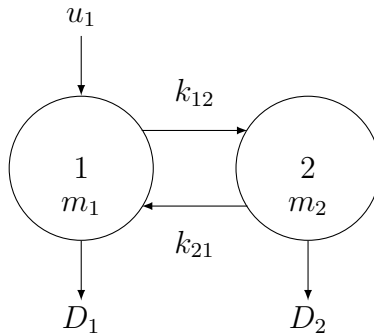


FIGURE 3.1 – Exemple d'un modèle à deux compartiments avec une entrée  $u_1$  dans le compartiment 1, les coefficients de transfert fractionnels ( $k_{12}, k_{21}$ ) et les taux de dégradation respectifs dans chaque compartiment ( $D_1, D_2$ ).

Les paramètres et variables de ce système sont :

$m_i$	Quantité de matière de la substance (masse) contenue dans le compartiment $i$ (pour $i \in 1, 2$ )
$V_i$	Volume du compartiment $i$
$x_i$	Concentration de la substance (masse par unité de volume) dans le compartiment $i$
$u_1$	Quantité injectée de substance (par exemple de glucose) dans le compartiment 1
$k_{ij}$	Coefficient de transfert fractionnel (taux d'échange) entre les compartiments
$D_i$	Taux de dégradation du compartiment $i$

TABLEAU 3.1 – Paramètres et variables du modèle présenté dans la [Figure 3.1](#)

Les variables  $k_{ij}$  ont comme unité ( $1/temps$ ), alors que les  $u_j$  ont comme unité ( $masse/temps$ ). Le système d'équations différentielles de ce modèle se déduit alors de l'équilibre des masses :

$$\begin{aligned} \dot{m}_1 &= -k_{12}m_1 + k_{21}m_2 - D_1m_1 + u_1 \\ \dot{m}_2 &= k_{12}m_1 - k_{21}m_2 - D_2m_2 \end{aligned}$$

---

<sup>1</sup>issu de (Edelstein-Keshet, 2005)

<sup>2</sup>Le compartiment 2 n'est pas forcément homogène dans un sens physique, il peut être constitué de plusieurs organes (foie, reins, muscles, etc.)

Puisque la taille de chacun des compartiments n'est en général pas équivalente, la masse de chaque compartiment est divisée par leur volume respectif afin de prendre en compte la dilution, dans chaque compartiment, de la substance considérée. Le système d'équations différentielles précédent devient alors :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -(k_{12} + D_1)x_1 + \frac{k_{21}V_2}{V_1}x_2 + \frac{u_1}{V_1} \\ \dot{x}_2 &= \frac{k_{12}V_1}{V_2}x_1 - (k_{21} + D_2)x_2 \end{aligned}$$

Le paragraphe suivant présente des modèles détaillés du métabolisme glucidique utilisant de telles modélisations par compartiments.

## 3.2 Modèles détaillés du métabolisme glucidique

Un certain nombre de modèles détaillés du métabolisme glucidique ont été développés (voir (Wilinska and Hovorka, 2008) pour une revue de ces modèles). Nous présentons dans ce paragraphe deux de ces modèles : le modèle de Dalla Man et al. (2007) et le modèle de Hovorka et al. (2002). Ces modèles sont actuellement utilisés en tant que modèle de simulation pour tester des lois de commande régulant la glycémie de patients diabétiques. Comme nous le verrons ci-après, ils ont aussi été utilisés pour développer des lois de commande dans ce cadre.

### 3.2.1 Modèle de Dalla Man (Dalla Man et al., 2007; Kovatchev et al., 2009)

#### 3.2.1.1 Description du modèle de Dalla Man

Ce modèle est un modèle compartimental constitué de deux systèmes principaux, le système « glucose » et le système « insuline », qui sont tous les deux des modèles constitués de deux compartiments. Ensuite, cinq modèles décrivent les différentes entrées agissant dans le système glucose ou le système insuline. Celles-ci représentent les fonctions de différents organes et mécanismes de l'organisme dans le métabolisme glucidique :

- Production endogène de glucose par le foie ( $EGP(t)$ ).
- Apparition du glucose dans le sang suite aux repas ( $R_a(t)$ ).
- Utilisation du glucose par l'organisme de manière indépendante de l'insuline ( $U_{ii}(t)$ ) ou dépendante de l'insuline ( $U_{id}(t)$ ).
- Excrétion rénale du glucose ( $E(t)$ ).

- Apparition de l'insuline dans le plasma suite à l'injection d'insuline dans l'organisme ( $R_i(t)$ ).

Dans les prochains sous-paragraphes, nous décrivons uniquement le système glucose et le système insuline du modèle de Dalla Man.

**Le système glucose.** Ce système est un modèle composé de deux compartiments (c.f. Figure 3.2), le premier représente la masse de glucose dans le plasma ( $G_p$ ) et le deuxième, la masse de glucose dans les tissus ( $G_t$ ).

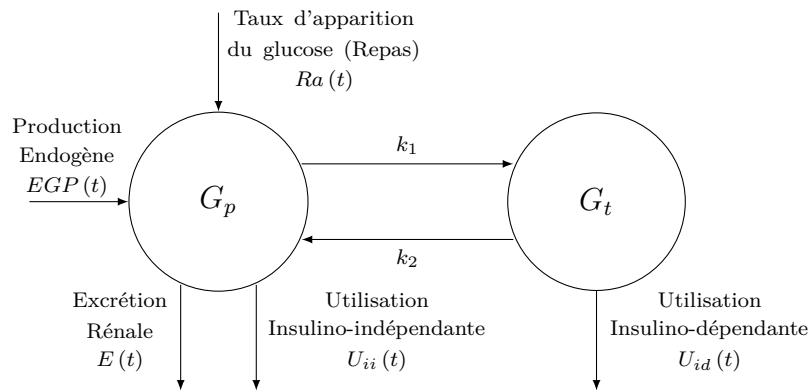


FIGURE 3.2 – Schéma du modèle compartimental du système glucose du modèle de Dalla Man (issu de Dalla Man et al. (2007))

Les apports de glucose réalisés par la production endogène de glucose par le foie (variable  $EGP$ ) ou lors des repas ( $R_a$ ) concernent le premier compartiment ( $G_p$ ). Dans ce premier compartiment, les mécanismes d'utilisation du glucose dans le plasma sont représentés par :

- la variable  $U_{ii}(t)$  correspondant à l'utilisation du glucose indépendante de l'insuline (cerveau, globules rouges, etc.).
- le transfert de glucose du compartiment 1 ( $G_p$ ) vers le compartiment 2 ( $G_t$ ) (et vice-versa).

Au sein du compartiment 2, la masse de glucose dans les tissus (muscles, tissus adipeux) est, elle, fonction :

- de la variable  $U_{id}$  correspondant à l'utilisation du glucose dépendante de l'insuline. **C'est au travers de cette variable que la concentration d'insuline dans le plasma  $I(t)$  (c'est à dire la sortie de (3.2)) va agir sur la masse de glucose présente dans les tissus  $G_t(t)$  puis sur la concentration du glucose dans le plasma  $G(t)$  (sortie de (3.1)).**

- la variable  $E(t)$  correspondant à l'excrétion rénale. .
- du transfert de glucose du compartiment 2 ( $G_t$ ) vers le compartiment 1 ( $G_p$ ) (et vice-versa).

Ceci se traduit par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned}
 \dot{G}_p(t) &= EGP(t) + R_a(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G_t(t) & G_p(0) &= G_{pb} \\
 \dot{G}_t(t) &= -U_{id}(t) + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t) & G_t(0) &= G_{tb} \\
 G(t) &= \frac{G_p(t)}{V_G} & G(0) &= G_b
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

L'ensemble des variables et des paramètres intervenant dans ce système sont décrites dans les [Tableau 3.2](#) et [Tableau 3.3](#).

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 en glucose dans le plasma)
$EGP(t)$	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

TABLEAU 3.2 – Variables du système glucose.

Paramètre	Unité	Signification
$V_G$	dl/kg	Distribution en volume du glucose
$k_1$	min <sup>-1</sup>	Taux de transfert du glucose dans le plasma vers les tissus
$k_2$	min <sup>-1</sup>	Taux de transfert du glucose dans les tissus vers le plasma

TABLEAU 3.3 – Paramètres du système glucose.

**Le système insuline.** Ce système est également composé de deux compartiments (c.f. [Figure 3.3](#)). Le premier concerne la masse d'insuline dans le plasma ( $I_p$ ) et le deuxième, la masse d'insuline dans le foie ( $I_l$ ). En effet, une forte partie de l'insuline est consommée par le foie (c.f. [Chapitre 1](#)). Dans le premier compartiment, les mécanismes suivants agissent :

- Le foie utilise une partie de cette insuline (variable  $m_3$ ).
- Une partie de l'insuline est transférée du compartiment 1 au compartiment 2 ( $m_1$ ) et vice-versa ( $m_2$ ).

Dans le compartiment 2, l'insuline dans le plasma provient des mécanismes suivant :

- L'insuline est utilisée par les tissus ( $m_4$ ).
- Une partie de l'insuline est transférée du compartiment 2 au compartiment 1 ( $m_2$ ) et vice-versa ( $m_1$ ).

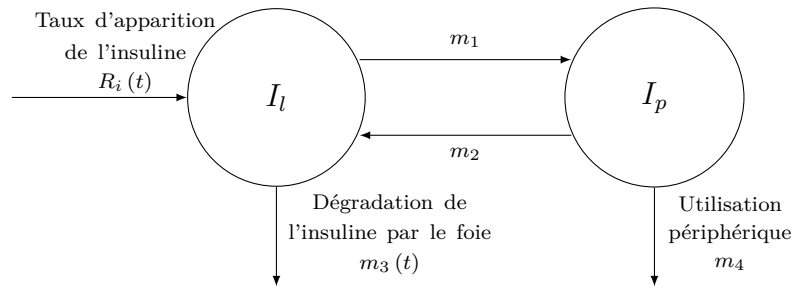


FIGURE 3.3 – Schéma du modèle compartimental du système insuline du modèle de Dalla Man (issu de [Dalla Man et al. \(2007\)](#))

Ceci mène au système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned}
 \dot{I}_l(t) &= -(m_1 + m_3(t)).I_l(t) + m_2.I_p(t) & I_l(0) &= I_{lb} \\
 \dot{I}_p(t) &= -(m_2 + m_4).I_p(t) + m_1.I_l(t) + R_i(t) & I_p(0) &= I_{pb} \\
 I(t) &= \frac{I_p(t)}{V_I} & I(0) &= I_b
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

où

$$m_3(t) = \frac{HE(t).m_1}{1 - HE(t)}$$

avec

$$HE(t) = -m_5.R_i(t) + m_6 \quad HE(0) = HE_b$$

L'ensemble des variables et des paramètres intervenant dans ce système sont décrites dans les [Tableau 3.4](#) et [Tableau 3.5](#).

Variable	Unité	Signification
$I_p(t)$	pmol/kg	Masse d'insuline dans le plasma
$I_l(t)$	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 3.4 – Variables du système insuline.

Paramètre	Unité	Signification
$V_I$	l/kg	Distribution en volume de l'insuline
$m_1$	min <sup>-1</sup>	Taux de transfert de l'insuline du foie vers le plasma
$m_2$	min <sup>-1</sup>	Taux de transfert de l'insuline du plasma vers le foie
$m_3$	min <sup>-1</sup>	Vitesse de dégradation de l'insuline par le foie
$m_4$	min <sup>-1</sup>	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 3.5 – Paramètres du système insuline.

### 3.2.1.2 Analyse du modèle de Dalla Man

**Caractéristiques du modèle et données utilisées pour l'identification.** Ce modèle est composé au total de 35 paramètres et de 13 variables d'état. Dalla Man et al. (2007) ont fixé les valeurs de 5 paramètres d'après la littérature. 30 paramètres sont donc à estimer. Les données utilisées pour l'identification paramétrique sont issues de tests cliniques complexes (protocoles de repas avec traceurs radioactifs) réalisés auprès de sujets non-diabétiques (204 patients) ou diabétiques de type 2 (14 patients) (Dalla Man et al., 2007).

**Construction d'un simulateur de patients.** Un simulateur de patients diabétiques de type 1, nommé « Uva/Padova T1DM Metabolic Simulator », a été construit à partir de ce modèle. Ce simulateur a été approuvé par la F.D.A.<sup>1</sup> en tant qu'outil de validation pour les tests pré-cliniques des lois de commande dans le cadre du diabète de type 1 (Kovatchev

<sup>1</sup>Food and Drug Administration

et al., 2009). La version distribuée de ce simulateur est composée de 30 patients divisés en trois catégories : enfants, adolescents, adultes. En effet, le métabolisme humain varie en fonction de l'âge. Les paramètres des patients de ce simulateur n'ont pas été estimés sur des patients diabétiques de type 1. Ils ont été extrapolés en fonction de la distribution estimée de chacun des paramètres précédents. Il est à noter que la loi de distribution des paramètres de la fonction de production endogène de glucose a été largement modifiée par rapport à celle des sujets non-diabétiques pour tenir compte de la glycémie basale observée plus élevée chez les patients diabétiques de type 1. Les patients créés par ce simulateur ont été validés en s'assurant de la représentativité d'un patient simulé par rapport à un patient réel, notamment en comparant les profils glycémiques, les quantités d'insuline totales injectées et les besoins en insuline pour une même quantité de glucides ingérés.

**Exemples d'utilisation en tant que modèle de commande.** Ce modèle a été utilisé par (Raimondo, 2008) en tant que modèle de commande pour la synthèse de commandes de type Model Predictive Control (MPC) non linéaire (NMPC) et linéaire (LMPC). L'ensemble des équations du modèle a été utilisé pour synthétiser la commande NMPC sous les hypothèses suivantes :

- Pas d'erreur de caractérisation entre le modèle et le système.
- Les états du système sont tous observés et disponibles à chaque pas de calcul.

Le modèle de Dalla Man et al. (2007) a été linéarisé et discrétisé pour synthétiser la commande LMPC. Les performances des algorithmes proposés ont été testées sur les patients adultes du simulateur « Uva/Padova T1DM Metabolic Simulator » et ont montré des résultats satisfaisants en terme de régulation (la commande NMPC permet notamment d'obtenir un profil de commande (injection d'insuline) permettant une faible sollicitation des actionneurs *a contrario* de la commande MPC). Cependant, l'utilisation d'une telle commande nécessite la connaissance de l'ensemble des paramètres et états du modèle.

Afin de simplifier la mise en oeuvre de la commande, Magni et al. (2011) proposent l'utilisation de paramètres moyens (issus de l'identification faite dans Dalla Man et al. (2007)) pour le développement d'une commande de type MPC (le modèle est linéarisé). L'adéquation de la commande au patient est obtenue par le réglage d'un gain de la fonction de coût de la commande, obtenu de manière empirique *in silico* et qu'ils proposent d'utiliser *in vivo* .

**Synthèse.** Le modèle de Dalla Man représente de manière assez détaillée le métabolisme glucidique chez un patient diabétique de type 1. Nous avons présenté des exemples d'utilisation de ce modèle en tant que modèle de commande et nous avons observé qu'il n'y a pas eu de phase d'identification paramétrique. En effet, 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 (Dalla Man et al., 2007)) et coûteux. Il est donc difficile à mettre en place pour une utilisation de ce modèle en tant que modèle de commande dans un cadre usuel car les paramètres modèle ne peuvent pas être estimés à partir de données non-contraignantes pour le patient.

Dans le paragraphe suivant, nous présentons le modèle de Hovorka (Hovorka et al., 2002) qui est également un modèle détaillé du métabolisme glucidique.

### 3.2.2 Modèle de Hovorka (Hovorka et al., 2004; Chassin et al., 2004; Hovorka et al., 2002)

#### 3.2.2.1 Description du modèle de Hovorka

Ce modèle est composé d'un modèle compartimental de la cinétique du glucose et de l'action de l'insuline ainsi que de plusieurs sous-systèmes. Les sous-systèmes sont des modèles à deux compartiments de la distribution dans l'organisme de l'insuline sous-cutanée (s.c.), de la cinétique du glucose sous-cutanée et de l'absorption du glucose à partir de l'appareil digestif.

La [Figure 3.4](#) représente la structure de ce modèle où les variables représentées sont décrites dans le [Tableau 3.6](#).

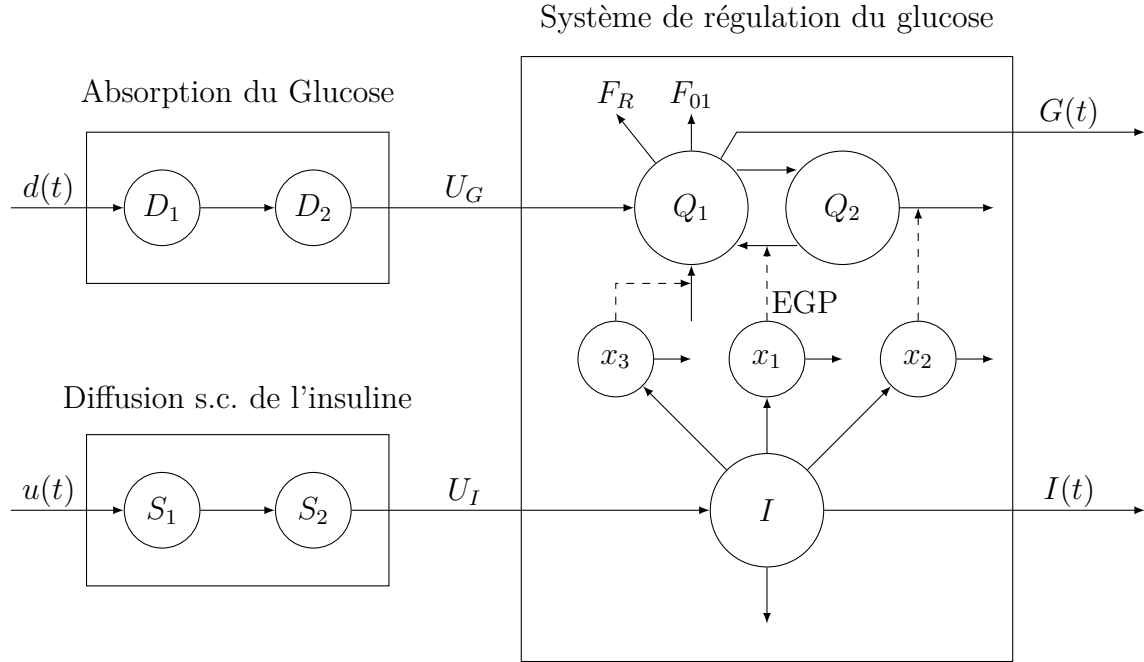


FIGURE 3.4 – Schéma du modèle compartimental du métabolisme glucidique de Hovorka (issu de Boiroux et al. (2011))

Nous détaillons ci-dessous les équations des sous-systèmes glucose et insuline.

**Le sous-système glucose.** Ce sous-système est représenté par un modèle compartimental de la cinétique du glucose à deux compartiments. Il est défini par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned} \dot{Q}_1(t) &= \left[ \frac{F_{01}^c}{V_G \times G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G(t) + EGP_0 [1 - x_3(t)] \\ \dot{Q}_2(t) &= x_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t) \\ G(t) &= \frac{Q_1(t)}{V_G} \end{aligned} \quad (3.3)$$

avec :

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

et

$$F_R^c = \begin{cases} 0.003 (G(t) - 9) V_G & \text{si } G(t) \geq 9 \text{ mmolL}^{-1} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Les paramètres de ce sous-système sont détaillés dans le [Tableau 3.7](#).

Variable	Unité	Signification
$d(t)$	mmol/min	Quantité de glucides ingérée
$u(t)$	mU/min	Quantité d'insuline injectée
$D_1(t)$ et $D_2(t)$	mmol	Masses de glucose dans, respectivement, le compartiment accessible (où les mesures sont effectuées) et non accessible suite à l'ingestion de glucide
$S_1(t)$ et $S_2(t)$	mmol	Masses d'insuline dans, respectivement, le compartiment accessible et non accessible
$U_I(t)$	mU	Masse d'insuline présente dans le plasma issue de la diffusion s.c. de l'insuline
$U_G(t)$	mmol	Masse de glucose présente dans le plasma issue de la digestion
$Q_1(t)$ et $Q_2(t)$	mmol	Masses de glucose dans, respectivement, le compartiment accessible et non accessible
$x_1(t)$ , $x_2(t)$ et $x_3(t)$	sans unité	Chacune de ces variables représente une action de l'insuline sur la cinétique du glucose (effet distant sur la distribution/transport du glucose, sur la disparition du glucose et la production endogène de glucose)
$I(t) = \frac{U_I(t)}{V_I}$	mU/l	Concentration en insuline dans le plasma (masse d'insuline divisée par la distribution en volume de l'insuline)
$F_{01}(t)$	mmol	Flux total de glucose insulino-indépendant
$EGP(t)$	mmol	Production endogène de glucose
$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G}$	mmol/l	Glycémie (masse de glucose divisée par la distribution en volume de glucose dans le compartiment accessible ( $V_G$ ))

TABLEAU 3.6 – Paramètres et variables du schéma synthétique du modèle de Hovorka représenté [Figure 3.4](#)

**Le sous-système insuline.** Ce modèle représente les trois actions de l'insuline sur la cinétique du glucose. Il modélise les effets distants de l'insuline sur la distribution/transport du glucose, la disponibilité du glucose et la production endogène de glucose :

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t) \\
 \dot{x}_2(t) &= -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t) \\
 \dot{x}_3(t) &= -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t)
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

Les paramètres de ce sous-système sont détaillés dans le [Tableau 3.8](#).

Paramètre	Unité	Signification
$F_{01}^c$	mmol/min	Flux de glucose indépendant de l'insuline corrigé en fonction de la concentration en glucose dans le plasma
$V_G$	l	Distribution en volume de l'insuline dans le compartiment accessible
$F_R$	mmol/min	Clairance rénale du glucose au dessus du seuil de glucose de 9 mmol/l
$k_{12}$	1/min	Constante de taux de transfert entre les compartiments non accessible et accessible
$EGP_0$	1/min	Production endogène de glucose extrapolée à zéro unité d'insuline

TABLEAU 3.7 – Paramètres du sous-système glucose du modèle de Hovorka

Paramètre	Unité	Signification
$k_{ai}$	1/min	Constante du taux de désactivation de l'action de l'insuline dans le compartiment distant correspondant (pour $i = 1, \dots, 3$ )
$k_{bi}$	1/min	Constante du taux d'activation de l'insuline plasma dans le compartiment correspondant (pour $i = 1, \dots, 3$ )

TABLEAU 3.8 – Paramètres du sous-système insuline du modèle de Hovorka

### 3.2.2.2 Analyse du modèle de Hovorka

**Caractéristiques du modèle et données utilisées pour l'identification.** Ce modèle est composé de 10 équations différentielles du premier ordre et de 15 paramètres. Dans ce modèle, les valeurs 4 paramètres sont fixées à partir de la littérature et ainsi les valeurs de 11 paramètres restent à estimer (Hovorka et al., 2002). Les paramètres de ce modèle ont été identifiés à partir de données de six sujets issues d'un protocole clinique IVGTT<sup>1</sup> (Intra Venous 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.

**Construction d'un simulateur de patients.** 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). Ce simulateur est composé de 18 patients virtuels. Une version de ce simulateur constituée de moins de patients est disponible

---

<sup>1</sup>une injection intra-veineuse de glucose est faite au début de l'expérience, le patient est à jeun. Des échantillons sanguins sont ensuite prélevés où seront mesurées les concentrations en glucose et en insuline (Test de tolérance au glucose intra-veineux).

à la demande. Nous avons ainsi pu obtenir une version composée de 6 patients.

**Exemples d'utilisation en tant que modèle de commande.** Il a été utilisé en tant que modèle de commande pour le développement d'une commande M.P.C. non-linéaire (Hovorka et al., 2004). Dans cette optique, les paramètres du modèle ont été classés dans deux catégories. La première correspond à un sous-ensemble de paramètres considérés comme connus et fixés *a priori* (leur valeur est issue soit de la littérature, soit de l'estimation faite dans Hovorka et al. (2002)). Le deuxième est un sous-ensemble constitué de 6 paramètres dont les distributions de probabilité sont issues de (Hovorka et al., 2002). L'estimation de ces 6 paramètres est effectuée de manière adaptative à l'aide d'une méthode bayésienne. Des schémas de sécurité ont été implémentés pour que la commande puisse être effective en cas de panne du système et pour minimiser le risque d'hypoglycémie (annulation de la commande en cas de surdosage d'insuline). 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*.

**Synthèse.** 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. Il est de plus supposé que la loi de distribution des 6 paramètres laissés libres est connue *a priori*. Enfin, de même que pour le modèle de Dalla Man, l'identification de ces paramètres ne peut être effectuée à partir de données non-contraignantes pour le patient.

### 3.3 Modèles d'ordre réduit

Les modèles précédemment détaillés modélisent l'ensemble du processus du métabolisme glucidique chez un patient diabétique de type 1. L'identification de leurs paramètres nécessitent des protocoles expérimentaux complexe et coûteux ce qui rend leur utilisation en tant que modèle de commande difficile à mettre en place. Nous présentons ci-dessous des modèles d'ordre plus réduit dont l'identification paramétrique pourrait être effectuée avec des données non contraignantes pour les patients.

#### 3.3.1 Modèles de type ARMAX du diabète (Finan et al., 2008)

Les modèles de type auto-régressif à entrée exogène ont été appliqués au métabolisme glucidique (Finan et al., 2008). Dans ce cadre, les modèles ARMAX (pour « autoregressive moving average exogenous input ») s'écrivent comme :

$$A(L)G(t) = B_i(L)U_i(t) + B_r(L)U_r(t) + C(L)\epsilon(t) \quad (3.5)$$

avec  $t \in \mathbb{Z}$  et  $\epsilon(t)$  est un bruit blanc gaussien.

La variable  $G$  correspond à la glycémie,  $U_i(t)$  à l'entrée insuline et  $U_r(t)$  à l'entrée repas.  $A$ ,  $B_i$ ,  $B_r$  et  $C$  sont des polynômes fonctions de l'opérateur retard  $L$  (i.e.  $L^k G(t) = G(t - k)$ , le degré du polynôme correspond alors à l'instant passé le plus éloigné pris en compte). Les modèles AR et ARX sont des modèles issus du modèle ARMAX en posant  $B_i = B_r = 0$  et  $C = 1$  pour le modèle AR et seulement  $C = 1$  pour le modèle ARX. Les modèles AR ne modélisent pas l'effet des entrées mais simplement la dépendance entre les taux de glucose futurs et les taux de glucose passés.

Finan et al. (2008) ont utilisé les entrées insuline et repas et la sortie glycémie de deux patients diabétiques échantillonnées 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 (fit moyen de 53,5%). Les fit moyens obtenus pour des prédictions à plus long terme (60 min) pour les patients réels sont par contre plutôt faibles (27% pour les modèles ARX et 18% pour les modèles ARMAX). Or, Hovorka et al. (2004) 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. En effet, le pic d'action de l'insuline injectée intervient généralement 90 min après l'injection.

En conclusion, les modèles proposés de type ARMAX sont identifiables à partir de données non contraignantes pour les patients. Cependant, les prévisions faites à partir de ces modèles ne sont valables qu'à court terme (30 min). Leur utilisation ne semble donc pas adéquate puisque l'insuline injectée possède généralement un pic d'action à plus long terme (90 min).

### 3.3.2 Modèle minimal de Bergman (Bergman et al., 1979)

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 ((Gillis et al., 2007), Pistikopoulos et al. (2007), Cormerais and Richard (2012)).

#### 3.3.2.1 Description du modèle minimal

Le modèle présenté ci-dessous est une adaptation du modèle minimal de Bergman à un patient diabétique de type 1 (Gillis et al., 2007) :

$$\dot{G}(t) = -P_1 G(t) - X(t) G(t) + P_1 G_b + \frac{m(t)}{V_G} \quad (3.6)$$

$$\dot{X}(t) = -P_2 X(t) + P_3 (I(t) - I_b) \quad (3.7)$$

$$\dot{I}(t) = -n I(t) + \frac{U(t)}{V_I} \quad (3.8)$$

où  $G$  (mg/dl) représente la glycémie plasmatique,  $X$  (mU/l) représente l'insuline dans un compartiment distant et  $I$  (mU/l) est la concentration en insuline dans le plasma. Les paramètres  $G_b$  (mg/dl) et  $I_b$  (mU/l) correspondent respectivement à la glycémie basale et l'insuline basale.

Le paramètre  $P_1$  ( $\text{min}^{-1}$ ) représente l'action du glucose sur sa propre disparition. Les paramètres  $P_2$  ( $\text{mU.l}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) et  $P_3$  ( $\text{min}^{-1}$ ) 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  $n$  ( $\text{min}^{-1}$ ) 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 ( $m(t)$ ).

### 3.3.2.2 Analyse du modèle de Bergman

Ce modèle considère deux constantes particulières ( $I_b$  et  $G_b$  respectivement) supposées connues *a priori* et correspondant aux valeurs basales d'insuline et de glucose. Chez un sujet non diabétique de type 1,  $I_b$  correspond à la valeur d'insuline produite par le pancréas en état de jeûne et  $G_b$  correspond à la glycémie associée. Ces deux valeurs peuvent donc être mesurées. En revanche, chez un patient diabétique de type 1, les valeurs de  $I_b$  et  $G_b$  sont inconnues puisque l'organisme ne produit pas d'insuline. Or, le modèle minimal de Bergman n'est pas structurellement identifiable si  $I_b$  et  $G_b$  ne sont pas fixés (Chin and Chappell (2011)). 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. De plus, même en considérant  $I_b$  et  $G_b$  connus, Quon et al. (1994) et Cobelli et al. (1998) ont noté des difficultés dans l'estimation de certains paramètres. Le paramètre  $P_2$ , sur des jeux de données de patients diabétiques, était estimé à une valeur proche de zéro ou sa valeur était difficile à estimer. Pilonetto et al. (2003) ont montré que les difficultés d'estimation des paramètres du modèle proviennent des techniques d'estimation choisies (moindres carrées généralisées non linéaires, maximum de vraisemblance). Ils ont proposé d'utiliser des techniques d'estimation bayésienne en fixant la loi de distribution des paramètres *a priori*. Leurs résultats ont montré que l'approche bayésienne permettait une meilleure estimation des paramètres. En effet, l'intervalle de confiance des paramètres estimés est plus faible que pour le maximum de vraisemblance tout en étant concentré autour des vraies valeurs des paramètres. Ils ont

cependant remarqué un intervalle de confiance assez large pour le paramètre  $P_2$ , dû à des queues de distribution épaisses au niveau de la loi associée au paramètre. Ceci peut notamment poser problème pour déterminer une valeur précise à ce paramètre.

Au final, ce modèle est assez simple et pourrait donc être estimé à partir de données non contraignantes pour le patient. Cependant, les difficultés présentées dans l'identification numérique des paramètres questionnent son utilisation en tant que modèle de commande pouvant être utilisé au sein d'une solution en boucle fermée facilement développable à grande échelle. De plus, [Chase et al. \(2003\)](#) ont remarqué que le modèle minimal de Bergman ne capturerait pas certaines des dynamiques du métabolisme glucidique, en particulier l'effet à long terme de l'entrée exogène d'insuline. Ils ont développé un nouveau modèle que nous présentons dans le sous-paragraphe suivant.

### 3.3.3 Modèle de Chase ([Chase et al., 2005](#); [Hann et al., 2005](#))

#### 3.3.3.1 Description du modèle de Chase

[Chase et al. \(2005\)](#) ont développé le modèle suivant pour modéliser le métabolisme glucidique des patients en soins intensifs :

$$\dot{G} = -p_G G - S_I (G + G_E) \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} + P(t) \quad (3.9)$$

$$\dot{Q} = -k (Q - I) \quad (3.10)$$

$$\dot{I} = -n \frac{I}{1 + \alpha_I I} + \frac{u_{ex}(t)}{V} \quad (3.11)$$

où la variable  $G$  (mmol/l) correspond à la glycémie dans le plasma au dessus d'un niveau d'équilibre (noté  $G_E$  (mmol/l)), la variable  $Q$  (mU/l) représente l'insuline agissant sur le glucose, la variable  $I$  (mU/l) représente l'insuline dans le plasma. Les entrées sont l'insuline externe injectée  $u_{ex}$  (mU/min) et l'alimentation externe  $P$  (mmol/l.min). Le paramètre  $p_G$  (1/min) décrit la disparition de glucose endogène et le paramètre  $S_I$  (l/(mU/min)) la sensibilité à l'insuline. Le paramètre  $k$  (1/min) représente la durée de vie effective de l'insuline dans le système Le paramètre  $V$  (l) correspond au volume de distribution de l'insuline et  $n$  (1/min) décrit l'action de la disparition de l'insuline. Une équation classique en cinétique enzymatique, l'équation de « Michaelis-Menten » ([Cornish-Bowden et al., 2005](#)) est utilisée pour modéliser les actions de saturation, où le paramètre  $\alpha_I$  (l/mU) est utilisé pour la saturation de l'action de disparition de l'insuline dans le plasma et le paramètre  $\alpha_G$  (l/mU) pour la saturation de l'action de disparition du glucose stimulée par l'insuline.

Dans ce système,  $G_E$  correspond à la glycémie à l'équilibre et, non, comme dans le modèle de Bergman, à une glycémie basale. Ce paramètre représente l'état d'équilibre spécifique du patient sous infusion d'insuline constante (patients en soins intensifs).



### 3.3.3.2 Analyse du modèle de Chase

Le modèle est constitué de trois équations différentielles et sept paramètres. Chase et al. (2005) se sont intéressés à l'identification en ligne des paramètres de leur modèle et l'ont utilisé en tant que modèle pour une commande prédictive. Pour minimiser le temps de calcul, ils ont choisi de fixer cinq des paramètres du modèle ( $\alpha_G, \alpha_I, n, k, V$ ) ont été fixés *a priori* en utilisant des valeurs issues de la littérature. Ainsi seul deux paramètres restent à identifier :  $S_I$  et  $p_G$ . Ces paramètres inconnus sont estimés en résolvant l'équation différentielle (3.9). Après une estimation initiale des paramètres  $S_I$  et  $p_G$ , ceux-ci sont ré-estimés tous les tops d'échantillonnage de leur commande. Leurs résultats numériques dans l'identification des paramètres ont indiqué que la valeur du paramètre  $p_G$  varie peu alors que celle du paramètre  $S_I$  varie dans le temps avec un profil en dent de scie. La raison énoncée du « profil » de l'estimation de ce paramètre serait une mauvaise évaluation de départ de la valeur du paramètre  $k$ . Le paramètre  $k$  serait donc à ajouter au processus d'identification.

Hann et al. (2005) ont identifié les paramètres  $S_I$  et  $p_G$  sur des données patients et on fait une analyse de sensibilité de leurs paramètres qui les a conduits à remarquer que le paramètre  $\alpha_G$  pouvait aussi être un paramètre à identifier.

Wong et al. (2006) ont utilisé ce modèle en tant que modèle de commande pour une commande prédictive testée sur 7 patients en soins intensifs afin de réduire l'état hyperglycémique des patients. Dans leur étude, les valeurs des paramètres  $\alpha_G, \alpha_I, n, k$  et  $V$  ont été fixées à des valeurs génériques. Le paramètre  $P_G$  a été fixé à une valeur moyenne estimée lors des tests faits par Chase et al. (2005). Lors de la phase d'initialisation des tests cliniques (phase de 3h00), les valeurs des paramètres  $k, \alpha_G$  et  $V$  pouvaient être réajustées pour que la variation temporelle du paramètre  $S_I$  soit quasi-continue. Dans leurs tests, le paramètre  $S_I$  est donc le seul paramètre à être estimé et il est estimé en ligne toutes les heures. Cependant, ils ont remarqué lors des tests cliniques que la physiologie du patient peut brutalement changer au cours du temps. L'identification en ligne du seul paramètre  $S_I$  ne permet alors pas au modèle et à la commande proposée de s'adapter à ces changements brutaux dans le métabolisme du patient.

En conclusion, ce modèle semble être intéressant pour une utilisation en tant que modèle de commande. Cependant le choix de fixer un certain nombre de paramètres *a priori* a été remis en cause dans leurs différentes études. En effet, l'adéquation du modèle au patient ne semble pas dépendre complètement de l'estimation des paramètres choisis.

## 3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un certain nombre de modèles du métabolisme glucidique chez le patient diabétique de type 1 : les modèles de Dalla Man et d'Hovorka, les

modèles ARMAX, celui de Bergman et celui de Chase.

Les modèles de Dalla-Man et d'Hovorka constituent des modèles détaillés de ce métabolisme. L'identification de leurs paramètres nécessite des protocoles cliniques contraignants pour les patients. Ils ne peuvent donc être envisagés comme des modèles de commande intégrables dans une solution en boucle fermée développable facilement à grande échelle.

Les autres modèles présentés sont d'ordre plus réduit dans le sens où ils ne tentent pas de modéliser l'ensemble des processus physiologiques mais plutôt les relations qui lient la sortie (glucose mesuré) aux entrées (insuline injectée et repas ingérés). Ils sont donc identifiables avec les données usuelles disponibles. Chacun d'eux possède néanmoins des inconvénients. Ainsi, les modèles ARMAX ne permettent une prédiction de la glycémie qu'à court terme (30 min). Or le pic d'action de l'insuline injectée (analogue rapide) n'intervient qu'une heure après l'injection. D'autre part, il a été montré un certain nombre de difficultés lors de l'identification numérique des paramètres du modèle minimal de Bergman. Enfin, dans les exemples d'utilisation du modèle de Chase disponible dans la littérature, la majorité des paramètres ont été considéré comme étant fixé *a priori* ce qui peut induire une mauvaise adéquation du modèle au patient.

Dans le prochain chapitre, nous décrivons le processus de construction d'un nouveau modèle du métabolisme glucidique supposé modéliser de façon suffisamment précise la relation insuline-glucose tout en respectant le fait qu'il soit identifiable à partir de données disponibles de manière non contraignante pour le patient. Ce point a conditionné la structure du modèle choisie. Afin de montrer que ce modèle peut être utilisable en tant que modèle de commande, nous étudierons dans le [Chapitre 5](#) les propriétés de ce modèle, à savoir l'existence de solutions et la commandabilité.

# Chapitre 4

## Synthèse d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique

Dans ce chapitre nous décrivons la construction de notre nouveau modèle du métabolisme glucidique. Le [paragraphe 4.1](#) présente la forme de ce nouveau modèle. Le [paragraphe 4.2](#) explicite le choix de la relation mathématique représentant l'action de l'insuline sur la glycémie. Le [paragraphe 4.3](#) développe la synthèse de ce nouveau modèle.

### 4.1 Forme du modèle

Dans le [paragraphe 2.4](#), nous avons indiqué que les entrées considérées pour notre modèle sont l'insuline injectée par la pompe, notée  $U_i$  (unité/min), et le repas sous forme de quantité de glucides, notée  $U_r$  (g/min), la sortie du modèle étant la glycémie mesurée par le capteur, notée  $G$  (g/l).

L'entrée insuline injectée par la pompe n'agit pas de manière instantanée sur la glycémie (c.f. [Tableau 2.1](#)). Ainsi, un modèle de la distribution de l'insuline dans l'organisme semble nécessaire. De même, lors de l'absorption d'un repas, les glucides ingérés ont une action sur la glycémie seulement lorsqu'ils quittent l'intestin au niveau de la veine porte (c.f. [Figure 1.2](#)). Il y a une phase initiale de digestion puis un transport du glucose vers les organes et le foie. Un modèle de la distribution du glucose dans l'organisme issu des repas semble donc également à considérer. Il reste alors à développer un modèle dynamique des interactions entre le glucose et les variables issues des diffusions. Le schéma de cette démarche de modélisation est représenté dans la [Figure 4.1](#). Nous avons considéré uniquement trois sous-systèmes pour modéliser le métabolisme glucidique sans prendre en compte de manière détaillée les

processus physiologiques existants.

L'action de l'insuline sur le glucose est modélisée par une variable  $X$ . L'action du repas sur le glucose est modélisée, quant à elle, par une variable  $D$ .

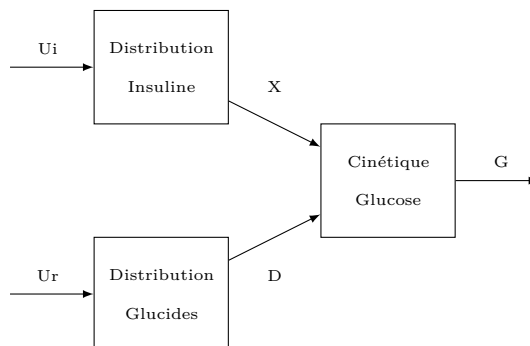


FIGURE 4.1 – Schéma bloc de la décomposition du système

Dans le paragraphe suivant, nous allons présenter notre démarche de modélisation de la relation entre le glucose et l'insuline.

## 4.2 Lien entre l'insuline injectée et le glucose mesuré

Dans ce paragraphe, l'entrée repas est considérée égale à zéro.

### 4.2.1 Relation à l'équilibre entre l'insuline injectée et le glucose mesuré

Lorsqu'un patient se trouve en période post-absorptive ou de jeûne, l'insulino-thérapie fonctionnelle suppose l'existence d'une valeur d'insuline constante au cours du temps maintenant la glycémie dans une zone d'équilibre (l'insuline dite « basale » c.f. [paragraphe 2.3](#)). Un modèle expliquant le glucose mesuré à partir de l'insuline injectée doit vérifier cette propriété de convergence du taux de glucose mesuré vers une zone normale lorsqu'aucune entrée repas n'intervient. On supposera donc que le modèle possède une position d'équilibre où une valeur d'insuline injectée fixée ( $U_{ieq}$ ) est associée à une unique valeur de glycémie ( $G_{eq}$ ). De plus, à l'équilibre, la forme de la fonction reliant  $G_{eq}$  à  $U_{ieq}$  doit vérifier les points suivants :

1. Elle doit être décroissante car l'insuline a une action hypoglycémiante.
2.  $G_{eq} \in ]0, G_{max}]$  car la glycémie est toujours strictement positive et atteint un maximum fini lorsque la dose d'insuline est nulle.

La borne inférieure de cet intervalle de valeurs correspond au fait qu'une glycémie trop faible entraîne un coma (par exemple une glycémie inférieure à 0,15g/l) car le cerveau a un besoin continu en glucose pour fonctionner correctement. Si l'hypoglycémie se prolonge et n'est pas corrigée elle peut entraîner un décès<sup>1</sup>.

En cas d'absence d'injection d'insuline, la glycémie s'élève car le glucose produit par l'organisme ne peut plus entrer dans les muscles et tissus adipeux et reste dans le plasma. Néanmoins, nous pouvons supposer que la quantité maximale de glucose présente dans le plasma reste limitée. En effet, les réserves en glycogène du foie s'épuisent au bout de 24 h et le taux élevé de la glycémie limite la production de glucose par le foie. Le dernier argument en faveur de l'hypothèse de cette borne supérieure de la glycémie vient de l'expérience clinique des médecins avec qui ce projet est effectué. Lors de la survenue de diabète ou en cas d'abandon de traitement, la glycémie mesurée à l'hôpital ne dépasse généralement pas les 8 g/l alors que dans ces cas des repas sont ingérés.

**Exemple du modèle de Bergman (cf. sous-paragraphe 3.3.2)** Dans le cadre de ce modèle, les équations suivantes sont vérifiées à l'équilibre et sans repas :

$$0 = -P_1 G_{eq} - X_{eq}(t) G_{eq} + P_1 G_b \quad (4.1)$$

$$0 = -P_2 X_{eq} + P_3 (I_{eq} - I_b) \quad (4.2)$$

$$0 = -n I_{eq} + \frac{U_{ieq}}{V_I} \quad (4.3)$$

On obtient la relation suivante :

$$G_{eq} = \frac{1}{a U_{ieq} + b} \quad (4.4)$$

où  $a = \frac{P_3}{n V_I P_1 P_2 G_b}$  et  $b = \frac{1}{G_b} - \frac{P_3 I_b}{P_1 P_2 G_b}$ . En particulier, pour que cette fonction respecte les caractéristiques précédemment définies, il faut alors que  $a \geq 0$  pour que la fonction (4.4) soit décroissante. C'est le cas puisque tous les paramètres sont positifs. Il faut aussi que  $U_{ieq} > -\frac{b}{a} = n V_I (\frac{P_1 P_2}{P_3} - I_b)$  pour que  $G_{eq}$  soit strictement positif, ce qui est par contre une contrainte par rapport à la plage de valeur des paramètres.

---

<sup>1</sup>Par exemple dans le cas du syndrome de « la Mort dans le lit », les patients diabétique de type 1 sont dans ce cas victimes d'un arrêt cardiaque dû à une hypoglycémie sévère non ressentie durant leur sommeil. (Tu et al., 2010)

## 4.2.2 Détermination de l'équation à l'équilibre entre l'insuline injectée et le glucose mesuré

### 4.2.2.1 Méthodologies

Chez un patient diabétique de type 1, le protocole « idéal » permettant d'obtenir les points de la courbe à l'équilibre consisterait à injecter une dose d'insuline constante sans absorber de glucides pendant quelques jours, le temps que la glycémie tende vers une valeur d'équilibre. Ce protocole devrait être réalisé pour un certain nombre de doses d'insuline différentes. Il est cependant impossible à réaliser en pratique. En effet, La glycémie pourrait, lors d'un jeûne effectué pendant plusieurs jours, atteindre des zones non admissibles. C'est pourquoi, à défaut de pouvoir obtenir ces courbes d'équilibre sur de vrais patients, nous allons utiliser les simulateurs de patients diabétiques de type 1 des universités de Virginie et de Padoue (*UVa/Padova T1DM Metabolic Simulator*) et de l'université de Cambridge (*APCam-D10*)(cf. [paragraphe 3.2](#)). Ils vont nous permettre d'obtenir des courbes associant  $G_{eq}$  à  $U_{ieq}$  que l'on peut supposer être proches de celles qui pourraient être obtenues sur différents patients diabétiques de type 1.

La méthode pour obtenir ces courbes a consisté à injecter aux patients virtuels une dose d'insuline constante jusqu'à ce que la glycémie se stabilise vers une valeur quasi-constante (le temps de simulation a été fixé à 6000 min (un peu plus de 4 jours)). Les 30 patients du simulateur *UVa/Padova T1DM Metabolic Simulator* sont divisés en trois catégories de patients, enfants - adolescents - adultes, car leurs besoins en insuline sont différents. Les enfants ont des doses bien plus faibles d'insuline et sont plus sensibles à des variations de ces doses que les adultes (la moyenne de la dose d'insuline basale injectée dans ce simulateur est de 1,25 unité par heure pour les adultes contre 0,41 pour les enfants). Ainsi pour que le même protocole permette d'obtenir les courbes à l'équilibre de chacun des patients, l'insuline injectée a été comprise entre 0 et 2.5 unités par heure avec une quantification de 0.01 unités de 0 à 1,6 unité par heure puis 0.05 ensuite (179 points).

Afin de construire notre modèle, nous avons présupposé une fonction spécifique associant  $G_{eq}$  à  $U_{ieq}$ . Les courbes obtenues à partir des simulateurs sont décroissantes et apparaissent non linéaires (cf. [Figure 4.2](#)). Du fait de la forme des courbes obtenues, des fonctions du type rationnelle ou rationnelle généralisée semblent correspondre. Notre choix s'est porté sur les deux fonctions suivantes (équations (4.5) et (4.6)) qui sont une généralisation de l'équation à l'équilibre obtenue par le modèle de Bergman (cf. eq. (4.4)). Notre but est d'avoir une fonction qui soit en adéquation avec les données et ait un nombre minimum de paramètres.

$$G_{eq} = \frac{1}{aU_{ieq}^b + c} \quad (4.5)$$

$$G_{eq} = \frac{1}{a \exp(bU_{ieq}) + c} \quad (4.6)$$

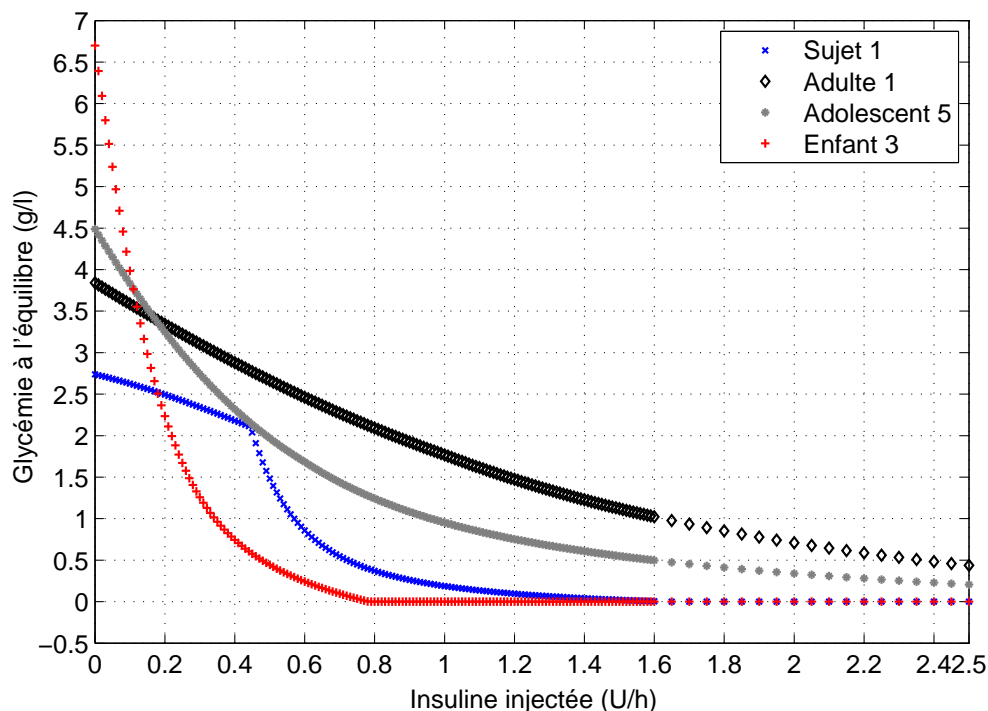


FIGURE 4.2 – Exemple de courbe d'équilibre pour quatre patients différents des simulateurs (Adulte 1, Adolescent 5, Enfant 3 de l'*UVa/Padova T1DM Metabolic Simulator* et le Sujet 1 de l'*APCam-D10*).

où les paramètres  $a, b, c \in \mathbb{R}^+$ ,  $G_{eq}$  (mg/dl) correspond à la glycémie à l'équilibre et  $U_{ieq}$  (U/h) à la quantité d'insuline injectée correspondante.

Ainsi nous cherchons à déterminer laquelle de ces fonctions (4.5) ou (4.6) permet la meilleure approximation de la variable expliquée  $G_{eq_{obs}}$ , supposée être aléatoire (par exemple du fait d'erreurs de mesures), en fonction de la variable explicative  $U_{ieq}$  supposée être déterministe. Nous allons donc considérer que chaque courbe observée est générée par un modèle stochastique du type :

$$G_{eq_{obs}} = G_{eq} + \epsilon$$

où  $G_{eq}$  est obtenu à partir des fonctions (4.5) ou (4.6) et  $\epsilon$  modélise une erreur résiduelle supposée suivre une loi normale centrée sur 0 et de variance  $\sigma^2$ . Le but est alors d'obtenir un modèle proche des données, c'est-à-dire minimisant l'erreur résiduelle.

Pour estimer les différents paramètres des fonctions (4.5) et (4.6) nous avons utilisé la *Curve Fitting Toolbox* de *Matlab R2010b* (2010). L'estimateur utilisé est le critère des

*moindres carrés*. Pour comparer les fonctions pré-sélectionnées, nous avons utilisé les critères d'ajustement suivant :

- Le premier critère est l'écart-type résiduel des données centrées réduites, noté  $s_{R_c}$  (cf. Saporta (1990)). Il correspond à la racine carrée de la somme des carrés des résidus divisé par le nombre de degrés de liberté et l'écart-type des données observées :

$$s_{R_c} = \sqrt{\frac{SCR}{\sigma(n-q)}} \quad (4.7)$$

où  $n$  est le nombre de points,  $q$  le nombre de paramètres estimés,  $n - q$  est le nombre de degrés de liberté.  $SCR$  correspond à la somme des carrés des résidus :

$$SCR = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

où  $y_i$  pour  $i \in [1 \dots n]$  correspondent aux observations, les  $\hat{y}_i$  pour  $i \in [1 \dots n]$  correspondent aux estimations données par le modèles considéré et  $\sigma$  correspond à l'écart-type des observations.

Le  $s_{R_c}$  est toujours positif et plus sa valeur est proche de zéro, meilleure est l'adéquation du modèle aux observations.

L'écart-type résiduel (4.7) a été calculé à partir des variables d'observation ( $y_i$ ) et d'estimation ( $\hat{y}_i$ ) centrées réduites (i.e.  $y_{i_c} \frac{y_i - m}{\sigma}$  et  $\hat{y}_{i_c} \frac{\hat{y}_i - m}{\sigma}$  avec  $m$  moyenne des  $y_i$ ) pour que les variations de valeur de ce critère puissent être comparables d'un individu à l'autre pour un modèle donné. En effet, selon les patients, les  $y_i$  pour  $i \in [1 \dots n]$  n'ont pas la même plage de variation. Par exemple, la glycémie à l'équilibre de l'adulte 4 du simulateur varie entre 0,2 et 31 g/l alors qu'elle varie entre 0,5 et 2 g/l pour l'adolescent 8.

- Le deuxième critère considéré est le coefficient de détermination ajusté, noté  $\overline{R}^2$  (cf. Saporta (1990)), défini par :

$$\overline{R}^2 = 1 - \frac{(n-1) SCR}{(n-q) SCT} \quad (4.8)$$

où  $SCT$  correspond à la somme des carrés totaux  $\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$  avec  $\bar{y}$  la valeur moyenne des observations. Ce critère correspond à une pondération de la somme des carrés des erreurs permettant de prendre en compte la dispersion des données. Une bonne adéquation du modèle aux observations est indiquée par une valeur du  $\overline{R}^2$  proche de 1.



Il faut noter que le  $\overline{R}^2$  permet de comparer l'ajustement d'un modèle par rapport au modèle trivial (modèle constant égale à la moyenne des observations). Dans un cadre non linéaire comme le nôtre, ceci pourrait être problématique sauf si le modèle trivial est inclus dans les modèles proposés, ce qui est le cas.

Dans notre cas les observations ( $y_i$ ) sont, pour l'ensemble des patients virtuels les différentes glycémies à l'équilibre ( $G_{eq_{obs}}$ ) obtenues par simulation pour une dose d'insuline  $U_i$  fixée. Les estimations ( $\hat{y}_i$ ) correspondent pour une dose d'insuline  $U_i$  fixée au  $G_{eq}$  obtenu respectivement par les fonctions (4.5) et (4.6) lors du processus d'estimation des paramètres de ces modèles.

#### 4.2.2.2 Résultats

	Fonction	$\frac{1}{a \cdot x^b + c}$		$\frac{1}{a \exp(bx) + c}$	
		$\overline{R}^2$	$s_{R_c}$	$\overline{R}^2$	$s_{R_c}$
<b>Simulateur APCam-D10</b>	<b>Moyenne</b>	0,9850	$1,16 \times 10^{-1}$	0,9686	$1,70 \times 10^{-1}$
	<b>Ecart-type</b>	$9,86 \times 10^{-3}$	$4,14 \times 10^{-2}$	$1,82 \times 10^{-2}$	$5,59 \times 10^{-2}$
<b>Simulateur Uva/Padova</b>	<b>Moyenne</b>	0,9933	$7,19 \times 10^{-2}$	0,9970	$4,29 \times 10^{-2}$
	<b>Ecart-type</b>	$7,64 \times 10^{-3}$	$3,96 \times 10^{-2}$	$4,13 \times 10^{-3}$	$3,43 \times 10^{-2}$
<b>Synthèse</b>	<b>Moyenne</b>	0,9919	0,0794	0,9923	0,0641
	<b>Ecart-type</b>	0,0085	0,0427	0,0133	0,0610
	<b>Médiane</b>	0,9939	0,0789	0,9981	0,0437
	<b>Min</b>	0,9636	0,0095	0,9451	0,0042
	<b>Max</b>	0,9999	0,1907	1	0,2342

TABLEAU 4.1 – Tableau représentant une synthèse des valeurs des critères  $s_{R_c}$ ,  $\overline{R}^2$  pour l'ensemble des patients des simulateurs.

Le [Tableau 4.1](#) est une synthèse des critères  $\overline{R}^2$  et  $s_{R_c}$  sur l'ensemble des patients des deux simulateurs (voir le [Tableau A.1](#) pour les résultats détaillés). On constate que pour les deux fonctions, la moyenne globale du  $\overline{R}^2$  est proche de 1 avec un écart-type faible, ce qui indique que les deux fonctions possèdent une bonne adéquation aux courbes d'équilibre générées. En première conclusion, les deux fonctions (4.5) et (4.6) peuvent donc être utilisées pour modéliser la relation à l'équilibre entre  $G_{eq}$  et  $U_{eq}$ .

Afin de choisir entre la fonction (4.5) et la fonction (4.6), nous cherchons à déterminer si les valeurs obtenues pour les deux critères sont indépendantes de la fonction choisie. Si les lois de probabilités estimées à partir des valeurs des critères  $\overline{R}^2$  et  $s_{R_c}$  obtenues à partir des fonctions (4.5) et (4.6) sont indépendantes, alors nous pourrions conclure qu'une des deux fonctions approxime mieux la courbe à l'équilibre observée. Nous avons donc utilisé les tests d'adéquation (de lois) de Kolmogorov-Smirnov et de Cramer-Von Mises testant une

hypothèse  $H_0$  : «  $F_{crit,(4.5)}(x) = F_{crit,(4.6)}(x)$  » contre  $H_1$  : «  $F_{crit,(4.5)}(x) \neq F_{crit,(4.6)}(x)$  » où  $F_{crit,(4.5)}(x)$  (resp. :  $F_{crit,(4.6)}(x)$ ) correspond à la fonction de répartition du critère sélectionné ( $crit = \overline{R}^2$  ou  $s_{R_c}$ ) lorsqu'on utilise le modèle (4.5) (resp. (4.6)).

Pour pouvoir distinguer l'influence des modèles de simulation générant les données sur les critères sélectionnés, nous avons étudié séparément les résultats des deux simulateurs. Concernant le simulateur *APCam-D10*, les p-valeurs<sup>1</sup> associées au test de Kolmogorov-Smirnov (respectivement test de Cramer-Von Mises) pour les critères  $\overline{R}^2$  et  $s_{R_c}$  sont égales toutes les deux à 47% (respectivement à 17%) et ainsi supérieures au niveau de confiance  $\alpha = 5\%$ . L'hypothèse nulle correspondant à l'égalité des lois de distributions associées n'est donc pas rejetée au seuil de 5%. Pour ce simulateur, les résultats des critères peuvent donc être interprétés comme étant comparables entre les deux modèles. Nous noterons cependant que ces statistiques sont obtenues à partir des courbes d'équilibre simulées issues de seulement 6 modèles de patients. Pour le simulateur *Uva/Padova T1DM Metabolic Simulator* les p-valeurs du test de Kolmogorov-Smirnov (resp. Cramer-Von Mises) associées aux critères  $\overline{R}^2$  et  $s_{R_c}$  sont respectivement égales à 1,64% et 1,56% (resp. 0,20% et 0,25%). L'hypothèse nulle d'égalité des lois de probabilités associées est donc rejetée au niveau de confiance  $\alpha = 5\%$ . En conséquence, les résultats des critères peuvent être considérés comme issus de lois de probabilités différentes entre les deux modèles. On remarque que le modèle (4.6) possède une valeur moyenne du critère  $\overline{R}^2$  plus élevé que celui du modèle (4.5) et une valeur moyenne de  $s_{R_c}$  par contre plus faible, ce qui indique que son adéquation moyenne est meilleure que celle du modèle (4.5).

En conclusion, les critères  $\overline{R}^2$  et  $s_{R_c}$  montrent que les deux modèles possèdent une bonne adéquation aux courbes d'équilibres générées. Pour le simulateur *APCam-D10*, les lois de probabilités associées à ces critères sont supposées être égales pour les deux fonctions proposées. Alors que ce n'est pas le cas pour le simulateur *Uva/Padova T1DM Metabolic Simulator*. On constate que les valeurs moyennes de ces critères indiquent que la fonction (4.6) possède une meilleur adéquation aux courbes des points à l'équilibre que la fonction (4.5) dans le cas de ce simulateur. C'est pourquoi la fonction (4.6) a été retenue afin de modéliser l'équation à l'équilibre entre le glucose et l'insuline injectée.

---

<sup>1</sup>probabilité d'accepter  $H_0$

## 4.3 Construction du nouveau modèle du métabolisme

### 4.3.1 Modèle dynamique de l'interaction entre le glucose et l'insuline

A partir des résultats exposés dans le paragraphe précédent, le modèle choisi pour retranscrire la relation à l'équilibre correspond à l'équation (4.6). Nous allons en déduire une première forme de modèle. La relation à l'équilibre (4.6) peut se réécrire comme :

$$\begin{aligned} G_{eq} &= \frac{1}{a \exp(bU_{ieq}) + c} \\ \Leftrightarrow a \exp(bU_{ieq}) G_{eq} + cG_{eq} &= 1 \\ \Leftrightarrow da \exp(bU_{ieq}) G_{eq} + dcG_{eq} &= d \end{aligned}$$

où  $(a, b, c) \in \mathbb{R}^{+,*}$  et  $d \in \mathbb{R}^{+,*}$ . Ainsi, en posant  $da = P_2$ ,  $b = S_I$ ,  $dc = P_1$  et  $d = k_{g0}$  une première forme de modèle, compatible avec le modèle d'equation à l'équilibre choisie, est donnée par :

$$\dot{G}(t) = -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_I U_i(t)) G(t) + k_{g0} \quad (4.9)$$

Mais une forme de modèle réduite à cette seule équation impliquerait que la distribution de l'insuline soit « instantanée », ce qui n'est pas le cas. On se référera au [Tableau 2.1](#) pour avoir une idée des constantes de temps de l'action de l'insuline injectée. Un type de modèle classique pour modéliser la distribution de l'insuline issue de l'injection dans l'organisme sont les modèles compartimentaux linéaires ([Hovorka et al. \(2002\)](#), [Dalla Man et al. \(2006\)](#), etc.).

Le nombre de compartiments entre l'insuline injectée  $U$  et l'insuline active sur la glycémie n'est pas connu *a priori*. La forme générique choisie est représentée (4.10). De plus, pour conserver la forme de la relation à l'équilibre définie précédemment, il faut un gain statique unitaire sur chaque compartiment. Le modèle de distribution de l'insuline injectée dans l'organisme a donc été construit en considérant des équations différentielles du premier ordre successives avec un gain unitaire sur chaque équation. Ainsi, la forme générique choisie est (4.10). Il reste à déterminer le nombre de ces équations différentielles du premier ordre successives.

$$\begin{aligned} \dot{x}_{j+1} &= -\omega_{j+1} (x_{j+1} - x_j) \\ \dot{x}_j &= -\omega_j (x_j - x_{j-1}) \\ &\vdots \\ \dot{x}_2 &= -\omega_2 (x_2 - x_1) \\ \dot{x}_1 &= -\omega_1 (x_1 - U_i) \end{aligned} \quad (4.10)$$

### 4.3.2 Détermination du modèle de distribution de l'insuline

Afin de déterminer l'ordre du modèle de diffusion de l'insuline (nombre d'équations différentielles du premier ordre successives), l'expérience suivante a été réalisée sur quelques patients des deux simulateurs.

1. Les points initiaux  $U(0)$  et  $G(0)$  sont à l'équilibre
2. A  $T=5$  min : un bolus adapté à chaque patient a été effectué pour faire baisser sa glycémie d'environ 100 mg/dl.
3. La durée de simulation choisie a été d'une journée. L'échantillonnage est de 1 min et les données sont non bruitées.

Nous introduisons la définition de la fonction de *fit* (4.11) et *fonction de perte* (4.12). Ces fonctions sont définies par (voir Ljung (2010)) :

$$fit := 100 * \left( 1 - \frac{\|\hat{y} - y\|}{\|y - \bar{y}\|} \right) \quad (4.11)$$

où  $\hat{y}$  est la sortie estimée,  $y$  la sortie mesurée et  $\bar{y}$  est la valeur moyenne de la sortie. Plus la valeur du *fit* s'approche de 100%, meilleur est le modèle estimé.

$$fonction\ de\ perte := det \left( \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \epsilon(i, \hat{\theta}) \epsilon(i, \hat{\theta})^T \right) \quad (4.12)$$

où  $n$  est le nombre de points,  $\hat{\theta}$  représente le vecteur des paramètres estimés et  $\epsilon(i, \hat{\theta}) = (y_i - \hat{y}_i)$  est l'erreur résiduelle. L'adéquation du modèle estimé aux données mesurées est d'autant meilleure que la valeur de la *fonction de perte* est faible. C'est ce critère que nous allons utiliser pour mesurer l'amélioration de qualité des modèles estimés en fonction de l'ordre

Patients	Ordre 0	Ordre 1	Ordre 2	Ordre 3	Ordre 4
<b>Adulte 1</b>	394,94	37,35	0,12	0,11	0,03
<b>Adulte 4</b>	1374,74	133,73	0,13	0,14	0,15
<b>Adulte 7</b>	968,90	99,73	0,78	0,08	0,04
<b>Adulte 10</b>	1116,22	125,46	0,37	0,34	0,28
<b>Sujet 6</b>	596,25	21,86	2,85	2,54	2,54
<b>Sujet 10</b>	715,44	19,35	0,83	0,83	0,84

TABLEAU 4.2 – Tableau représentant les valeurs de la fonction de perte pour quelques patients des deux simulateurs.

L'identification paramétrique pour chacun des sujets et pour chaque ordre fixé a été faite en utilisant l'*Identification Toolbox* (Ljung, 2010). La méthode d'optimisation choisie est

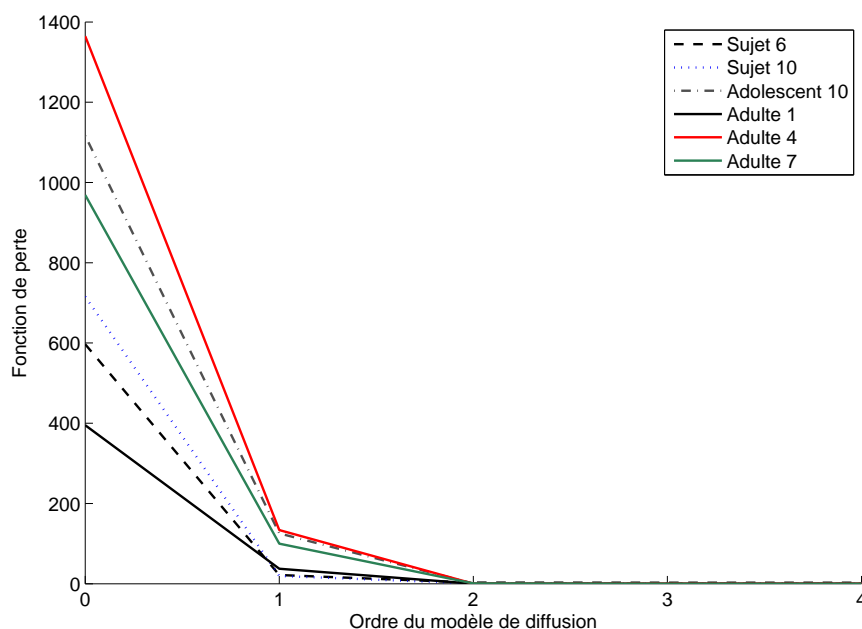


FIGURE 4.3 – Représentation de la fonction de perte pour six patients des deux simulateurs.

la méthode *des moindres carrés non linéaires*. De nombreux choix de valeurs initiales des paramètres ont été effectués pour tenter d'assurer une convergence vers le minimum global de la fonction de perte. Les valeurs minimum des *fonctions de perte* obtenues sont indiquées dans le [Tableau 4.2](#).

La valeur de la fonction de perte est minimum à partir de deux équations différentielles successive du premier ordre et est quasi-constante pour les modèles de distribution de l'insuline d'ordre supérieur. La [Figure 4.3](#) montre que l'amélioration est relativement minime entre un modèle de diffusion d'ordre 2 ou 3 (même 4). Le critère de choix étant fonction de l'amélioration de qualité du modèle estimé ([van den Bosch and van der Klauw, 1994](#)), ainsi le modèle de distribution de l'insuline retenu a été deux équations différentielles successive du premier ordre. Les fit calculés sur le modèle en considérant un modèle du second ordre sur ces jeux de données varient entre 93,08% et 99,02%.

Notre modèle incluant un modèle du second ordre pour la diffusion de l'insuline est donné par [\(4.13\)](#) :

$$\begin{aligned}
 \dot{G}(t) &= -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_I X_2(t)) G(t) + k_{g0} \\
 \dot{X}_2(t) &= -\omega_{i_2} (X_2(t) - X_1(t)) \\
 \dot{X}_1(t) &= -\omega_{i_1} (X_1(t) - U_i(t))
 \end{aligned} \tag{4.13}$$

où  $U_i$  ( $mU/min$ ) correspond à l'insuline injectée par la pompe à insuline,  $X_1$  et  $X_2$  ( $mU/min$ ) représentent l'insuline dans les compartiments distants et  $G$  ( $g/l$ ) correspond à la glycémie interstitielle. Les paramètres  $\omega_{i_1}$ ,  $\omega_{i_2}$  ( $min^{-1}$ ) représentent les coefficients de transfert fractionnel de l'insuline entre les différents compartiments. Le paramètre  $P_1$  ( $min^{-1}$ ) décrit l'action de la glycémie sur sa propre disparition. Le paramètre  $P_2$  ( $min^{-1}$ ) décrit l'action du couple glucose-insuline. Le paramètre  $S_I$  ( $min/U$ ) est une pondération de l'action de l'insuline. Le paramètre  $k_{g0}$  ( $g/l$ ) représente la production endogène de glucose extrapolée à zéro unité d'insuline.

### 4.3.3 Ajout d'un modèle de repas et forme finale du modèle

La modélisation de la distribution et du transport des glucides issues des repas a été faite de la même manière que celle de la distribution de l'insuline. Une modélisation sous la forme de deux équations différentielles successives du premier ordre s'est révélée suffisante. L'action du repas sur la variation du taux de glucose a été considérée comme étant additive (voir Gillis et al. (2007), Chase et al. (2005), Dalla Man et al. (2007), etc.).

Au final, le nouveau modèle du métabolisme glucidique est défini par (4.14) :

$$\begin{cases}
 \dot{G}(t) &= -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_I X_2(t)) G(t) + k_{g0} + k_{gr} D_2(t) \\
 \dot{X}_2(t) &= -\omega_{i_2} (X_2(t) - X_1(t)) \\
 \dot{X}_1(t) &= -\omega_{i_1} (X_1(t) - U_i(t)) \\
 \dot{D}_2(t) &= -\omega_{r_2} (D_2(t) - D_1(t)) \\
 \dot{D}_1(t) &= -\omega_{r_1} (D_1(t) - U_r(t))
 \end{cases} \tag{4.14}$$

$$\text{avec } y(t) = G(t)$$

où  $U_r$  ( $mg/min$ ) correspond aux glucides ingérés par le patient,  $D_1$  et  $D_2$  ( $mg/min$ ) représentent le glucose dans les compartiments distants. Les paramètres  $\omega_{r_1}$  et  $\omega_{r_2}$ , ( $min^{-1}$ ) représentent les coefficients de transfert fractionnel du glucose entre les différents compartiments. Le paramètre  $k_{gr}$  ( $dl^{-1}$ ) représente le gain de l'action des glucides sur la glycémie. La variable  $y(t)$  représente la sortie mesurée : la glycémie.

Dans notre modèle, neuf paramètres sont à identifier ainsi que quatre états initiaux. Il est à noter qu'à l'équilibre la valeur de l'ensemble des variables d'états est connue. En effet, si

### 4.3 Construction du nouveau modèle du métabolisme

---

le système est à l'équilibre,  $G_{eq}$ ,  $U_{ieq}$  et  $U_{req}$  sont mesurées et, par un simple calcul, nous obtenons  $X_{2eq} = X_{1eq} = U_{ieq}$  et  $D_{2eq} = D_{1eq} = U_{ieq}$ .





## Chapitre 5

# Propriétés mathématiques du nouveau modèle du métabolisme glucidique

Nous avons présenté dans le chapitre précédant un nouveau modèle mathématique du métabolisme glucidique dédié à la commande. Dans ce chapitre, nous allons étudier l'existence et l'unicité de solutions ainsi que la commandabilité de ce modèle. Le [paragraphe 5.1](#) s'intéresse à l'existence et l'unicité des solutions tandis que le [paragraphe 5.2](#) présente quelques résultats de commandabilité non linéaire liés à notre modèle.

Afin d'obtenir une écriture simplifiée de notre modèle, nous posons :

$$\begin{aligned} x : I &\rightarrow V \\ t &\mapsto \begin{pmatrix} G(t) \\ X_2(t) \\ X_1(t) \\ D_2(t) \\ D_1(t) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

où  $I$  est un intervalle de  $\mathbb{R}$  et  $V$  est un ouvert de  $\mathbb{R}^5$ . La fonction  $x$  représente les variables d'état de notre modèle. Les entrées de notre modèle sont représentées par la fonction  $u$  suivante :

$$\begin{aligned} u : I &\rightarrow U \\ t &\rightarrow \begin{pmatrix} U_i(t) \\ U_r(t) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

où  $U$  est un ouvert de  $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ . Nos entrées sont en effet le débit insuline injectée et de glucose ingéré. Leurs valeurs sont positives et bornées du fait de leur sens physique/biologique. L'écriture réduite du modèle est donc :

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0 \tag{5.1}$$

où

$$f(x(t), u(t)) = \begin{pmatrix} -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_I X_2(t)) G(t) + k_{g0} + k_{gr} D_2(t) \\ -\omega_{i_2} (X_2(t) - X_1(t)) \\ -\omega_{i_1} (X_1(t) - U_i(t)) \\ -\omega_{r_2} (D_2(t) - D_1(t)) \\ -\omega_{r_1} (D_1(t) - U_r(t)) \end{pmatrix}$$

L'état initial  $x_0$  est un vecteur dont les coordonnées sont positives<sup>1</sup>. Comme défini précédemment, les paramètres de notre modèle sont positifs<sup>2</sup>.

## 5.1 Propriétés des solutions du modèle proposé (Trélat, 2008; Sontag, 1998)

Avant de pouvoir utiliser notre modèle en tant que représentant du métabolisme glucidique, il est important de s'assurer qu'il admet des solutions. Nous nous intéressons donc dans ce paragraphe à l'existence de solution au sens du problème de Cauchy, aussi nommé problème aux conditions initiales (Benzoni-Gavage (2010), Hairer et al. (1993), etc.). En théorie du contrôle, le système d'équations différentielles peut être à second membre discontinu car les commandes peuvent être continues par morceaux (par exemple : commande de type échelon). Une version plus générale du théorème de Cauchy-Lipschitz est alors nécessaire pour montrer l'existence de solutions. Dans ce paragraphe, les définitions et théorèmes utilisés ne seront pas tous décrits, nous renvoyons le lecteur intéressé vers les ouvrages suivants : (Trélat, 2008, chap. 11) ou (Sontag, 1998, Appendix C)

### 5.1.1 Problème de Cauchy

Nous nous plaçons dans le cadre suivant :

Soit un système de contrôle défini de manière générale par le système (5.2) :

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t)) \quad x(t_0) = x_0 \quad (5.2)$$

où  $f$  est une fonction de  $I \times V \times U$  dans  $V$ , où  $I$  est un intervalle de  $\mathbb{R}$ ,  $V$  est un ouvert de  $\mathbb{R}^n$  et  $U$  un ouvert de  $\mathbb{R}^m$ .

D'abord nous définissons le concept utilisé de solution au problème de Cauchy de (5.2). Ensuite nous présenterons les hypothèses que notre système doit vérifier pour assurer l'existence et l'unicité d'une solution au problème de Cauchy.

---

<sup>1</sup>Les variables d'état  $X_1, X_2$  (respectivement :  $D_1, D_2$ ) mesurent le débit d'insuline (respectivement : de glucose) dans le sang sachant ces entrées sont positives ou nulles. La variable d'état  $G$  mesure le taux de glucose dans le sang.

<sup>2</sup>Les paramètres  $P_1, P_2, S_I, k_{g0}$  sont positifs par construction (c.f. paragraphe 4.2), le paramètre  $k_{gr}$  représente le gain du repas (apport de glucose) et les paramètres  $\omega_{i_1}, \omega_{i_2}, \omega_{r_1}, \omega_{r_2}$  représentent des inverses de constante de temps.

**Définition 5.1.** Une solution au problème de Cauchy (5.2) correspond, pour chaque commande  $u$  considérée, à tout couple  $(J, x(\cdot))$  telle que pour tout  $t \in J$  on a :

$$x(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(\tau, x(\tau), u(\tau)) d\tau \quad (5.3)$$

où  $J$  est un intervalle tel que  $J \subseteq I$  avec  $t_0 \in J$  et  $x(\cdot)$  est une fonction absolument continue de  $J$  dans  $V$ .

Soit, comme défini précédemment, une solution au problème de Cauchy, une solution dite maximale  $(J, x(\cdot))$  au problème de Cauchy est telle que :

**Définition 5.2** (solution maximale). Une solution  $(J, x(\cdot))$  est dite **maximale** si, pour toute autre solution  $(\bar{J}, \bar{x}(\cdot))$ , on a  $\bar{J} \subset J$  et  $x(\cdot) = \bar{x}(\cdot)$  sur  $\bar{J}$ .

Dans le cas d'un système de contrôle, si les hypothèses suivantes sont vérifiées (Trélat, 2008, chap. 11) :

1. Les commandes considérées sont mesurables et localement bornées, i.e.  $u(\cdot) \in L_{loc}^\infty(I, \mathbb{R}^m)$  (i.e.  $u(\cdot)$  est mesurable et toute restriction de  $u(\cdot)$  à un sous-intervalle borné de  $I$  est borné).
2. La fonction  $f$  est de classe  $C^1$  sur  $I \times V \times U$

alors, pour chaque commande  $u(\cdot)$  fixée, il existe une unique solution maximale  $(J, x(\cdot))$  absolument continue au problème de Cauchy.

### 5.1.2 Propriétés des solutions du modèle du métabolisme glucidique développé

**Propriété 5.1.** Pour tout état initial fixé et toute commande  $u(\cdot)$  associée mesurable, il existe une unique solution maximale à notre système (5.1)

*Preuve.* La commande  $u(\cdot)$  est mesurable et nous avons vu précédemment que toute commande agissant dans notre système (5.1) est supposée bornée. Donc  $u(\cdot) \in L_{loc}^\infty(I, \mathbb{R}^{2,+})$ . La fonction  $f(t, x, u)$  de notre système (5.1) est de classe  $C^1$  sur  $I \times V \times U$  (voir (4.14)). Ainsi le modèle (5.1) vérifie les hypothèses (sous-paragraphe 5.1.1). Nous avons donc l'existence et l'unicité locale d'une solution maximale pour (5.1).  $\square$

Le système que nous étudions est un modèle biologique qui décrit des grandeurs positives et bornées (sous la condition que les entrées soient positives et bornées). Les solutions de notre système n'ont donc de sens que si elle sont positives. Ceci implique que les variables d'états doivent rester positive si leurs valeurs initiales sont positives (Mailleret, 2004). C'est ce que nous nous proposons de vérifier ci-suit.

**Propriété 5.2.** *Pour tout état initial fixé et toute commande  $u(\cdot)$  associée mesurable, toute solution maximale de (5.1) est positive et majorée.*

*Preuve.* Soit  $x(t) = (G(t), X_2(t), X_1(t), D_2(t), D_1(t))$  une solution maximale. Les fonctions  $(X_2(t), X_1(t), D_2(t), D_1(t))$  sont solutions d'équations différentielles linéaires. Leurs solutions respectives sont :

$$X_1(t) = e^{-\omega_{i_1}(t-t_0)} X_1(t_0) + \int_{t_0}^t \omega_{i_1} e^{-\omega_{i_1}(t-\tau)} U_i(\tau) d\tau \quad (5.4)$$

$$X_2(t) = e^{-\omega_{i_2}(t-t_0)} X_2(t_0) + \int_{t_0}^t \omega_{i_2} e^{-\omega_{i_2}(t-\tau)} X_1(\tau) d\tau \quad (5.5)$$

$$D_1(t) = e^{-\omega_{r_1}(t-t_0)} D_1(t_0) + \int_{t_0}^t \omega_{r_1} e^{-\omega_{r_1}(t-\tau)} U_r(\tau) d\tau \quad (5.6)$$

$$D_2(t) = e^{-\omega_{r_2}(t-t_0)} D_2(t_0) + \int_{t_0}^t \omega_{r_2} e^{-\omega_{r_2}(t-\tau)} D_1(\tau) d\tau \quad (5.7)$$

$$(5.8)$$

Dans notre système, la commande  $u(t)$  est positive et majorée, l'ensemble des états initiaux et paramètres sont strictement positifs.

Montrons que la fonction  $X_1(t)$  est positive et majorée. D'après nos hypothèses, on a  $0 \leq U_i(t) \leq K$  avec  $K$  une constante  $\in \mathbb{R}^+$ ,  $t > t_0$  et  $X_1(t_0) \geq 0$ . A partir de la solution explicite de  $X_1(t)$ , on en déduit que :

$$0 \leq X_1(t) \leq X_1(t_0) + K$$

Ainsi la fonction  $X_1(t_0)$  est positive et majorée. Selon le même raisonnement, on peut montrer que les fonctions  $X_2(t)$ ,  $D_2(t)$  et  $D_1(t)$  sont positives et bornées.

Détaillons le cas de la fonction  $G(t)$ . En  $t_0$ ,  $G(t_0) > 0$  par hypothèse. Supposons qu'il existe un  $t_k > t_0$  tel que  $G(t_k) < 0$ . Puisque la fonction  $G$  est continue, par le théorème des valeurs intermédiaires, il existe un  $t_1$  tel que  $G(t_1) = 0$  avec  $G(t_1 - h) > 0$  et  $G(t_1 + h) \leq 0$  pour  $h \rightarrow 0^+$ . Or :

$$\begin{aligned} \dot{G}(t_1) &= k_{g0} + k_{gr} D_2(t_1) > 0 \quad \text{car } D_2(t) \text{ est positive} \\ \iff \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{G(t_1 + h) - G(t_1)}{h} &> 0 \\ \iff \lim_{h \rightarrow 0^+} G(t_1 + h) &> 0 \end{aligned}$$

Ce qui est une contradiction avec le fait que  $G(t_1 + h) \leq 0$  lorsque  $h \rightarrow 0^+$ . La fonction  $G(t)$  est donc positive.

Montrons maintenant que  $G(t)$  est majorée. Nous avons  $\forall t \geq t_0$  :

$$\begin{aligned}\dot{G}(t) &= -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_I X_2(t)) G(t) + k_{g0} + k_{gr} D_2(t) \\ \dot{G}(t) &\leq -(P_1 + P_2) G(t) + k_{g0} + k_{gr} D_{2max} \text{ car } S_I X_2(t) \geq 0 \\ \dot{G}(t) &\leq -(P_k) G(t) + K_m\end{aligned}$$

où  $P_k = P_1 + P_2 \geq 0$  et  $K_m = k_{g0} + D_{2max}$  avec  $D_{2max}$  un majorant de  $D_2(t)$ .

Par conséquent,  $G(t) \geq K_m/P_k$  implique que  $\dot{G}(t) \leq 0$ . La fonction  $G$  étant continue, cela signifie qu'elle décroît lorsque  $G(t) \geq K_m/P_k$ . Elle ne peut donc pas croître à l'infini, ce qui montre qu'elle est majorée.

Au final, la solution  $x(t)$  de notre système est donc composée de fonctions positives et majorées.  $\square$

Comme nous allons le voir, le résultat précédent nous permet d'assurer l'existence et l'unicité globale d'une solution à notre système (5.1), pour un état initial fixé et toute commande  $u(\cdot)$  mesurable associée.

**Propriété 5.3.** *L'existence et l'unicité d'une solution du système (5.1), pour un état initial fixée et toute commande  $u(\cdot)$  mesurable associée, est globale (elle est définie pour tout  $t > t_0$ ).*

*Preuve.* Nous utilisons pour ce faire le théorème suivant :

**Théorème 5.1** (existence globale (issu de Khalil (2002)) ). *Supposons que le système (5.2) possède des solutions. Soit  $W$  un sous-ensemble compact de  $V$  tel que  $x_0 \in W$  et supposons que toute solution de (5.2) est contenue dans  $W$ . Alors, il existe une solution unique définie pour tout  $t \geq t_0$ .*

La propriété 5.2 implique que toute solution est bornée, c'est à dire toute solution de notre système est incluse dans  $K$  avec  $K$  un sous ensemble de  $\mathbb{R}^{5,+}$ . Nous avons  $K \subset \overline{K}$  avec  $\overline{K}$  étant l'adhérence de  $K$ , c'est à dire le plus petit sous-espace fermé contenant  $K$ . L'ensemble  $\overline{K}$  est compact puisqu'il est fermé et borné, ainsi, en utilisant le théorème 5.1, nous avons l'existence et l'unicité d'une solution globale de notre système (5.1) pour tout  $t \geq t_0$ .  $\square$

## 5.2 Commandabilité des systèmes non linéaires

Soit deux états  $x_0 \in \mathbb{R}^n$ ,  $x_1 \in \mathbb{R}^n$  d'un système, la notion de commandabilité est liée à la question suivante : existe-t-il une commande  $u(\cdot)$  qui permette d'aller de l'état  $x_0$  à l'état  $x_1$  ? Cette question a été l'un des objets des travaux de Kalman qui en a apporté une réponse dans le cadre linéaire (Sontag, 1998). Cette question est plus difficile dans le cas non linéaire

et l'algèbre de Lie a été un outil puissant qui a permis dans les années 1970 d'obtenir de nombreux résultats dans ce domaine (Lobry (1970), Sussman and Jurdjevic (1972), etc.). Dans le sous-paragraphe 5.2.1, nous introduisons la définition de deux opérateurs, la dérivée de Lie et le crochet de Lie, qui sont des outils de la géométrie différentielle (Berger and Gostiaux, 1992; Masson, 2010) utilisé dans l'étude de la commandabilité des systèmes non linéaires (Hermann and Krener, 1977; James, 1987; Sontag, 1998; Coron, 2007; Bardi and Capuzzo-Dolcetta, 2008) .

### 5.2.1 Définitions des dérivées et des crochets de Lie

La définition de la dérivée de Lie est donnée par :

**Définition 5.3** (dérivée de Lie). Soit  $f$  un champ de vecteur défini sur un ouvert  $M \in \mathbb{R}^n$  et  $g : M \rightarrow \mathbb{R}$  une fonction différentiable, la dérivée de Lie de  $g$  par rapport à  $f$  est donnée par :

$$L_f g(x) = \frac{\partial g}{\partial x} f(x)$$

où  $[\partial g / \partial x]$  est la matrice jacobienne de  $g$ .

Le calcul des dérivées de Lie peut être itéré si la fonction  $g$  est indéfiniment différentiable. Les dérivées de Lie d'ordre supérieur sont définies par :

$$\begin{aligned} L_f^0 g(x) &= g(x) \\ L_f^1 g(x) &= \frac{\partial g}{\partial x} f(x) \\ L_f^k g(x) &= L_f L_f^{k-1} g(x) = \frac{\partial L_f^{k-1} g}{\partial x} f(x) \quad \text{pour } k \geq 1 \end{aligned}$$

La définition du crochet de Lie est donnée par :

**Définition 5.4** (crochet de Lie). Soit  $f$  et  $g$  deux champs de vecteurs différentiable définis sur un ouvert  $M \in \mathbb{R}^n$ , le crochet de lie  $[f, g]$  est un troisième champ de vecteur défini par

$$[f, g](x) = ad_f^1 g(x) = \frac{\partial g}{\partial x}(x) f(x) - \frac{\partial f}{\partial x}(x) g(x)$$

où  $[\partial g / \partial x]$  et  $[\partial f / \partial x]$  sont les matrices jacobienes de  $g$  et  $f$  respectivement.

Si les champs de vecteurs  $f$  et  $g$  sont de classe  $C^\infty$ , la construction des crochets de Lie peut être itérée. Les crochets de Lie d'ordre supérieur sont définis par :

$$\begin{aligned} ad_f^0 g(x) &= g(x) \\ ad_f^1 g(x) &= [f, g](x) \\ ad_f^k g(x) &= [f, ad_f^{k-1} g](x) \quad \text{pour } k \geq 1 \end{aligned}$$

### 5.2.2 Quelques résultats sur la commandabilité des systèmes non linéaires

Nous commencerons par la définition de la commandabilité avant de présenter la commandabilité locale en temps petit autour d'un point d'équilibre (Coron, 2007). Nous définirons ensuite la notion d'accessibilité (Sontag, 1998; Coron, 2007; Bardi and Capuzzo-Dolcetta, 2008). Enfin, nous étudierons la commandabilité et l'accessibilité locale de notre modèle.

Dans le reste de cette étude, nous supposons que la fonction  $f$  du système (5.2) est de classe  $C^\infty$  et que toute commande  $u(\cdot)$  est mesurable et localement bornée.

**Définition 5.5** (Commandabilité). Un état  $x_1$  est dit **commandable** si, pour tout  $x_0 \in \mathbb{R}^n$ , il existe une commande  $u(\cdot)$  mesurable et localement bornée définie sur un intervalle  $[t_0, t_1]$ , tel que la solution associée  $x(t)$  satisfait  $x(t_0) = x_0$ ,  $x(t_1) = x_1$ . Un système est dit commandable si tous les états sont commandables.

#### Commandabilité locale (Coron, 2007).

**Définition 5.6** (localement commandable en temps petit). Soit  $(x_e, u_e)$  un point d'équilibre du système de contrôle (5.2). Ce système est dit commandable en temps petit au point d'équilibre  $(x_e, u_e)$  si, pour tout nombre  $\epsilon > 0$  ( $t_0 > 0$ ), il existe un nombre  $\eta > 0$ , tel que pour tout  $x_0$  et  $x_1 \in B(x_e, \eta) = \{x \in \mathbb{R}^n; \|x - x_e\| < \eta\}$ , il existe une commande  $u(t)$  mesurable définie sur l'intervalle  $[t_0, \epsilon]$  tel que :

$$\|u(t) - u_e\| \leq \epsilon, \quad \forall t \in [t_0, \epsilon],$$

et la solution associée  $x(t)$  satisfait :  $x(t_0) = x_0$ ,  $x(\epsilon) = x_1$

Avant d'introduire le théorème utilisé, nous avons besoin de la définition suivante :

**Définition 5.7.** Soit  $(x_e, u_e)$  un point d'équilibre du système  $\dot{x} = f(x, u)$ , le système linéarisé tangent au point d'équilibre  $(x_e, u_e)$  est défini par :

$$\dot{x} = Ax + Bu, \quad A = \frac{\partial f}{\partial x}(x_e, u_e), \quad B = \frac{\partial f}{\partial u}(x_e, u_e)$$

**Théorème 5.2.** Soit  $(x_e, u_e)$  un point d'équilibre du système  $\dot{x} = f(x, u)$ . Supposons que le système linéarisé tangent au point d'équilibre est commandable (critère de Kalman). Alors le système de commande non linéaire  $\dot{x} = f(x, u)$  est localement commandable en temps petit au point  $(x_e, u_e)$ .

**Accessibilité (Sontag, 1998).** Avant de présenter le résultat principal, nous donnons quelques définitions.

**Définition 5.8** (Accessibilité locale en un temps  $t$ ). Soient  $\mathcal{V}$ , un sous-ensemble de  $\mathbb{R}^n$ ,  $x(t_0) = x_0 \in \mathcal{V}$  un état initial et  $t \geq t_0$ . Pour une commande  $u(t)$  mesurable localement bornée, l'ensemble des états qui sont *accessibles* à partir de  $x_0$ , au temps exactement  $t$  (avec  $t \geq t_0$ ), sans quitter  $\mathcal{V}$  est défini par :

$$\mathcal{R}_{\mathcal{V}}^t(x_0) = \{x_1 \mid \exists u(\cdot) \in L^\infty([t_0, t], \mathbb{R}^m) \text{ respectant } x_u(s, x_0) \in \mathcal{V} \forall s \in [t_0, t] \text{ et } x_u(t, x_0) = x_1\}$$

où  $x_u(\cdot, x_0)$  est la solution du système (5.2) associé à la commande  $u$  avec  $x(t_0) = x_0$ .

Pour chaque  $T \geq t_0$ , l'ensemble des états accessibles au temps *au plus*  $T$  est donné par :

$$\mathcal{R}_{\mathcal{V}}^{\leq T}(x_0) = \cup_{t \in [t_0, T]} \mathcal{R}_{\mathcal{V}}^t(x_0)$$

L'ensemble d'accessibilité total à partir de  $x_0$  pour  $\mathcal{V} = \mathbb{R}^n$  est noté :

$$\mathcal{R}(x_0) = \cup_{t \geq t_0} \mathcal{R}^t(x_0)$$

Afin de simplifier les notations pour la définition de la condition de rang d'accessibilité présentée ci-dessous, nous supposons à partir de maintenant que le système est affine en la commande. C'est à dire qu'il s'écrit de la forme suivante :

$$\dot{x}(t) = f_0(x(t)) + \sum_{i=1}^m f_i(x_i(t)) u_i \quad (5.9)$$

Le cas général est détaillé dans [Hermann and Krener \(1977\)](#) ou [James \(1987\)](#).

**Définition 5.9** (Condition de rang d'accessibilité). Soit  $C$  l'espace vectoriel engendré par les crochets de Lie itérés en  $x$  des champs de vecteur du système (5.9). On dit que la condition de rang d'accessibilité est vérifiée en  $x$  si :

$$\text{Vect}\{ad_{f_0}^k f_j(x); k \in \mathbb{N}, j \in 1, \dots, m\} = \mathbb{R}^n$$

ou

$$\dim(\text{Vect}\{ad_{f_0}^k f_j(x); k \in \mathbb{N}, j \in 1, \dots, m\}) = n$$

où  $\text{Vect}$  symbolise le sous-espace vectoriel engendré par cette famille de vecteurs.

**Théorème 5.3.** *Supposons que la condition de rang de d'accessibilité est vérifiée en  $x_0$ . Alors, pour chaque voisinage  $\mathcal{V}$  de  $x^0$  et chaque  $T > 0$ ,*

$$\text{int}(\mathcal{R}_{\mathcal{V}}^{\leq T}(x_0)) \neq \emptyset$$

*En particulier,  $\mathcal{R}(x_0)$  est d'intérieur non vide.*

La propriété que  $\mathcal{R}(x_0)$  est d'intérieur non vide implique que le système (5.9) est localement accessible en  $x_0$ .



### 5.2.3 Etude de la commandabilité de notre système.

**Propriété 5.4.** *Le système (5.1) est localement commandable en temps petit autour du point d'équilibre  $(x_e, u_e)$  défini par  $x_e = (G_e, 0, 0, 0, 0)$  et  $u_e = (0, 0)$ .*

*Preuve.* Considérons le point d'équilibre  $(x_e, u_e)$  défini précédemment<sup>1</sup>. Les matrices  $A$  et  $B$  du système linéarisé tangent de notre modèle sont données par :

$$A = \begin{pmatrix} -P_1 - P_2 & -S_I P_2 G_e & 0 & k_{gr} & 0 \\ 0 & -\omega_{i_2} & \omega_{i_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\omega_{i_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\omega_{r_2} & \omega_{r_2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\omega_{r_1} \end{pmatrix}$$

et

$$B = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ \omega_{i_1} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \omega_{r_1} \end{pmatrix}$$

La matrice de commandabilité  $C = [B \ AB \ A^2 B \ A^3 B \ A^4 B]$  est donnée dans l' [Annexe B](#). Pour obtenir le résultat, nous considérons la matrice carrée de dimension 5  $M_C$  extraite de  $C$  et constituée de la matrice  $B$ ,  $AB$  et de la première colonne de la matrice  $A^2 B$  (i.e.  $M_C = [B \ AB \ A^2 B]_{1^{\text{ère}} \text{ col.}}$ ).

$$M_C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & -S_I P_2 G_e \omega_{i_1} \omega_{i_2} \\ 0 & 0 & \omega_{i_1} \omega_{i_2} & 0 & -\omega_{i_1} \omega_{i_2}^2 - \omega_{i_1}^2 \omega_{i_2} \\ \omega_{i_1} & 0 & -\omega_{i_1}^2 & 0 & \omega_{i_1}^3 \\ 0 & 0 & 0 & \omega_{r_1} \omega_{r_2} & 0 \\ 0 & \omega_{r_1} & 0 & -\omega_{r_1}^2 & 0 \end{pmatrix} \quad (5.10)$$

Le modèle est localement commandable en temps petit en  $(x_e, u_e)$  puisque la matrice (5.10) est de rang 5 (sous la condition que tous les paramètres, sauf  $P_1$ , soient différents de zéro).  $\square$

**Propriété 5.5.** *Tout état  $x$  du système (5.1) est localement accessible (avec  $u \in L^\infty(I, \mathbb{R}^{2,+})$ ).*

<sup>1</sup>Cette hypothèse n'est pas restrictive mais permet de simplifier l'écriture de la matrice  $A$  associée au système linéarisé. Il suffit d'ajouter le terme  $\exp(S_i \times u_{r_e})$  à la première ligne, troisième colonne de la matrice  $A$  pour obtenir le cas général

*Preuve.* Le système (5.1) est affine en la commande, en effet nous avons :

$$\begin{pmatrix} \dot{G}(t) \\ \dot{X}_2(t) \\ \dot{X}_1(t) \\ \dot{D}_2(t) \\ \dot{D}_1(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_i X_2(t)) G(t) + k_{g0} + k_{gr} D_2(t) \\ -\omega_{i_2} (X_2(t) - X_1(t)) \\ -\omega_{i_1} X_1(t) \\ -\omega_{r_2} (D_2(t) - D_1(t)) \\ -\omega_{r_1} D_1(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \omega_{i_1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} U_i(t) + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \omega_{r_1} \end{pmatrix} U_r(t)$$

avec :

$$f_0 = \begin{pmatrix} -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_i X_2(t)) G(t) + k_{g0} + k_{gr} D_2(t) \\ -\omega_{i_2} (X_2(t) - X_1(t)) \\ -\omega_{i_1} X_1(t) \\ -\omega_{r_2} (D_2(t) - D_1(t)) \\ -\omega_{r_1} D_1(t) \end{pmatrix}$$

$$f_1 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \omega_{i_1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$f_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \omega_{r_1} \end{pmatrix}$$

Considérons la famille de champs de vecteurs suivante :  $\{f_1, f_2, [f_0, f_1], [f_0, f_2], [f_0, [f_0, f_1]]\}$   
 Les différents champs de vecteurs sont donnés par :

$$\begin{aligned} [f_0, f_1] &= - \begin{pmatrix} -P_1 - P_2 \exp(S_i X_2(t)) & -P_2 S_i \exp(S_i X_2(t)) G(t) & 0 & k_{gr} & 0 \\ 0 & -\omega_{i_2} & \omega_{i_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\omega_{i_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\omega_{r_2} & \omega_{r_2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\omega_{r_1} \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \omega_{i_1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 0 \\ -\omega_{i_1} \times \omega_{i_2} \\ \omega_{i_1}^2 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

$$[f_0, f_2] = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\omega_{r_1} \times \omega_{r_2} \\ \omega_{r_1}^2 \end{pmatrix}$$

$$[f_0, [f_0, f_1]] = \begin{pmatrix} -P_2 S_i \exp(S_i X_2(t)) G(t) \times \omega_{i_1} \times \omega_{i_2} \\ -\omega_{i_1} \times \omega_{i_2}^2 - \omega_{i_1}^2 \times \omega_{i_2} \\ \omega_{i_1}^3 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

La famille  $\{f_1, f_2, [f_0, f_1], [f_0, f_2], [f_0, [f_0, f_1]]\}$  est donc égale à

$$\left\{ \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \omega_{i_1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \omega_{r_1} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ -\omega_{i_1} \times \omega_{i_2} \\ \omega_{i_1}^2 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\omega_{r_1} \times \omega_{r_2} \\ \omega_{r_1}^2 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} -P_2 S_i \exp(S_i X_2(t)) G(t) \times \omega_{i_1} \times \omega_{i_2} \\ -\omega_{i_1} \times \omega_{i_2}^2 - \omega_{i_1}^2 \times \omega_{i_2} \\ \omega_{i_1}^3 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \right\}$$

Elle est libre et de dimension  $n = 5$  (sous la condition que les paramètres soient différents de zéros à l'exception du paramètre  $P_1$ ). C'est donc une famille génératrice de  $\mathbb{R}^5$ . Ainsi, selon le [théorème 5.3](#), le système (5.1) est localement accessible en  $x$  pour tout  $x \in \mathbb{R}^{5,+}$ .

□



# Conclusion

Dans cette partie, nous avons présenté un nouveau modèle du métabolisme glucidique en vue de l'appliquer en tant que modèle de commande dans le cadre d'une solution en boucle fermée. Ce modèle a été construit de façon à être facilement identifiable à partir de données disponibles de manière non-contraindante pour le patient, à savoir la glycémie mesurée, l'insuline injectée et les repas. Nous avons étudié les propriétés mathématiques de ce modèle, l'existence et l'unicité de solutions ainsi que sa commandabilité et ainsi montré que ce modèle peut être utilisé en tant que modèle de commande. Il reste maintenant à vérifier l'adéquation de ce modèle au métabolisme glucidique observé chez des patients diabétique de type 1 et son identifiabilité à partir des données disponibles. C'est ce que nous nous proposons d'étudier dans la prochaine partie.



## Quatrième partie

### Identification paramétrique du modèle du métabolisme glucidique





# Table des matières

---

<b>Introduction</b>	<b>91</b>
<b>6 Identifiabilité paramétrique du modèle et connaissances <i>a priori</i> sur le système</b>	<b>93</b>
6.1 Identifiabilité structurelle (Walter and Pronzato, 1994)	93
6.1.1 Séries génératrices (Walter and Pronzato, 1993)	94
6.1.2 Identifiabilité structurelle du modèle (4.14)	97
6.2 Identifiabilité pratique	99
6.2.1 Application de la méthodologie à un exemple de la littérature	103
6.2.2 Etude de l'identifiabilité pratique du modèle (4.14)	105
6.3 Analyse de sensibilité (Hamby, 1994; Saltelli et al., 2004)	109
6.3.1 Application de la méthode directe	109
6.3.2 Mesure d'un indice de sensibilité	110
6.4 Connaissances <i>a priori</i> sur le système	111
6.4.1 Distribution de l'insuline dans le corps	112
6.4.2 Distribution du glucose dans le corps	115
6.5 Forme finale du modèle du métabolisme glucidique	117
<b>7 Estimation des paramètres du modèle (6.10)</b>	<b>119</b>
7.1 Choix d'un critère d'estimation robuste	119
7.1.1 Définition de la notion de robustesse utilisée	120
7.1.2 M-estimateur (Huber, 1981)	121

## TABLE DES MATIÈRES

---

7.1.3	Présentation du critère d'estimation robuste choisi . . . . .	121
7.2	Méthode d'optimisation utilisée . . . . .	122
7.3	Test de la méthodologie d'estimation paramétrique proposée sur des données simulées . . . . .	124
7.4	Identification du modèle à partir de données de patients réels . . . . .	129
7.4.1	Données de l'étude . . . . .	129
7.4.2	Sélection de la plage de données pour l'identification . . . . .	130
7.4.3	Résultats de l'estimation paramétrique . . . . .	132

---

# Introduction

Le modèle paramétrique introduit au [Chapitre 4](#) décrit l'évolution du taux de glucose mesuré en fonction des entrées insuline et repas. Les valeurs des paramètres ne sont pas connues *a priori* et doivent donc être estimées à partir des données d'entrées du système (l'insuline injectée et le repas) et de la mesure de la sortie associée (la glycémie).

Cette partie concerne l'identification des paramètres du modèle proposé dans le [Chapitre 4](#). L'identification paramétrique se compose, une fois le choix de la structure du modèle effectué, des étapes suivantes :

1. Étude de la faisabilité de l'estimation paramétrique.
2. Choix d'un critère à minimiser pour l'estimation paramétrique.
3. Choix d'une méthode d'optimisation.
4. Détermination d'un plan d'expérience optimal.

Dans notre cas le plan d'expérience est prédéterminé car nous avons choisi de développer un modèle qui soit identifiable à partir de données patients usuellement disponibles. Dans cette partie nous présentons l'étude des trois premiers points, leur application au modèle proposé et les résultats de l'estimation paramétrique sur des données de patients réels.

Le [Chapitre 6](#) concerne l'étude de la faisabilité de l'estimation paramétrique. Ceci sera réalisé par l'étude de son identifiabilité structurelle ([Bellman and Astrom, 1970](#); [Walter, 1982](#); [Ollivier, 1990](#); [Xia and Moog, 2003](#)). Dans le [paragraphe 6.1](#), nous présenterons cette notion dont le principe consiste à vérifier l'existence et l'unicité *a priori* d'un vecteur de paramètres indépendamment de toutes conditions expérimentales. Nous décrivons la méthode utilisée pour prouver l'identifiabilité structurelle du modèle proposé. Cependant, comme nous le verrons dans la suite, l'identifiabilité structurelle ne suffit pas à assurer l'estimation des paramètres d'un modèle dans un cadre expérimental. Ceci a conduit à introduire la notion d'identifiabilité *pratique* ([Dochain and Vanrolleghem, 2008](#); [Dobre, 2010](#); [Miao et al., 2011](#)). Dans le [paragraphe 6.2](#), nous définirons cette notion à partir de l'utilisation de notions issues de la théorie de l'information ([Kullback, 1968](#)). Une nouvelle interprétation de résultats

préexistants sera proposée ainsi qu'une méthode pour tester l'identifiabilité pratique d'un modèle. Le [paragraphe 6.3](#) présente une analyse de la sensibilité locale de notre modèle afin de caractériser l'ordre d'influence respectif des paramètres sur la sortie. Enfin, dans le [paragraphe 6.4](#), nous verrons que des connaissances *a priori* sur le système, déduites d'expériences cliniques de la littérature, permettent de caractériser les valeurs de certains des paramètres de notre modèle.

Enfin le [Chapitre 7](#) présente une méthode d'estimation robuste appliquée à notre modèle et les résultats de l'identification paramétrique sur des données patients réels. Le [paragraphe 7.1](#) introduit la notion d'estimation robuste et présente le critère sélectionné. Le [paragraphe 7.2](#) décrit la méthode d'optimisation utilisée et nous pourrons ainsi définir la méthodologie d'estimation paramétrique proposée. Le [paragraphe 7.3](#) présente les résultats de l'application de cette méthodologie sur des données simulées et nous permet d'en montrer l'intérêt. Le [paragraphe 7.4](#) présente les résultats de l'estimation des paramètres de notre modèle sur des données patients réels.

# Chapitre 6

## Identifiabilité paramétrique du modèle et connaissances *a priori* sur le système

### 6.1 Identifiabilité structurelle (Walter and Pronzato, 1994)

L'identifiabilité structurelle concerne l'unicité d'un jeu de paramètres du modèle dans le cadre idéalisé suivant :

- le modèle et le système réel ont des structures identiques (pas d'erreur de caractérisation),
- les données sont non bruitées,
- l'entrée appliquée et les instants de mesures peuvent être choisis librement.

Pour un vecteur de paramètres  $\theta$  appartenant à l'ensemble de définition  $D$ , on note  $M(\theta)$  la structure du modèle. Nous noterons  $\hat{\theta}$  le vecteur de paramètres du modèle et  $\theta^*$  le vecteur de paramètres du système.

Les deux définitions suivantes définissent les concepts d'identifiabilité structurelle locale et globale dans le cadre idéalisé défini précédemment :

**Définition 6.1** (Structurellement globalement identifiable). Le vecteur de paramètres  $\theta$  du modèle  $M(\cdot)$  est dit structurellement globalement identifiable (s.g.i) si :

$$\text{Pour presque tout } \theta^* \in D, M(\hat{\theta}) = M(\theta^*) \Rightarrow \hat{\theta} = \theta^*$$

**Définition 6.2** (Structurellement localement identifiable). Le vecteur de paramètres  $\theta$  du modèle  $M(\cdot)$  est dit structurellement localement identifiable (s.l.i) si pour presque tout  $\theta^* \in D$ , il existe un voisinage  $V(\theta^*) \in D$  tel que

$$\hat{\theta} \in V(\theta^*) \text{ et } M(\hat{\theta}) = M(\theta^*) \Rightarrow \hat{\theta} = \theta^*$$

L'identifiabilité structurelle locale implique que l'ensemble de solutions  $\hat{\theta}$  est fini ou au moins dénombrable (Walter, 2011).

Les définitions précédentes peuvent être restreintes à un paramètre  $\theta_i$  particulier. Un paramètre  $\theta_i$ , qui n'est ni s.l.i., ni s.g.i., est dit structurellement non identifiable. Un modèle peut avoir un vecteur de paramètres avec une combinaison de paramètres appartenant à ces trois classes (s.g.i., s.l.i., s.n.i.).

De nombreuses méthodes existent pour tester l'identifiabilité structurelle des modèles : l'approche par *les séries de Taylor* (Pohjanpalo, 1978), l'approche par *isomorphisme d'état local* (Vajda and Rabitz, 1989), l'approche par *les séries génératrices* (Walter, 1982, 1987), l'approche issue de *l'algèbre différentielle* (Ollivier, 1990). Elles ont le même principe général : l'obtention finale d'un système d'équations dont les seules inconnues sont les paramètres. L'existence d'une unique solution à ce système implique l'identifiabilité structurelle globale (Walter and Prozato, 1997).

L'approche utilisant des techniques d'*algèbre différentielle* s'applique lorsque le système d'équations différentielles décrivant le modèle est polynomial ou lorsque l'on peut ramener le système étudié à un système polynomial par une méthode algébrique (changement de variables, ajout d'équations, etc.) (Perasso, 2009). Or, le système d'équations différentielles représentant le modèle développé (4.14) n'est pas de cette forme. Les approches utilisant *les séries de Taylor* ou *les séries génératrices* peuvent par contre être appliquées dans le cadre de notre modèle. Notre choix s'est porté sur l'approche utilisant *les séries génératrices* au vu de la forme de notre modèle (affine en la commande). De plus, les calculs associés à cette méthode sont en général plus simples que ceux issus de l'utilisation *des séries de Taylor* (Walter and Pronzato, 1994). Dans le sous-paragraphe suivant, nous décrivons cette méthode et l'appliquons sur un exemple.

### 6.1.1 Séries génératrices (Walter and Pronzato, 1993)

La méthode utilisant les séries génératrices suppose que le modèle soit sous la forme suivante (affine en la commande) :

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f_0(t, x, \theta) + \sum_{i=1}^m f_i(t, x, \theta) u_i(t) \\ y(t) &= h(t, x, \theta) \end{aligned}$$

L'état  $x(t) \in C^\infty(\mathbb{R}^n)$ , les fonctions  $f_i$  et  $h$  sont supposées être analytiques sur  $\mathbb{R}^n$ .

Cette méthode est basée sur le développement en série, par rapport au temps et aux entrées, de la fonction d'observation  $h(t, x, \theta)$  en  $t = t_0$  (cf. Fliess (1981)). Les différents coefficients de ce développement en série, notés  $s_k(\theta)$  pour  $k^1 \in \mathbb{N}$ , correspondent à l'ensemble des combinaisons possibles des dérivées de Lie successives (cf. sous-paragraphe 5.2.1) de la fonction  $h$  par rapport aux champs de vecteurs  $f_i$  pour  $i \in \{0, \dots, m\}$ , évaluées en  $t = t_0$ .

Un coefficient de cette série a la forme générale suivante :

$$s_k(\theta) = L_{f_i}^{n_i} \cdots L_{f_j}^{n_j} \cdots L_{f_l}^{n_l} h(t, x, \theta)|_{t=t_0} \text{ pour } k \in \mathbb{N}$$

où  $n_i, n_j, n_l$  représentent les ordres des dérivées de Lie associées aux fonctions  $f_i, f_j$  et  $f_l$  pour  $(i, j, l)$  appartenant à  $[1, \dots, m]^3$ .

Les différents coefficients  $s_k(\theta)$  pour  $k \in \mathbb{N}$  forment des fonctions qui ont pour seules inconnues les coordonnées  $\theta_i$  du vecteur de paramètres  $\theta$ . En posant  $s_k(\theta) = c_k$ , avec  $c_k$  des constantes arbitraires fixées, un sous-ensemble fini de ces coefficients forme ainsi un système d'équations.

L'identifiabilité structurelle de  $M(\cdot)$  peut alors être testée en calculant le nombre de solutions d'un tel système. Lorsque ces solutions existent, chaque paramètre  $\theta_i$  s'exprime en fonction des constantes  $c_k$ . Si le système est non-linéaire, nous pouvons montrer l'existence d'une solution locale lorsque le déterminant de la matrice jacobienne associée à ce système est non nul (théorème d'inversion locale). Ce résultat implique l'*identifiabilité structurelle locale* du modèle. Le calcul explicite d'une solution unique entraîne l'*identifiabilité structurelle globale*.

Il faut remarquer qu'on ne peut savoir a priori quels coefficients retenir dans le système d'équations parmi l'infinité de coefficients possibles, ni jusqu'à quel ordre effectuer le calcul des dérivées de Lie itérées (Walter and Pronzato, 1993).

L'exemple suivant nous permet d'illustrer la démonstration de l'identifiabilité structurelle d'un modèle.

---

<sup>1</sup>le paramètre  $k$  est utilisé pour numéroter les coefficients et n'est pas associé à un rang précis dans le calcul.

**Exemple (issu de Walter and Pronzato (1993)).** Considérons la structure de modèle  $M(\theta)$  définie par :

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \begin{pmatrix} -\left(\theta_1 + \frac{\theta_2}{\theta_3 + x_1(t)}\right) x_1(t) + \theta_4 x_2(t) \\ \theta_1 x_1(t) - \theta_4 x_2(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} u(t) & x(0) = 0 \\ y(t) &= h(t, x, \theta) = x_1(t) \end{aligned}$$

Ce modèle peut donc se réécrire sous la forme :

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f_0(t, x, \theta) + f_1(t, x, \theta) u(t) \\ y(t) &= h(t, x, \theta) = x_1(t) \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned} f_0(t, x, \theta) &= \begin{pmatrix} -\left(\theta_1 + \frac{\theta_2}{\theta_3 + x_1}\right) x_1 + \theta_4 x_2 \\ \theta_1 x_1 - \theta_4 x_2 \end{pmatrix} \\ f_1(t, x, \theta) &= \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

La dérivée de Lie de  $h$  par rapport aux champs de vecteur  $f_0$  et  $f_1$  est donnée par :

$$\begin{aligned} L_{f_0} h &= \begin{pmatrix} -\left(\theta_1 + \frac{\theta_2}{\theta_3 + x_1}\right) x_1 + \theta_4 x_2 \\ \theta_1 x_1 - \theta_4 x_2 \end{pmatrix} \frac{\partial h}{\partial x_1} + (\theta_1 x_1 - \theta_4 x_2) \frac{\partial h}{\partial x_1} \\ &= \begin{pmatrix} -\left(\theta_1 + \frac{\theta_2}{\theta_3 + x_1}\right) x_1 + \theta_4 x_2 \\ \theta_1 x_1 - \theta_4 x_2 \end{pmatrix} \times 1 + (\theta_1 x_1 - \theta_4 x_2) \times 0 \end{aligned}$$

$$\text{et } L_{f_1} h = 1 \times \frac{\partial h}{\partial x_1} = 1$$

Ainsi,

$$\begin{aligned} L_{f_0} h|_{t=0} &= 0 \\ L_{f_1} h|_{t=0} &= 1 \end{aligned}$$

Nous pouvons remarquer que ces deux premiers coefficients ne dépendent pas des paramètres et ne peuvent donc pas être utilisés pour l'étude de l'identifiabilité structurelle de ce modèle.



Les coefficients

$$\begin{aligned}
 s_1(\theta) &= L_{f_1} L_{f_0} h|_{t=0} = -\left(\theta_1 + \frac{\theta_2}{\theta_3}\right) \\
 s_2(\theta) &= L_{f_1} L_{f_1} L_{f_0} h|_{t=0} = 2\frac{\theta_2}{\theta_3^2} \\
 s_3(\theta) &= L_{f_1} L_{f_1} L_{f_1} L_{f_0} h|_{t=0} = -6\frac{\theta_2}{\theta_3^3} \\
 s_4(\theta) &= L_{f_1} L_{f_0} L_{f_0} h|_{t=0} = \theta_1\theta_4 + \left(\theta_1 + \frac{\theta_2}{\theta_3}\right)^2
 \end{aligned}$$

forment un système de quatre équations à quatre inconnues, en posant  $s_i(\theta) = c_i$  pour  $i = \{1, \dots, 4\}$  où les  $c_i$  sont des constantes arbitraires. Le système précédent ayant une unique solution, on peut conclure que le modèle est structurellement globalement identifiable.

Il y a une infinité de ces coefficients possible, or on ne peut pas savoir *a priori* quels coefficients retenir pour avoir un système d'équation ayant autant d'équations indépendantes que de paramètres. L'utilisation d'outils de calcul formel s'avère donc nécessaire pour utiliser cette méthode. Une toolbox implémentant cette méthode est disponible sous (Matlab R2007b, 2007) pour l'étude de l'identifiabilité structurelle : *GenSSI toolbox*, (Chis et al., 2011). Elle est basée sur une méthodologie de calcul particulière, utilisant des « tableaux d'identifiabilité » afin d'orienter l'ordre du calcul des différents coefficients de la série. Cette solution algorithmique permet de définir un système d'équations indépendantes et d'en calculer le nombre de solutions.

### 6.1.2 Identifiabilité structurelle du modèle (4.14)

Le modèle développé (4.14) a pour équations :

$$\begin{pmatrix} \dot{G}(t) \\ \dot{X}_2(t) \\ \dot{X}_1(t) \\ \dot{D}_2(t) \\ \dot{D}_1(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_i X_2(t)) G(t) + k_{g0} + k_{gr} D_2(t) \\ -\omega_{i_2} (X_2(t) - X_1(t)) \\ -\omega_{i_1} X_1(t) \\ -\omega_{r_2} (D_2(t) - D_1(t)) \\ -\omega_{r_1} D_1(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \omega_{i_1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \times U_i(t) + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \omega_{r_1} \end{pmatrix} \times U_r(t)$$

$$y(t) = G(t)$$

Il est affine en la commande et il peut donc se réécrire sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) &= f_0(t, x, \theta) + f_1(t, x, \theta) U_i(t) + f_2(t, x, \theta) U_r(t) \text{ avec } x(t_0) = x_0 \\ y(t) &= h(t, x, \theta) \end{cases}$$

où

$$\begin{aligned} x(t) &= (G(t), X_2(t), X_1(t), D_2(t), D_1(t))^T \\ x(t_0) &= (G(t_0), U(t_0), U(t_0), 0, 0)^T \quad (\text{le système est supposé être à} \\ &\quad \text{l'équilibre avec entrée repas nulle en } t_0) \\ \theta &= (P_1, P_2, S_i, k_{g0}, k_{gr}, \omega_{i_1}, \omega_{i_2}, \omega_{r_1}, \omega_{r_2})^T \end{aligned}$$

avec

$$f_0(t, x, \theta) = \begin{pmatrix} -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_i X_2(t)) G(t) + k_{g0} + k_{gr} D_2(t) \\ -\omega_{i_2} (X_2(t) - X_1(t)) \\ -\omega_{i_1} X_1(t) \\ -\omega_{r_2} (D_2(t) - D_1(t)) \\ -\omega_{r_1} D_1(t) \end{pmatrix};$$

$$f_1(t, x, \theta) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \omega_{i_1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}; \quad f_2(t, x, \theta) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \omega_{r_1} \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad h(t, x, \theta) = G(t)$$

Le calcul des premiers coefficients de la série génératrice donne :

$$\begin{aligned} L_{f_0} h|_{t=t_0} &= -P_1 - P_2 \exp(S_i U(t_0)) G(t_0) + k_{g0} \\ L_{f_0}^2 h|_{t=t_0} &= (-P_1 - P_2 \exp(S_i U(t_0)) G(t_0) + k_{g0}) (-P_1 - P_2 \exp(S_i U(t_0))) \\ L_{f_0}^3 h|_{t=t_0} &= (-P_1 - P_2 \exp(S_i U(t_0)) G(t_0)) \times (-P_1 - P_2 \exp(S_i U(t_0)))^2 \\ &\quad + \omega_{i_1} \omega_{i_2} P_2 S_i \exp(S_i U(t_0)) G(t_0) U(t_0) \\ L_{f_1} L_{f_0}^2 h|_{t=t_0} &= -\omega_{i_1} \omega_{i_2} \exp(S_i U(t_0)) G(t_0) - S_i \omega_{i_1} \omega_{i_2} G(t_0) P_2 \exp(S_i U(t_0)) \\ L_{f_2} L_{f_0}^2 h|_{t=t_0} &= k_{gr} \omega_{r_1} \omega_{r_2} \end{aligned}$$

On peut noter qu'un certain nombre des coefficients de cette série sont nuls :  $L_{f_1} h = L_{f_2} h = L_{f_1} L_{f_0} h = L_{f_2} L_{f_0} h = L_{f_2}^2 L_{f_0}^2 h = L_{f_1}^2 L_{f_0}^2 h = 0$ .

Nous avons utilisé la toolbox *GenSSI* pour déterminer l'identifiabilité structurelle de notre modèle. Le détail des résultats obtenus est présenté dans l'[Annexe C](#). Le sous-ensemble de

coefficients formant un système d'équations inversible déterminé est le suivant :

$$\begin{cases} s_1(\theta) = L_{f_0} h|_{t=t_0} \\ s_2(\theta) = L_{f_0}^2 h|_{t=t_0} \\ s_3(\theta) = L_{f_0}^3 h|_{t=t_0} \\ s_4(\theta) = L_{f_2} L_{f_0}^2 h|_{t=t_0} \\ s_5(\theta) = L_{f_0}^4 h|_{t=t_0} \\ s_6(\theta) = L_{f_0}^5 h|_{t=t_0} \\ s_7(\theta) = L_{f_0} L_{f_1} L_{f_0}^3 h|_{t=t_0} \\ s_8(\theta) = L_{f_2} L_{f_0}^3 h|_{t=t_0} \\ s_9(\theta) = L_{f_2} L_{f_0}^4 h|_{t=t_0} \end{cases} \quad (6.1)$$

Le résultat obtenu indique que le système est inversible et possède quatre solutions possibles. Nous pouvons ainsi conclure que le modèle proposé est structurellement localement identifiable.

## 6.2 Identifiabilité pratique

Dans le [paragraphe 6.1](#), nous avons montré que le modèle proposé est structurellement localement identifiable. Cependant, ce résultat est obtenu dans un cadre idéalisé où les conditions expérimentales ne sont pas prises en compte. D'autres concepts d'identifiabilité ont été définis, nous référons le lecteur intéressé aux travaux de [Dobre \(2010\)](#) pour avoir une liste détaillée des différents concepts existants. Dans ce paragraphe nous nous intéresserons au concept d'identifiabilité pratique. Elle permet de mesurer l'influence des conditions expérimentales sur l'estimation paramétrique. Il est important de souligner qu'un modèle non structurellement identifiable ne peut pas être pratiquement identifiable. Ainsi l'identifiabilité pratique ne concerne que les modèles structurellement identifiables (localement ou globalement). Dans ce paragraphe, nous nous placerons dans le cadre suivant :

- Le système et le modèle ont des structures identiques (pas d'erreur de caractérisation).
- Les conditions initiales, les entrées et les instants de mesure sont imposés (pseudo-conditions expérimentales).
- Un vecteur nominal de paramètres du modèle est disponible.
- Les signaux d'entrées sont considérés comme étant non bruités.
- Les signaux de sortie sont supposés bruités par le terme  $\epsilon(t)$  qui est un bruit blanc gaussien (de loi  $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$ ).

La sortie du modèle considéré s'écrit donc comme :

$$y(t) = h(t, x, u, \theta) + \epsilon(t)$$

Les méthodes présentées dans la littérature pour étudier l'identifiabilité pratique (Jacquez and Greif, 1985; Munack and Posten, 1989; Dochain and Vanrolleghem, 2008; Dobre, 2010; Miao et al., 2011) s'intéressent à l'effet d'une petite variation du vecteur nominal de paramètres du modèle sur l'adéquation entre le modèle et le système. Elles se basent sur le lien entre l'estimateur des moindres carrés et la matrice d'information de Fisher par le biais de l'inégalité de Cramer-Rao (Saporta, 1990; Walter and Pronzato, 1994; Ljung, 1999).

Dans la suite, nous présentons une autre méthodologie liée à la théorie de l'information, en considérant la dissimilarité (sous la forme de la divergence de Kullback-Leibler) entre les lois de probabilité associées à la sortie pour des jeux de paramètres proches (Kullback, 1968; Kullback and Leibler, 1951). Nous en déduisons une [propriété 6.1](#) permettant d'assurer l'identifiabilité pratique d'un modèle.

Nous introduisons les notations suivantes afin de simplifier l'écriture des calculs par la suite :

$$\begin{aligned} y(t) &: y_t \\ h(t, x, u, \theta) &: h_t(\theta) \\ \epsilon(t) &: \epsilon_t \end{aligned}$$

La sortie  $y_t$  est une variable aléatoire. Le problème de l'identifiabilité pratique revient à mesurer la dissimilarité entre la loi de probabilité de la variable aléatoire  $y_t$  sachant  $\theta_0$  (un vecteur nominal de paramètres) et la loi de probabilité de la variable aléatoire  $y_t$  sachant  $\theta_0 + \delta\theta_0$  ( $\delta\theta_0$  étant une variation du vecteur de paramètres  $\theta_0$  assez petite, i.e. telle que  $\|\delta\theta_0\| \ll \|\theta_0\|$ ).

La mesure de la dissimilarité entre ces deux lois de probabilité est réalisée en utilisant la divergence de Kullback-Leibler ( $D_{KL}$ ) (Kullback and Leibler, 1951; Kullback, 1968; Ljung, 1999) dont la définition est :

$$D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0)) = \int_{\mathbb{R}} [\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0) - \rho(y_t|\theta_0)] \log\left(\frac{\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0)}{\rho(y_t|\theta_0)}\right) dy_t \quad (6.2)$$

où  $\rho$  est la fonction de densité de  $y_t$ . Dans notre cas  $\rho(y_t|\theta_0)$  est la densité de la loi  $\mathcal{N}(h_t(\theta_0), \sigma^2)$  car  $\epsilon_t$  est un processus Gaussien et  $h_t(\theta_0)$  est un processus déterministe.

La divergence de Kullback-Leibler vérifie les points suivants (Kullback and Leibler, 1951) :

- $D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0)) \geq 0$
- $D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0)) = 0 \iff \rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0) = \rho(y_t|\theta_0)$   
C'est-à-dire si et seulement si la loi de  $y_t$  sachant  $\theta_0$  et celle sachant  $\theta_0 + \delta\theta_0$  sont les mêmes.

Ainsi, plus  $D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0))$  est élevée, plus les densités de probabilités  $\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0)$  et  $\rho(y_t|\theta_0)$  seront « éloignées » l'une de l'autre.

En utilisant la divergence de Kullback-Leibler, nous obtenons la propriété suivante :

**Propriété 6.1.** *Si pour une petite variation  $\delta\theta_0$  du vecteur de paramètre  $\theta_0$  (i.e. telle que  $\|\delta\theta_0\| = o(\|\theta_0\|)$ ) on a :*

$$\frac{1}{\sigma^2} \delta\theta_0^T \frac{\partial h_t(\theta_0)}{\partial \theta} \frac{\partial h_t(\theta_0)^T}{\partial \theta} \delta\theta_0 > \|\delta\theta_0\|$$

alors le modèle est pratiquement identifiable.

*Preuve.* La preuve de ce résultat provient du lien entre la divergence de Kullback-Leibler et la quantité d'information de Fisher (Kullback, 1968). Pour montrer ce lien, nous allons utiliser un développement de Taylor à l'ordre 1 de  $\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0)$ ,  $\delta\theta_0$  étant proche de 0. Ainsi

$$\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0) = \rho(y_t|\theta_0) + \delta\theta_0^T \frac{\partial \rho}{\partial \theta}(y_t|\theta_0) + o(\|\delta\theta_0\|)$$

où  $\frac{\partial \rho}{\partial \theta}(y_t|\theta_0)$  correspond au vecteur gradient de  $\rho(y_t|\theta_0)$  par rapport aux coordonnées du vecteur de paramètres  $\theta$ . On a alors :

$$\begin{aligned} D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0)) &= \int_{\mathbb{R}} [\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0) - \rho(y_t|\theta_0)] \log \left( \frac{\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0)}{\rho(y_t|\theta_0)} \right) dy_t \\ &= \int_{\mathbb{R}} \left[ \delta\theta_0^T \frac{\partial \rho}{\partial \theta}(y_t|\theta_0) + o(\|\delta\theta_0\|) \right] \log \left( 1 + \frac{\delta\theta_0^T \frac{\partial \rho}{\partial \theta}(y_t|\theta_0) + o(\|\delta\theta_0\|)}{\rho(y_t|\theta_0)} \right) dy_t \\ &\approx \int_{\mathbb{R}} \left[ \delta\theta_0^T \frac{\partial \rho}{\partial \theta}(y_t|\theta_0) + o(\|\delta\theta_0\|) \right] \frac{\delta\theta_0^T \frac{\partial \rho}{\partial \theta}(y_t|\theta_0) + o(\|\delta\theta_0\|)}{\rho(y_t|\theta_0)} dy_t \\ &\approx \int_{\mathbb{R}} \delta\theta_0^T \frac{1}{\rho(y_t|\theta_0)} \frac{\partial \rho}{\partial \theta}(y_t|\theta_0) \frac{\partial \rho^T}{\partial \theta}(y_t|\theta_0) \delta\theta_0 dy_t + o(\|\delta\theta_0\|) \end{aligned}$$

Ainsi :

$$D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0)) \approx \delta\theta_0^T I_F \delta\theta_0 + o(\|\delta\theta_0\|) \quad (6.3)$$

où

$$I_F = \int_{\mathbb{R}} \frac{1}{\rho(y_t|\theta_0)} \frac{\partial \rho}{\partial \theta}(y_t|\theta_0) \frac{\partial \rho^T}{\partial \theta}(y_t|\theta_0) dy_t$$

$I_F$  est la quantité d'information de Fisher (Saporta, 1990). Elle correspond à la quantité d'information apportée par les données sur le paramètre  $\theta_0$ .

Dans notre cas, la loi  $\rho(y_t|\theta_0)$  est connue et correspond à la loi  $\mathcal{N}(h_t(\theta_0), \sigma^2)$ . Dans ce cadre, la quantité d'information de Fisher prend la forme suivante (Kullback, 1968; Ljung, 1999) :

$$I_F = \frac{1}{\sigma^2} \frac{\partial h_t(\theta_0)}{\partial \theta} \frac{\partial h_t(\theta_0)^T}{\partial \theta} \quad (6.4)$$

On déduit donc que :

$$D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0)) \approx \frac{1}{\sigma^2} \delta\theta_0^T \frac{\partial h_t(\theta_0)}{\partial \theta} \frac{\partial h_t(\theta_0)^T}{\partial \theta} \delta\theta_0 + o(\|\delta\theta_0\|) \quad (6.5)$$

Pour qu'un modèle soit pratiquement identifiable, il faut et il suffit que :

$$D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0)) \neq 0$$

Ce qui est le cas si :

$$\frac{1}{\sigma^2} \delta\theta_0^T \frac{\partial h_t(\theta_0)}{\partial \theta} \frac{\partial h_t(\theta_0)^T}{\partial \theta} \delta\theta_0 > \|\delta\theta_0\|$$

□

Dans la littérature, les critères proposés pour étudier l'identifiabilité pratique d'un modèle sont (Jacquez and Greif, 1985; Munack and Posten, 1989; Dochain and Vanrolleghem, 2008; Dobre, 2010; Miao et al., 2011) :

1. Le déterminant de la matrice d'information de Fisher (6.4) : si le déterminant est nul, alors le modèle n'est pas pratiquement identifiable. Le modèle sera d'autant plus identifiable si la valeur de ce déterminant est grande (Munack and Posten, 1989; Dobre et al., 2008).
2. La valeur propre minimale de la matrice d'information de Fisher : si cette valeur propre est égale à zéro, alors le modèle n'est pas pratiquement identifiable (Munack and Posten, 1989).
3. Le conditionnement de cette matrice (rapport entre la valeur propre maximum et la valeur propre minimum) : le modèle est d'autant moins pratiquement identifiable que cette valeur est élevée (matrice mal conditionnée) (Dobre et al., 2008).

On peut faire le lien entre ces critères et la [propriété 6.1](#). En effet, si le déterminant de la matrice d'information de Fisher ou la valeur propre minimum sont proches de zéro, la divergence de Kullback-Leibler devient nulle.

Il est à noter que l'identifiabilité pratique repose sur les mêmes bases que les techniques de planification expérimentale (Munack and Posten, 1989; Walter and Pronzato, 1994; Dobre, 2010; Dobre et al., 2008). Un critère permettant de déterminer le « meilleur » plan d'expérience (choix entrées et instants de mesure) à appliquer est par exemple le critère de  $D$ -optimalité. Il conduit à déterminer l'expérience qui maximise le déterminant de la matrice de Fisher.

L'exemple suivant nous permet d'illustrer l'application de la [propriété 6.1](#) proposée et des critères issus de la littérature.

### 6.2.1 Application de la méthodologie à un exemple de la littérature

**Description du modèle et équations de sensibilité associées.** Considérons le modèle suivant issu de [Walter and Pronzato \(1993\)](#) :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= -(p_1 + p_2)x_1(t) + p_3x_2(t) + u(t) & x_1(0) &= 0 \\ \dot{x}_2(t) &= p_1x_1(t) - p_3x_2(t) & x_2(0) &= 0 \\ y(t) &= h_t(\theta) = x_2(t) \end{aligned} \tag{6.6}$$

Le vecteur de paramètres est donc  $\theta = (p_1, p_2, p_3)$ . [Walter and Pronzato \(1993\)](#) ont montré que ce modèle est structurellement localement identifiable (le paramètre  $p_1$  est s.g.i., les paramètres  $p_2$  et  $p_3$  sont seulement s.l.i).

Afin de déterminer la divergence de Kullback-Leibler, il est nécessaire de calculer les équations de sensibilité, c'est-à-dire le vecteur gradient  $\frac{\partial h_t(\theta)}{\partial \theta}$ . Nous nous plaçons dans le cadre où la forme explicite de la fonction  $x_2(t)$  est inconnue. Cependant, nous connaissons la forme explicite de  $\dot{x}_2(t)$ , ce qui nous permet, en utilisant le théorème de Schwarz, d'obtenir la relation suivante :

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \frac{d}{dt} x_2(t) = \frac{d}{dt} \frac{\partial}{\partial \theta} x_2(t)$$

Les dérivées temporelles des équations de sensibilité forment ainsi le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} \frac{\partial x_2(t)}{\partial p_1} = x_1(t) + p_1 \frac{\partial x_1(t)}{\partial p_1} - p_3 \frac{\partial x_2(t)}{\partial p_1} \\ \frac{d}{dt} \frac{\partial x_2(t)}{\partial p_2} = p_1 \frac{\partial x_1(t)}{\partial p_2} - p_3 \frac{\partial x_2(t)}{\partial p_2} \\ \frac{d}{dt} \frac{\partial x_2(t)}{\partial p_3} = p_1 \frac{\partial x_1(t)}{\partial p_3} - x_2(t) - p_3 \frac{\partial x_2(t)}{\partial p_3} \\ \frac{d}{dt} \frac{\partial x_1(t)}{\partial p_1} = -x_1(t) - (p_1 + p_2) \frac{\partial x_1(t)}{\partial p_1} + p_3 \frac{\partial x_2(t)}{\partial p_1} \\ \frac{d}{dt} \frac{\partial x_1(t)}{\partial p_2} = -x_1(t) - (p_1 + p_2) \frac{\partial x_1(t)}{\partial p_2} + p_3 \frac{\partial x_2(t)}{\partial p_2} \\ \frac{d}{dt} \frac{\partial x_1(t)}{\partial p_3} = -(p_1 + p_2) \frac{\partial x_1(t)}{\partial p_3} + x_2(t) + p_3 \frac{\partial x_2(t)}{\partial p_3} \end{array} \right. \quad (6.7)$$

La divergence de Kullback-Leibler (6.5) est calculée en résolvant, par l'intermédiaire d'un schéma numérique, le système composé des équations (6.7) et (6.6) pour un jeu de paramètres donnés et des conditions d'expérimentations fixées. Nous allons ci-dessous détailler les conditions d'expérimentations utilisées puis interpréter les résultats obtenus.

**Méthodes et résultats.** Le système a été implémenté sous Matlab R2010b (2010) et les résultats sont obtenus à partir de l'expérience suivante :

- L'échelle temporelle est la minute et la durée d'expérimentation est égale à 720 min (12h00)
- L'entrée  $u(t)$  appliquée correspond à des créneaux d'une durée de 1 min et de valeurs :  $u(60) = 5$ ,  $u(180) = 10$ ,  $u(360) = 5$ ,  $u(600) = 10$ .
- Les valeurs des paramètres choisies sont :  $p_1 = 2$ ,  $p_2 = 0.5$ ,  $p_3 = 1$ .
- Le système est à l'équilibre au début de l'expérience  $u(0) = x_1(0) = x_2(0) = 0$

La Figure 6.1 représente les entrées appliquées au système puis la sortie  $x_2$  sans bruit et avec ajout d'un bruit blanc de loi  $\mathcal{N}(0, 0.25)$ .

On génère 10000 échantillons du vecteur  $\delta\theta_0$  correspondant à une variation de  $\theta_0$  de plus ou moins 1%. La moyenne ( $\pm$  écart-type) de la divergence de Kullback-Leibler, calculée à partir de la totalité des données simulées (720 min), est de 0,26 ( $\pm 0,32$ ) et la moyenne de  $\|\delta\theta_0\|_1 = 0,017$  ( $\pm 0,007$ ). En utilisant la propriété 6.1 nous pouvons déduire que les paramètres de ce modèle sont pratiquement identifiables pour l'expérience effectuée. Le déterminant de la matrice d'information de Fisher est égal à  $7,89 \times 10^6$  et cette matrice a pour valeur propre minimum 7,50. Ces valeurs étant toutes les deux strictement différentes de zéro, on



aboutit à la même conclusion quant à l'identifiabilité pratique de ce modèle. Par contre, le conditionnement de cette matrice est égal à  $1,71 \times 10^3$ , ce qui indique que la matrice est mal conditionnée. Ce critère induit une conclusion inverse aux deux autres critères et à celui proposé dans la [propriété 6.1](#).

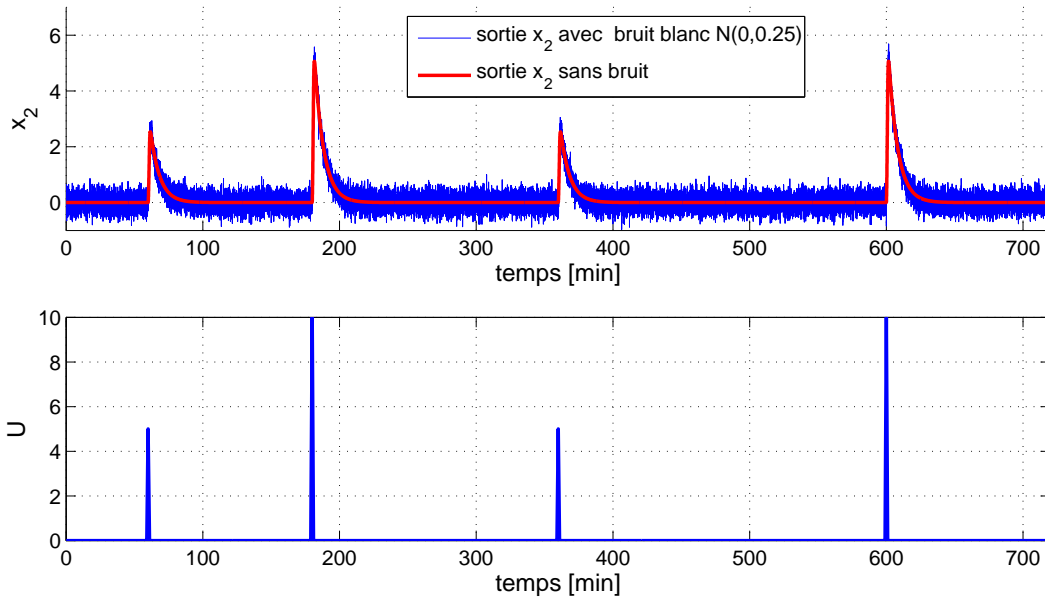


FIGURE 6.1 – Sortie du modèle  $x_2$  sans bruit et avec ajout d'un bruit blanc gaussien de loi  $\mathcal{N}(0, 0.25)$

### 6.2.2 Etude de l'identifiabilité pratique du modèle (4.14)

Dans un premier temps, nous devons déterminer le vecteur gradient  $\frac{\partial h_t(\theta)}{\partial \theta}$  de notre modèle (4.14), ce qui correspond au calcul des équations de sensibilité de ce modèle.

**Calcul des équations de sensibilité.** Dans notre modèle,  $h_t(\theta)$  correspond au taux de glucose  $G(t)$  et  $\theta$  correspond au vecteur de paramètres suivant :

$$\theta = \left( P_1, P_2, S_I, k_{g0}, \omega_{i_2}, \omega_{i_1}, \omega_{r_2}, \omega_{r_1}, k_{gr} \right)^T$$

Nous devons calculer les dérivées partielles de  $\dot{G}$  par rapport à chacun des paramètres contenus dans le vecteur de paramètres  $\theta$ . Nous obtenons le système (6.8) :

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{d}{dt} \frac{\partial G(t)}{\partial P_1} = -G(t) - P_1 \frac{\partial G(t)}{\partial P_1} - P_2 \frac{\partial G(t)}{\partial P_1} \exp(S_I X_2(t)) \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial G(t)}{\partial P_2} = -P_1 \frac{\partial G(t)}{\partial P_2} - G(t) \exp(S_I X_2(t)) - P_2 \frac{\partial G(t)}{\partial P_2} \exp(S_I X_2(t)) \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial G(t)}{\partial S_I} = -P_1 \frac{\partial G(t)}{\partial S_I} - P_2 X_2(t) G(t) \exp(S_I X_2(t)) - P_2 \frac{\partial G(t)}{\partial S_I} \exp(S_I X_2(t)) \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial k_{g0}}{\partial G(t)} = -P_1 \frac{\partial k_{g0}}{\partial G(t)} - P_2 \frac{\partial k_{g0}}{\partial G(t)} \exp(S_I X_2(t)) + 1 \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial k_{gr}}{\partial G(t)} = -P_1 \frac{\partial k_{gr}}{\partial G(t)} - P_2 \frac{\partial k_{gr}}{\partial G(t)} \exp(S_I X_2(t)) + D_2(t) \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial \omega_{i_2}}{\partial G(t)} = -P_1 \frac{\partial \omega_{i_2}}{\partial G(t)} - P_2 \frac{\partial \omega_{i_2}}{\partial G(t)} \exp(S_I X_2(t)) - P_2 S_I G(t) \exp(S_I X_2(t)) \frac{\partial X_2(t)}{\partial \omega_{i_2}} \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial \omega_{i_1}}{\partial G(t)} = -P_1 \frac{\partial \omega_{i_1}}{\partial G(t)} - P_2 \frac{\partial \omega_{i_1}}{\partial G(t)} \exp(S_I X_2(t)) - P_2 S_I G(t) \exp(S_I X_2(t)) \frac{\partial X_2(t)}{\partial \omega_{i_1}} \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial \omega_{r_2}}{\partial G(t)} = -P_1 \frac{\partial \omega_{r_2}}{\partial G(t)} - P_2 \frac{\partial \omega_{r_2}}{\partial G(t)} \exp(S_I X_2(t)) + k_{gr} \frac{\partial D_2(t)}{\partial \omega_{r_2}} \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial \omega_{r_1}}{\partial G(t)} = -P_1 \frac{\partial \omega_{r_1}}{\partial G(t)} - P_2 \frac{\partial \omega_{r_1}}{\partial G(t)} \exp(S_I X_2(t)) + k_{gr} \frac{\partial D_2(t)}{\partial \omega_{r_1}} \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial X_2(t)}{\partial X_2(t)} = -\omega_{i_2} \frac{\partial X_2(t)}{\partial X_2(t)} - X_2(t) + X_1(t) \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial X_2(t)}{\partial X_1(t)} = -\omega_{i_2} \frac{\partial X_2(t)}{\partial X_1(t)} + \omega_{i_2} \frac{\partial X_1(t)}{\partial X_1(t)} \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial X_1(t)}{\partial X_1(t)} = -\omega_{i_1} \frac{\partial X_1(t)}{\partial X_1(t)} - X_1(t) + U_i(t) \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial D_2(t)}{\partial D_2(t)} = -\omega_{r_2} \frac{\partial D_2(t)}{\partial D_2(t)} - D_2(t) + D_1(t) \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial D_2(t)}{\partial D_1(t)} = -\omega_{r_2} \frac{\partial D_2(t)}{\partial D_1(t)} + \omega_{r_2} \frac{\partial D_1(t)}{\partial D_1(t)} \\
 \frac{d}{dt} \frac{\partial D_1(t)}{\partial D_1(t)} = -\omega_{r_1} \frac{\partial D_1(t)}{\partial D_1(t)} - D_1(t) + U_r(t)
 \end{array} \right. \quad (6.8)$$

Le code développé sous [Matlab R2010b \(2010\)](#) pour résoudre le système d'équation différentiel composé des systèmes (4.14) et (6.8) est présenté en [Annexe D](#).

**Calcul de la divergence de Kullback-Leibler sur un scénario.** La détermination des équations de sensibilité est faite en utilisant le code présenté en [Annexe D](#) pour le scénario suivant (choix de scénario observable en pratique) :

- Le système est à l'équilibre au départ.
- Le temps de simulation est de 24h00 et l'échantillonnage est de 1 min.
- Les entrées considérées sont les entrées insuline et repas, elles sont sous la forme de créneaux d'une durée de 1 min :
  - insuline basale : 0.03 U/min et bolus = [5 11 7] U/min à respectivement [7h 12h 19h].

- glucides ingérés : [80 120 100] g/min à respectivement [7h 12h 19h].
- La sortie correspond au glucose mesuré

La Figure 6.2 représente la sortie glucose  $G$  simulée issue du modèle (4.14) sans bruit (en rouge) et avec ajout d'un bruit blanc suivant une loi  $\mathcal{N}(0, 0.1)$  (en bleu), les états  $X_2$  et  $D_2$  et les entrées  $U_i$  et  $U_r$  appliquées.

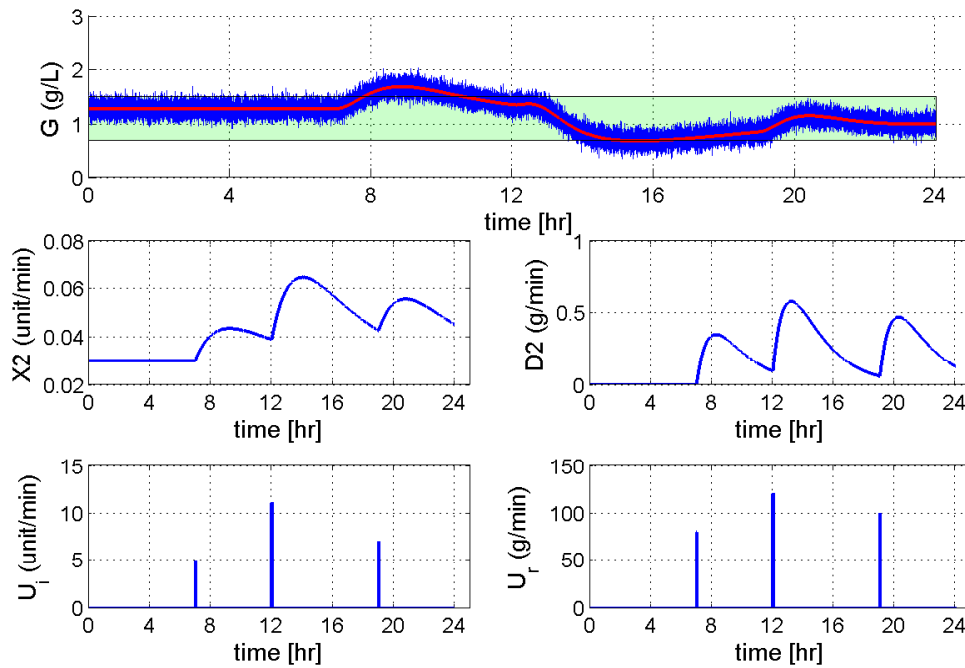


FIGURE 6.2 – Représentation du modèle (4.14) et des entrées insuline et repas appliquées

Le vecteur de paramètres choisi  $\theta_0$  est :

$$\theta_0 = \begin{pmatrix} P_1 \\ P_2 \\ S_I \\ k_{g0} \\ \omega_{i2} \\ \omega_{i1} \\ \omega_{r2} \\ \omega_{r1} \\ k_{gr} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 3e-03 \\ 8e-04 \\ 60 \\ 1e-02 \\ 9e-03 \\ 6e-03 \\ 2e-02 \\ 8e-03 \\ 4e-02 \end{pmatrix}$$

Pour déterminer la divergence de Kullback-Leibler moyenne observée, on génère 1000 tirages aléatoires d'un vecteur  $\delta\theta_0$  dont les coordonnées correspondent à une variation de  $\theta_0$  de plus ou moins 1%. Le tableau ci-dessous expose quelques-uns des tirages du vecteur  $\delta\theta_0$  effectués :

$$\delta\theta_0 = \begin{pmatrix} 7e - 06 \\ 6,93e - 06 \\ -0,51 \\ 4,62e - 06 \\ 4,42e - 05 \\ -7,42e - 05 \\ -3,97e - 05 \\ -1,59e - 04 \\ -3,16e - 04 \end{pmatrix} \text{ ou } \begin{pmatrix} 1,64e - 05 \\ -5,36e - 06 \\ 0,25 \\ 8,87e - 05 \\ 5,71e - 05 \\ -1,30e - 05 \\ 3,76e - 05 \\ 8,27e - 05 \\ -4,05e - 04 \end{pmatrix} \text{ ou } \begin{pmatrix} 6,37e - 06 \\ -0,28 \\ -2,05e - 05 \\ -5,38e - 06 \\ -8,57e - 06 \\ 3,44e - 05 \\ 6,96e - 05 \\ -7,32e - 05 \\ 1,82e - 4 \end{pmatrix} \text{ ou } \begin{pmatrix} 1,11e - 06 \\ 0,27 \\ -8,23e - 07 \\ -8,95e - 05 \\ 5,23e - 05 \\ -3,9e - 05 \\ 4,56e - 05 \\ -1,23e - 04 \\ -3,33e - 04 \end{pmatrix} \dots$$

L'estimation de la moyenne de la divergence de Kullback-Leibler, calculée à partir de la totalité des données simulées (1440 min), est ainsi égale à :

$$D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0)) = 1,91e + 10$$

avec un minimum égal à  $1,46e + 06$  et un maximum égal à  $9,37e + 10$ .

La moyenne des normes de  $\|\delta\theta_0\|$  est de 0,30, avec un minimum égal à  $7,42e - 04$  et un maximum égal à 0,60. Nous avons donc :

$$D_{KL}(\rho(y_t|\theta_0 + \delta\theta_0), \rho(y_t|\theta_0)) \gg \|\delta\theta_0\|$$

Dans le cadre de notre expérience, la [propriété 6.1](#) indique que le modèle développé est pratiquement identifiable.

Nous présentons dans le [Tableau 6.1](#) l'évolution de la valeur du déterminant de la matrice en fonction du temps. Entre 0 et 419 min, le système est à l'équilibre et aucune entrée n'est appliquée, la valeur du déterminant est alors nulle. Ensuite, à 420 min (7 h), des entrées insuline et repas sont appliquées et la valeur du déterminant commence à augmenter à partir de ce moment.

Plage temporelle	[0-400] min	[0-500] min	[0-600] min	[0-800] min
Valeur déterminant	0	4,26e-06	3,33e17	6,13e40

TABLEAU 6.1 – Évolution de la valeur du déterminant de la matrice de Fisher issue du modèle (4.14) en fonction du temps.

Ainsi, nous pouvons déduire, à partir de la valeur prise par le déterminant, qu'une expérience de ce type appliquée au patient permet l'identification des paramètres du modèle (critère de  $D$ -optimalité).

## 6.3 Analyse de sensibilité (Hamby, 1994; Saltelli et al., 2004)

Dans les paragraphes précédents, nous avons étudié l'identifiabilité pratique et structurelle du modèle paramétrique proposé. Dans ce paragraphe, nous nous intéressons à l'analyse de sensibilité, c'est à dire à la caractérisation des paramètres ayant le plus d'« influence » sur la sortie du modèle. L'analyse de sensibilité permet notamment de :

1. définir les paramètres qui ont le plus d'influence sur la variation de la sortie du modèle.
2. déterminer les paramètres « non » significatifs.

De nombreuses méthodes pour l'analyse de sensibilité d'un modèle existent, le lecteur intéressé peut se référer à l'état de l'art de Hamby (1994) ou le livre de Saltelli et al. (2004). Nous allons présenter les résultats de l'analyse de sensibilité locale de notre modèle (4.14) avec :

- La « méthode directe » : elle consiste en l'étude des dérivées de la sortie par rapport aux paramètres pour une expérience particulière (Hamby, 1994).
- Une mesure de sensibilité « un paramètre à la fois » : elle consiste en l'étude du pourcentage de variation de la sortie lorsqu'on fait varier un paramètre entre une valeur maximale et une valeur minimale.

Les paramètres du modèle (4.14) dont nous allons étudier les influences respectives sur la sortie  $G(\theta, t)$  sont les suivants :  $k_{g_0}$ ,  $k_{g_r}$ ,  $S_I$ ,  $P_2$ ,  $P_1$ .

### 6.3.1 Application de la méthode directe

Cette méthode permet de caractériser l'influence de la modification de la valeur d'un paramètre à un niveau local, c'est à dire dans un voisinage d'un vecteur de paramètre  $\theta_0$ . Dans notre cas, nous avons, dans le sous-paragraphe 6.2.2, calculé le système d'équations différentielles (6.8) qui permet de déterminer  $\frac{\partial G(t, \theta)}{\partial \theta}$ . Ainsi, le *coefficient de sensibilité* suivant peut être calculé pour un paramètre  $\theta_i$  :

$$SG_{\theta_i} = \frac{\partial G}{\partial \theta_i} \left( \frac{\theta_i}{G} \right)$$

où le quotient  $\left( \frac{\theta_i}{G} \right)$  permet de normaliser ce coefficient afin d'avoir une grandeur indépendante des unités et de pouvoir comparer les différents coefficients entre eux.

La Figure 6.3 indique l'influence respective des paramètres sur la sortie. L'expérience et le choix de valeur des paramètres correspondent à celles utilisées précédemment (cf.

sous-paragraphe 6.2.2). Le paramètre  $S_I$  est le paramètre ayant le plus d'influence sur le comportement de la glycémie (plus grande plage de variations). Il est en effet censé pondérer l'action de l'insuline. Les paramètres  $P_1$  et  $P_2$  ont une influence plus faible en comparaison. Le paramètre  $P_1$  a une plage de variation réduite et on en déduit qu'il a une influence assez faible sur la sortie.

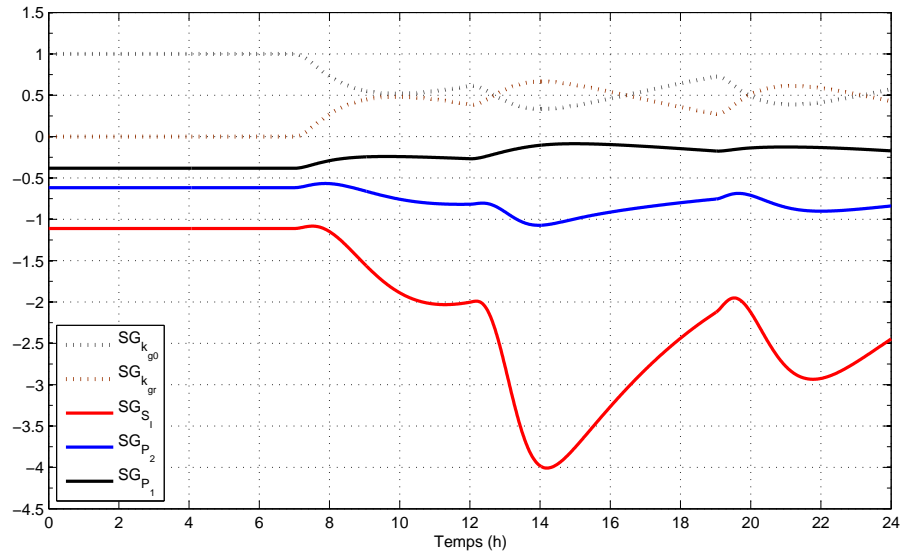


FIGURE 6.3 – Coefficients de sensibilité normalisés du modèle.

### 6.3.2 Mesure d'un indice de sensibilité

La méthode la plus simple pour une analyse de sensibilité est de faire varier un paramètre d'un certain pourcentage tout en laissant les autres constants. Un classement de sensibilité peut être obtenu par la quantification du changement sur la sortie du modèle. Cette méthode fait partie des méthodes d'analyse de sensibilité locale car elle ne concerne pas les interactions entre les paramètres et ne s'intéresse pas à la plage de variation totale du paramètre. Cet indice est nommé « indice de sensibilité », noté  $IS$ , et est donné par :

$$IS = \frac{G_{max} - G_{min}}{G_{max}}$$

où  $G_{max}$  et  $G_{min}$  représentent la glycémie maximale et minimale obtenues en faisant varier chacun des paramètres  $\theta_i$  dans un intervalle de valeurs choisies. Ce critère conduit à un classement des paramètres suivant leur ordre d'influence sur la sortie.

L'expérience et le choix de la valeur nominale des paramètres correspondent à celles utilisées

Paramètre	$\theta_0$	$G_{min}$ (g/l)	$G_{max}$ (g/l)
$P_1$	0,003		
$P_2$	0,0008		
$S_I$	60	0,6901	1,6814
$k_{g0}$	0,01		
$k_{gr}$	0,04		

Paramètre	$3\theta_0, \theta_0/3$	$G_{min}$ (g/l)	$G_{max}$ (g/l)	<b>IS</b>
$P_1$	0,009	0,5821	1,157	0,72
	0,001	0,7341	2,0426	
$P_2$	0,0024	0,24	0,7519	0,92
	0,000267	1,8361	2,9906	
$S_I$	180	3,46e-04	0,0555	1
	20	2,2433	4,4448	
$k_{g0}$	0,03	1,2318	3,8686	0,89
	0,00333	0,4248	1,069	
$k_{gr}$	0,12	1,2756	3,2079	0,87
	0,0133	0,4106	1,2895	

TABLEAU 6.2 – Indice de sensibilité  $IS$  calculé pour chacun des paramètres en considérant une plage de variation autour de la valeur de  $\theta_0$

précédemment. Le [Tableau 6.2](#) indique la valeur de l'indice de sensibilité  $IS$  calculé pour chacun des paramètres et conduit au classement suivant :

$$S_I, P_2, k_{g0}, k_{gr}, P_1$$

Le paramètre  $P_1$  est donc celui qui a le moins d'influence sur la sortie. On remarque que la plage de variation de la glycémie lorsqu'on diminue la valeur de ce paramètre est pratiquement équivalente à celle obtenue en utilisant la valeur nominale des paramètres.

L'étude de sensibilité locale de notre modèle nous a permis de classer les différents paramètres par rapport à leur influence sur la sortie. Le paramètre le plus influent est  $S_I$  et la détermination de sa valeur dans l'estimation paramétrique doit donc être faite avec soin.

## 6.4 Connaissances *a priori* sur le système

Le modèle développé (4.14) est composé de neuf paramètres et cinq variables d'état. Certaines de ces variables d'état peuvent être interprétées comme des modélisations de phénomènes cinétiques agissant dans le métabolisme glucidique :

- La variable d'état  $X_2(t)$  approxime le taux d'apparition d'insuline dans le plasma.
- La variable d'état  $D_2(t)$  approxime le taux d'apparition de glucose dans le plasma après l'ingestion d'un repas.

De nombreux auteurs (Plank et al., 2002; Guerci et al., 1999; Petersen et al., 2010; Toffolo et al., 2006; Vella et al., 2007; Dalla Man et al., 2007; Pennant et al., 2008) ont étudié ces phénomènes lors d'études cliniques. Ils ont ainsi mesuré le taux de concentration en insuline dans le sang suite à un bolus d'insuline et le taux d'apparition de glucose dans le sang suite à une injection (ou ingestion) de glucose.

Dans ce paragraphe, nous allons étudier le lien entre la variable d'état  $X_2(t)$  (resp.  $D_2(t)$ ) et le taux d'apparition de l'insuline (resp. glucose) dans le plasma afin d'en déduire une caractérisation des paramètres  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$  (resp.  $\omega_{r_1}$  et  $\omega_{r_2}$ ).

### 6.4.1 Distribution de l'insuline dans le corps

Chez un patient diabétique de type 1, l'insuline injectée par la pompe à insuline (variable  $U_i(t)$ ) correspond à de l'insuline analogue rapide (de type asparte ou lispro cf. [sous-paragraphe 2.2.2](#)). La cinétique de ce type d'insuline a été étudiée dans la littérature par notamment Heinemann et al. (1998); Home et al. (1999); Mudaliar et al. (1999); Kaku et al. (2000); Plank et al. (2002). Deux grandeurs particulières sont relevées dans ces études. La première est  $t_{max(ins)}$  qui correspond au temps que met l'insuline injectée à atteindre un pic de concentration dans le corps du patient et la deuxième est  $t_{\frac{1}{2}max(ins)}$  qui correspond au temps mis pour atteindre la moitié de cette valeur maximale. On note que les  $t_{max(ins)}$  constatés varient d'une étude à l'autre, notamment à cause de protocoles expérimentaux différents et des différentes sensibilités à l'insuline des patients. Le tableau ci-dessous est un résumé des conclusions de l'étude de Plank et al. (2002) qui s'intéresse à cette cinétique à partir de 24 patients diabétiques de type 1. Un exemple des distributions en insuline dans l'organisme relevées est présenté dans la [Figure 6.4](#).

Type d'insuline	Asparte	Lispro
Temps (en min)		
$t_{\frac{1}{2}max(ins)}$ moyen	19,6 ( $\pm 1, 7$ )	16,7 ( $\pm 1, 8$ )
$t_{max(ins)}$ moyen	43,8 ( $\pm 3, 9$ )	46,7 ( $\pm 4, 7$ )

TABLEAU 6.3 – Résultats issus de l'étude de Plank (2002). Les valeurs entre parenthèses correspondent aux écarts-types constatés.

On note que d'autres études donnent des résultats légèrement différents. Par exemple, Heinemann et al. (1998) trouvent  $t_{max(ins)} = 70 (\pm 9)$  pour une injection de 0,2 U/Kg



d'insuline asparte. Kaku et al. (2000) trouvent  $t_{max(ins)} = 30,8 (\pm 13,8)$  pour une injection de 0,025 U/kg d'insuline asparte et  $t_{max(ins)} = 39,2 (\pm 18,8)$  pour une injection de 0,05 U/kg de cette même insuline.

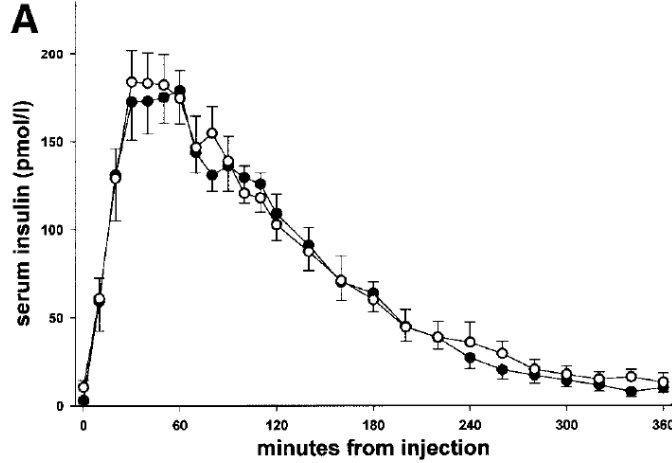


FIGURE 6.4 – Courbes représentant les distributions de l'insuline dans le corps pour les insulines asparte et lispro (Plank (2002))

A partir de ces valeurs issues de la littérature, nous allons montrer qu'il est possible d'en déduire des intervalles de valeurs pour les paramètres  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$  intervenant dans le processus de distribution  $X_2(t)$ .

Dans le cadre de notre modèle, la [remarque 6.1](#) caractérise le lien entre  $t_{max(ins)}$  et  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$ . Elle est obtenue en calculant la solution explicite de  $X_2(t)$  (les calculs sont détaillés dans l'[Annexe F](#)).

**Remarque 6.1.** Soit  $t_{max(ins)} \in \mathbb{R}^+$ , l'instant où la fonction  $X_2(t)$  est maximale. On suppose que la concentration d'insuline au début de l'expérience est nulle ( $X_1(t_0) = X_2(t_0) = 0$ ). On injecte un bolus de  $k$  unités d'insuline entre  $t_0$  et  $t_1$ , où  $t_1$  est un instant quelconque avec  $t_1 > t_0$  (i.e.  $U_i(t) = k\mathbf{1}_{t \in [t_0; t_1]}$ ). Sous ces hypothèses,

$$t_{max(ins)} = \begin{cases} \frac{1}{\omega_i} + t_0 & \text{si } \omega_{i_1} = \omega_{i_2} = \omega_i \\ \frac{1}{\omega_{i_2} - \omega_{i_1}} \log\left(\frac{\omega_{i_2}}{\omega_{i_1}}\right) + t_0 & \text{si } \omega_{i_1} \neq \omega_{i_2} \end{cases}$$

La [remarque 6.2](#) va nous permettre de déterminer les valeurs des paramètres  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$  de notre modèle pour des  $t_{\frac{1}{2}max(ins)}$  et  $t_{max(ins)}$  donnés.

**Remarque 6.2.** Soient  $t_{max(ins)} \in \mathbb{R}^+$ , l'instant où la fonction  $X_2(t)$  est maximale et  $t_{\frac{1}{2}max(ins)} \in \mathbb{R}^+$ , l'instant où la concentration en insuline atteint la moitié de cette valeur maximale ( $t_0 < t_{\frac{1}{2}max(ins)} < t_{max(ins)}$ ). On suppose que la concentration d'insuline au début de l'expérience est nulle ( $X_1(t_0) = X_2(t_0) = 0$ ). On injecte un bolus de  $k$  unités d'insuline entre  $t_0$  et un instant quelconque  $t_1 > t_0$  ( $U_i(t) = k\mathbf{1}_{t \in [t_0; t_1]}$ ). Sous ces hypothèses, le système non-linéaire d'équations suivant est alors vérifié lorsque  $\omega_{i_1} \neq \omega_{i_2}$  :

$$\begin{cases} t_{max(ins)} - t_0 - \frac{1}{\omega_{i_2} - \omega_{i_1}} \log\left(\frac{\omega_{i_2}}{\omega_{i_1}}\right) & = 0 \\ \frac{1}{2}(e^{(t_{max(ins)} - t_0)(\omega_{i_2} - \omega_{i_1})} - 1)e^{-\omega_{i_2}(t_{max(ins)} - t_{\frac{1}{2}max(ins)})} - e^{(t_{\frac{1}{2}max(ins)} - t_0)(\omega_{i_2} - \omega_{i_1})} + 1 & = 0 \end{cases} \quad (6.9)$$

Dans le cas où  $\omega_{i_1} = \omega_{i_2} = \omega_i$ , on a  $\omega_i = \frac{1}{t - t_0}$ .

*Preuve.* Lorsque  $\omega_{i_1} \neq \omega_{i_2}$ , la première équation du système correspond au [remarque 6.1](#). La seconde équation se déduit directement en considérant

$$\frac{1}{2}X_2(t) = X_2(t_{\frac{1}{2}max(ins)})$$

Lorsque  $\omega_{i_1} = \omega_{i_2}$ , la [remarque 6.1](#) donne directement le résultat.  $\square$

Le système (6.9) est un système de deux équations à deux inconnues :  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$ . Comme il est non-linéaire, ses solutions peuvent être approximées en utilisant la méthode de Newton-Raphson ([Fletcher, 2000](#)). A la vue des résultats des différentes études présentées et afin d'évaluer des plages de valeurs cohérentes pour les constantes  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$  de notre modèle, nous considérons que  $t_{\frac{1}{2}max(ins)}$  est supérieur à 5 min et réparti suivant une loi normale centrée sur 25 (min) et d'écart-type 12,5 (l'intervalle de confiance (I.C.) à 95% est donné par [5;49,5]), tandis que  $t_{max(ins)} > t_{\frac{1}{2}max(ins)}$  suit une loi normale centrée sur 50 (min) et d'écart-type 25 (I.C. à 95% est donné par [5;99]).

La [Figure 6.5](#) représente la répartition des paramètres  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$  obtenus en générant aléatoirement 10000 valeurs de  $t_{\frac{1}{2}max(ins)}$  et  $t_{max(ins)}$  suivant ces lois et en déterminant les valeurs des paramètres  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$  associées en résolvant le système (6.9). La couleur rouge est utilisée pour représenter les constantes  $t_{\frac{1}{2}max(ins)}$  et  $t_{max(ins)}$  pour lesquelles les valeurs de  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$  associées ont été estimées comme étant différentes.

Les résultats montrent que les solutions approximées de  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$  convergent vers une même valeur dans la plupart des cas ( $\mathbb{P}(\omega_{i_1} \approx \omega_{i_2}) = 93,17\%$ ). Dans notre cas, on remarque qu'une fonction  $X_2(t)$ , dépendant de deux paramètres  $\omega_{i_1}$  et  $\omega_{i_2}$ , caractérisée par des temps ( $t_{\frac{1}{2}max(ins)}, t_{max(ins)}$ ), peut être approximée à partir d'une fonction ayant un seul paramètre  $\omega_i$  et des temps caractéristiques similaires (les points rouges sont proches de points noirs sur la [Figure 6.5](#)). La [Figure 6.6](#) illustre ce résultat en utilisant deux paramètres différents  $\omega_{i_1} = 0,009$  et  $\omega_{i_2} = 0,003$  dans le processus de distribution de l'insuline et en utilisant

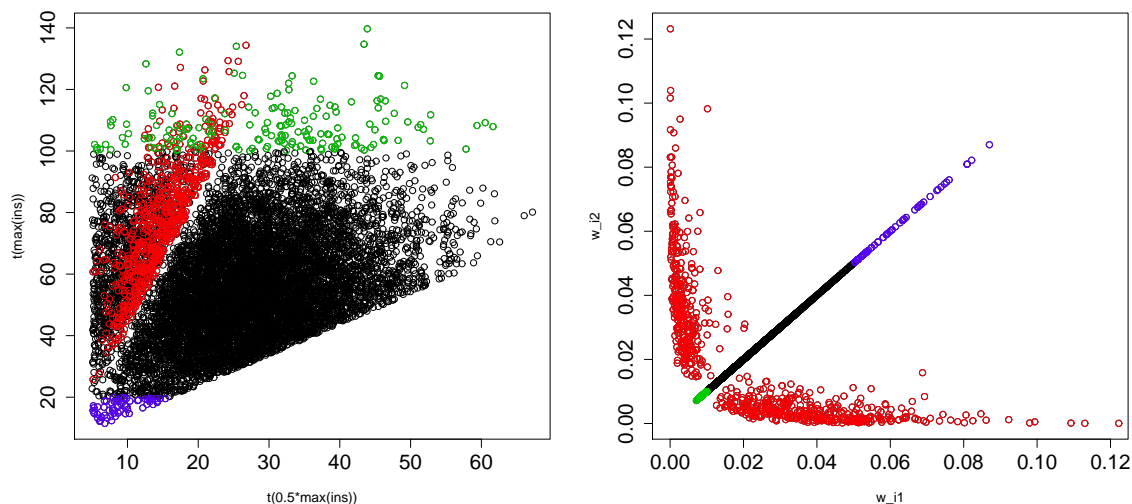


FIGURE 6.5 – La figure à gauche représente la répartition des points  $(t_{\frac{1}{2}max(ins)}, t_{max(ins)})$  générés tandis que la figure à droite représente la répartition des valeurs estimées des paramètres  $(\omega_{i_1}, \omega_{i_2})$  correspondant.

l'égalité des paramètres  $(\omega_{i_1} = \omega_{i_2} = \sqrt{\omega_{i_1} \times \omega_{i_2}} = 0,0052)^1$ . On observe que l'erreur commise sur la sortie est relativement faible (erreur de 10% au maximum).

Au final, ces observations nous permettent de diminuer le nombre de paramètres de notre modèle en supposant que  $\omega_{i_1} = \omega_{i_2} = \omega_i$ . Elles permettent également de déterminer que ce paramètre doit appartenir à un intervalle  $[1 \times 10^{-4}; 0,09]$  lorsqu'on estime le modèle d'après des données patients.

## 6.4.2 Distribution du glucose dans le corps

Concernant l'apparition du glucose dans l'organisme chez des patients diabétiques de type 1, nous nous référons aux travaux de Pennant et al. (2008) et de Heinemann et al. (1998). D'après leurs résultats, le glucose issu du repas apparait au bout de 54,6 ( $\pm 3,5$ ) Pennant et al. (2008) ou 41 ( $\pm 8$ ) (Heinemann et al., 1998) pour 50% de sa concentration maximale et sa concentration maximale apparait entre 60 et 110 min (Pennant et al., 2008) ou 104 ( $\pm 16$ ) (Heinemann et al., 1998). A 300 min, la concentration en glucose dans le plasma issu du repas est pratiquement nulle. Le processus de distribution du glucose dans l'organisme de notre modèle  $(D_2(t))$  ayant été modélisé par une structure similaire à celui de la distribution de

<sup>1</sup>la valeur déterminée est celle permettant la meilleure approximation de la fonction  $X_2(t)$  dépendant de deux paramètres différents

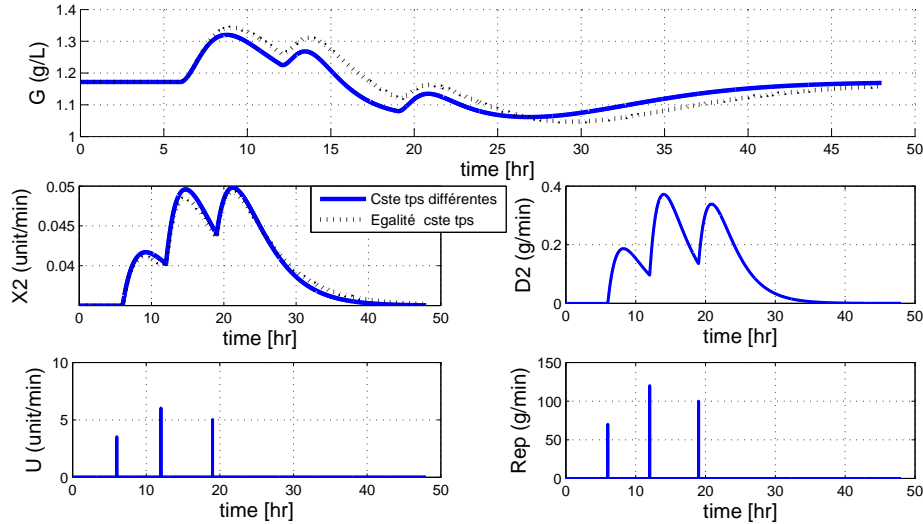


FIGURE 6.6 – Modèle supposé avec deux constantes de temps différentes et égale à  $\omega_{i_1} = 0,009$  et  $\omega_{i_2} = 0,003$  et meilleure approximation avec  $\omega_{i_1} = \omega_{i_2} = 0,0052$

l'insuline ( $X_2(t)$ ) vu précédemment, nous pouvons définir un intervalle de valeurs plausibles pour les paramètres  $\omega_{r_1}$  et  $\omega_{r_2}$  en raisonnant de la même manière. On va donc considérer que  $t_{\frac{1}{2}max(ins)}$  est supérieur à 5 min et réparti suivant une loi normale centrée sur 50 et d'écart-type 25 (I.C. à 95% est donné par [5 ; 99]) au travers de la population, tandis que  $t_{max(ins)} > t_{\frac{1}{2}max(ins)}$  suit une loi normale centrée sur 100 et d'écart-type 25 (I.C. à 95% est donné par [51 ; 149]).

La Figure 6.7 représente la répartition des paramètres  $\omega_{r_1}$  et  $\omega_{r_2}$  obtenus en générant aléatoirement 10000 valeurs de  $t_{\frac{1}{2}max(ins)}$  et  $t_{max(ins)}$ . Les résultats montrent que les solutions approximées de  $\omega_{r_1}$  et  $\omega_{r_2}$  convergent vers une même valeur dans la plupart des cas ( $\mathbb{P}(\omega_{r_1} \approx \omega_{r_2}) = 92,28\%$ ).

Au final, de même que précédemment, ces observations nous permettent de diminuer le nombre de paramètres de notre modèle en supposant que  $\omega_{r_2} = \omega_{r_1} = \omega_r$ . Elles permettent également de déterminer que ce paramètre devrait appartenir à un intervalle  $[1 \times 10^{-4} ; 0,05]$  lorsqu'on estime le modèle d'après des données patients.

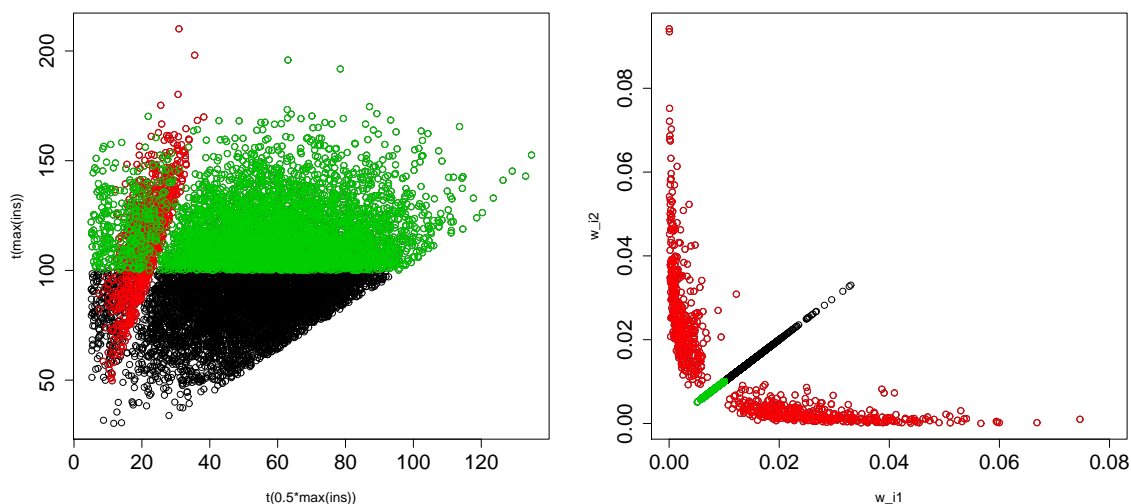


FIGURE 6.7 – La figure à gauche représente la répartition des points  $(t_{\frac{1}{2}max(Ins)}, t_{max(Ins)})$  générés tandis que la figure à droite représente la répartition des valeurs des paramètres estimées  $(\omega_{i_1}, \omega_{i_2})$  correspondantes.

## 6.5 Forme finale du modèle du métabolisme glucidique

Dans les sous-paragraphes précédents, nous avons montré comment une connaissance *a-priori* sur le comportement du système permet de réduire le nombre de paramètres et de borner la valeur de certains d'entre eux. Ceci a été constaté empiriquement par [Kirchsteiger et al. \(2011a\)](#). Ils ont proposé un modèle linéaire sous forme de fonctions de transfert avec quatre paramètres pour modéliser la glycémie de patients diabétiques lors de la prise de petit-déjeuner. Ils ont noté lors de l'estimation paramétrique que les deux paramètres (ou constantes de temps) concernant la distribution de l'insuline et les deux concernant la distribution du glucose étaient du même ordre de grandeur et pratiquement égaux.

Ainsi nous pouvons supposer que les coefficients de transfert fractionnel sont tels que :

$$\begin{aligned}\omega_i &= \omega_{i_1} = \omega_{i_2} \\ \omega_r &= \omega_{r_1} = \omega_{r_2}\end{aligned}$$

Le système considéré dans la suite est donc le suivant :

$$\begin{pmatrix} \dot{G}(t) \\ \dot{X}_2(t) \\ \dot{X}_1(t) \\ \dot{D}_2(t) \\ \dot{D}_1(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -P_1 G(t) - P_2 \exp(S_i X_2(t)) G(t) + k_{g0} + k_{gr} D_2(t) \\ -\omega_i (X_2(t) - X_1(t)) \\ -\omega_i X_1(t) \\ -\omega_r (D_2(t) - D_1(t)) \\ -\omega_r D_1(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \omega_i \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} U_i(t) + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \omega_r \end{pmatrix} U_r(t) \quad (6.10)$$

$$y(t, \theta) = G(t)$$

En utilisant la toolbox *GenSSI* (Chis et al., 2011), la nouvelle forme de ce modèle (6.10) apparaît être structurellement globalement identifiable.

# Chapitre 7

## Estimation des paramètres du modèle (6.10)

### 7.1 Choix d'un critère d'estimation robuste

Dans ce paragraphe nous nous intéressons au problème de l'estimation du vecteur de paramètres du modèle. Nous nous plaçons dans le cadre classique (voir par exemple [Antoniadis et al. \(1992\)](#); [Saporta \(1990\)](#); [Walter and Pronzato \(1994\)](#); [Ljung \(1999\)](#)) où la sortie du système est supposée résulter du modèle suivant :

$$y(t, \theta) = h(t, x, u, \theta) + \epsilon(t) \quad (7.1)$$

où  $\epsilon(t)$  modélise un bruit additif associé à la sortie. Ce bruit est supposé être une variable aléatoire représentant les erreurs de mesures et de modèles. La sortie est ainsi une variable aléatoire composée d'une tendance déterministe, correspondant à la solution du modèle considéré (6.10), et d'un bruit stochastique.

Nous supposons disposer d'une suite de mesures de la sortie  $y(t, \theta)$ ,  $y_{mes}(t_i, \theta)$  pour  $i \in \{1, \dots, n\}$ . L'objectif de l'estimation paramétrique est de déterminer le vecteur de paramètres  $\theta$  tel que  $N(y_{mes} - y)$  soit minimum où  $N$  est une norme particulière. Le choix de la norme à minimiser induit un estimateur particulier, noté  $\hat{\theta}$ . Les normes les plus utilisées ([Ljung, 1999](#); [Walter and Pronzato, 1994](#)) sont les suivantes :

- La norme  $L_2$  (cette norme peut être pondérée) :

$$\hat{\theta} = \min_{\theta} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r(t_i, \theta)^2$$

où  $r(t_i, \theta) = (y_{mes}(t_i, \theta) - y(t_i, \theta))$  représente l'erreur résiduelle pour un vecteur de paramètre  $\theta = [\theta_1, \dots, \theta_m]$  fixé.

Elle correspond à l'estimateur des moindres carrés proposé par Gauss et Legendre (Chabert, 1989).

- La norme  $L_1$  (cette norme peut aussi être pondérée) :

$$\hat{\theta} = \min_{\theta} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |r(t_i, \theta)|$$

Elle correspond à l'estimateur des moindres modules proposé par Laplace (Chabert, 1989).

Il est attendu que l'estimateur choisi converge, lorsque  $n \rightarrow +\infty$ , vers la « vraie » valeur des paramètres. Or cette propriété n'est vérifiée en général que sous des hypothèses restrictives comme l'indépendance des variables  $\epsilon(t)$ , une loi de probabilité associée symétrique, un assez grand nombre de points de mesures, etc. (Huber, 1972). Lorsque ces hypothèses ne sont pas vérifiées en pratique, une définition de classe d'estimateur dit « robuste » a été introduite (Huber, 1964). Nous donnons une définition des propriétés de robustesse attendues d'un estimateur ci-dessous.

### 7.1.1 Définition de la notion de robustesse utilisée

De nombreuses définitions de la robustesse sont présentées dans la littérature (Huber, 1972). Nous nous plaçons dans le cadre proposé par Huber (1981) où nous avons à disposition un modèle statistique paramétrique  $y(t, \theta)$  supposé être une approximation convenable de la réalité. En pratique, cependant, ce modèle peut être différent de la réalité. Les conditions imposées à un estimateur pour être qualifié de « robuste » sont les suivantes :

1. L'estimateur doit être asymptotiquement sans biais.
2. Si les hypothèses du modèle statistique ne sont que partiellement vérifiées, la performance de l'estimation ne doit se dégrader que faiblement.

Le choix d'un estimateur robuste permet aux données considérées pour l'estimation d'être entachées de petites erreurs par rapport au modèle supposé ou de contenir quelques points aberrants. Dans notre cas, le système réel modélisé est plus complexe que le modèle proposé, il peut notamment être sujet à des non stationnarités (cf. Chapitre 2), c'est pourquoi le choix d'un tel type d'estimateur semble adapté.

Huber (1964) a défini une classe d'estimateur, appelé les M-estimateurs, pour proposer des estimateurs satisfaisant les conditions précédentes.



### 7.1.2 M-estimateur (Huber, 1981)

Un M-estimateur,  $\hat{\theta}_m$ , ou estimateur du type maximum de vraisemblance, minimise le critère suivant :

$$\hat{\theta}_m = \operatorname{arg} \min_{\theta} \sum_{i=1}^n \rho(r(t_i, \theta))$$

La fonction  $\rho$  est supposée être une fonction quelconque qui possède un unique minimum. Ce minimum est solution de l'équation suivante :

$$\sum_i^n \psi(r(t_i, \theta)) = 0 \quad (7.2)$$

où la fonction  $\psi(x) = \partial\rho(x)/\partial\theta$ .

Les résultats sur l'efficacité asymptotique des M-estimateurs sont détaillées dans Huber (1981). Il est à noter qu'un M-estimateur n'est pas nécessairement robuste. En effet, la contrainte pour qu'un M-estimateur soit « qualifié » de robuste est que sa fonction  $\psi$  soit bornée (Huber, 1981). En effet, dans le cas des M-estimateurs, la fonction déterminant l'influence d'une donnée sur l'estimation du vecteur de paramètres, nommée fonction d'influence, est proportionnelle à la fonction  $\psi$  (Huber, 1981). Par exemple, l'estimateur des moindres carrés est un M-estimateur, il suffit pour cela de prendre la norme  $L_2$  pour la fonction  $\rho$ , mais il n'est pas robuste car extrêmement sensible aux données aberrantes. L'estimation des moindres carrés cherche à minimiser le résidu quadratique suivant :

$$\sum_i r(t_i, \theta)^2$$

En dérivant l'expression précédente, on obtient :

$$\frac{\partial}{\partial\theta_j} \sum_i r(t_i, \theta)^2 = \sum_i 2r(t_i, \theta) \frac{\partial r(t_i, \theta)}{\partial\theta_j} \quad \text{pour } j \in [1, \dots, m]$$

Si  $y_{mes}(t_i, \theta)$  est une valeur aberrante,  $r(t_i, \theta)$  est plus élevée. La variation du critère dépendant de la valeur de  $r(t_i, \theta)$ , celui-ci est plus sensible aux données aberrantes qu'aux autres données. En échantillon fini, une valeur aberrante peut alors faire dévier l'estimateur de la vraie valeur des paramètres.

### 7.1.3 Présentation du critère d'estimation robuste choisi

Dans son tutoriel, Zhang (1997) étudie un certain nombre de M-estimateurs qualifiés de robustes et les compare entre eux. L'estimateur de Huber (7.3) est un estimateur robuste

présenté comme donnant en général de très bons résultats d'estimation. Il est défini par :

$$\hat{\theta}_{MH} = \arg \min_{\theta} \sum_{i=1}^n \rho(r(t_i, \theta)) \quad (7.3)$$

où

$$\rho(r(t_i, \theta)) = \begin{cases} \frac{r(t_i, \theta)^2}{2} & \text{si } |r(t_i, \theta)| \leq \delta \\ \delta \left( |r(t_i, \theta)| - \frac{1}{2}\delta \right) & \text{sinon} \end{cases} \quad (7.4)$$

où le choix de la valeur de  $\delta$  proposé par [Ljung \(1999\)](#) est  $\delta = \lambda \hat{\sigma}$ , avec  $1 \leq \lambda \leq 1,8$  où  $\hat{\sigma}$  est un estimateur robuste de l'écart-type de l'erreur donné par :

$$\hat{\sigma} = \frac{\text{med}_i \{|r(t_i, \theta) - \text{med}_i(r(t_i, \theta))|\}}{0.7}$$

Dans notre cas, la valeur de  $\lambda$  a été fixée à 1.4.

Avec ce critère, les erreurs  $r(t_i, \theta)$  élevées ( $> \delta$ ) sont pondérées pour leur donner moins d'importance dans le critère à minimiser que les erreurs faibles. Ce comportement lui permet ainsi d'être moins sensible aux données aberrantes ou aux erreurs de modèles.

## 7.2 Méthode d'optimisation utilisée

Les paramètres du modèle sont obtenus en déterminant la valeur de (7.3) par l'intermédiaire d'une méthode d'optimisation. Le nombre de méthodes d'optimisation différentes applicables est grand et comme l'a étudié ([Rios and Sahinidis, 2012](#)) aucune ne semble surpasser les autres. Dans notre cas, la fonction objectif (7.3) est obtenue par simulation et n'est pas différentiable, ainsi les méthodes dites « exactes » du type *Gauss-Newton* ou *Levenberg-Marquardt* ne peuvent s'appliquer. Nous nous sommes donc orientés vers des méthodes de recherche directe où il n'y a pas d'évaluation de la dérivée ([Fletcher, 2000](#)). Les méthodes de recherche directe, ne pouvant être basées sur des considérations « analytiques », comme sur le calcul du gradient de la fonction à minimiser par exemple, n'offrent aucune garantie de converger vers l'optimum global. Elles donnent néanmoins de bons résultats en pratique ([Berthiau and Siarry, 2001](#); [Dréo et al., 2003](#)). Nous nous sommes principalement intéressés aux méthodes suivantes :

1. Algorithme combinant la recherche sur la section dorée et l'interpolation parabolique.
  - Cet algorithme nécessite que les variables soient bornées et que la fonction à minimiser soit continue (mais pas forcément différentiable). C'est une méthode itérative.

- La recherche sur la section dorée consiste à utiliser le nombre d'or pour déterminer deux points intérieurs dans l'ensemble de définition. Une fois l'évaluation de la fonction objectif effectuée, un de ces deux points intérieurs est conservé (celui dont la fonction objectif est minimum) et en utilisant le nombre d'or, un nouveau point intérieur est déterminé.
- La méthode utilisant l'interpolation parabolique consiste à utiliser trois points à l'intérieur de l'ensemble de définition, à définir une parabole passant par ces trois points pour ensuite définir la nouvelle direction de recherche.

## 2. Algorithmes génétiques

Les algorithmes génétiques utilisent les notions issues de la génétique (sélection, croisement, mutation) à une population de solution de départ dans le but que ces opérations permettent de « sélectionner » des individus (points) optimisant la fonction objective.

## 3. Algorithme de Nelder-Mead (Nelder and Mead, 1965; Walters et al., 1991; Lagarias et al., 1998)

- L'algorithme de Nelder-Mead, aussi connu sous le nom de méthode du simplexe, consiste à minimiser une fonction  $f(x)$  de  $\mathbb{R}^n$  en considérant  $n + 1$  points de  $\mathbb{R}^n$ . Ces  $n + 1$  points forment naturellement un simplexe (enveloppe convexe des  $n + 1$  points) et la fonction objectif est évaluée en ces  $n + 1$  points.
- La méthode fonctionne par itérations successives en remplaçant le point du simplexe où la fonction est maximale par un nouveau point. Ce nouveau point est la réflexion par rapport au centre de gravité des  $n$  points restants. Si la fonction objectif évaluée en ce point est minimale, le simplexe est étiré dans cette direction, sinon il est réduit par une similitude centrée sur le point où la fonction est minimale.

Entre ces trois méthodes, l'algorithme de Nelder-Mead a été celui que nous avons utilisé, car, contrairement aux deux autres méthodes, il ne nécessite à chaque étape qu'une à deux évaluations de la fonction objective contre, par exemple pour les algorithmes génétiques, autant d'évaluations que de nombre de points choisis dans la population (gain de temps de calcul). D'autant plus que l'étude de (Rios and Sahinidis, 2012) montre que l'algorithme de Nelder-Mead approxime l'optimal dans 65% des cas pour une fonction à optimiser de moins de 10 variables non convexe et non continue.

Ce type d'algorithme est un algorithme de recherche local, la solution obtenue peut donc être un minimum local. Afin d'obtenir un minimum global, nous avons exécuté l'estimation paramétrique pour des valeurs initiales de paramètres différentes choisies au hasard. Un redémarrage systématique de l'algorithme d'optimisation au dernier minimum local trouvé

a aussi été implémenté et ceci est fait tant que ce redémarrage permet d'améliorer la solution. Simon (2011) a en effet montré que le redémarrage systématique de l'algorithme d'optimisation permet d'améliorer la convergence de l'algorithme de Nelder Mead. Le code est présenté à l'Annexe E.

### 7.3 Test de la méthodologie d'estimation paramétrique proposée sur des données simulées

Avant d'utiliser le critère d'estimation proposé sur des données patients réels, il est important de vérifier ses résultats sur des données simulées. Nous avons généré la glycémie à partir du modèle (6.10). Trois types de bruits ont été ajoutés à la sortie :

- Un bruit blanc gaussien.
- Un bruit blanc suivant une loi de Student à 6 degrés de liberté.
- Un bruit simulant le bruit du capteur de glucose (Breton and Kovatchev, 2008). Il est simulé suivant une loi de Johnson de moyenne non nulle et est filtré (bruit « coloré »). Il correspond au bruit implémenté dans le simulateur *UVa/Padova T1DM Metabolic Simulator* (Kovatchev et al., 2009).

Les données utilisées sont présentées Figure 7.1. Le scénario appliqué est le suivant :

- La durée de la simulation est d'une journée (1440 min) et débute à minuit.
- Une entrée d'insuline basale, égale à 0,035(U/min), est appliquée.
- Trois entrées repas (quantité de glucides) et trois injections d'insuline bolus associées sont effectuées de la façon suivante.

6h00 : 70g de glucides et 6 unités d'insuline.

12h00 : 120g de glucides et 12 unités d'insuline.

18h00 : 100g de glucides et 10 unités d'insuline.

- L'échantillonnage est de 1 min.

L'estimation des paramètres du modèle (6.10) en utilisant le critère de Huber et l'algorithme de Nelder-Mead a été répétée 10 fois. Les valeurs initiales minimum et maximum de chacun des paramètres sont indiquées dans le Tableau 7.1. Nous avons aussi utilisé la *System identification toolbox* où le critère est celui des moindres carrés (noté M.C.). Dans le Tableau 7.1, nous présentons les valeurs des paramètres estimées en utilisant le critère des

### 7.3 Test de la méthodologie d'estimation paramétrique proposée sur des données simulées

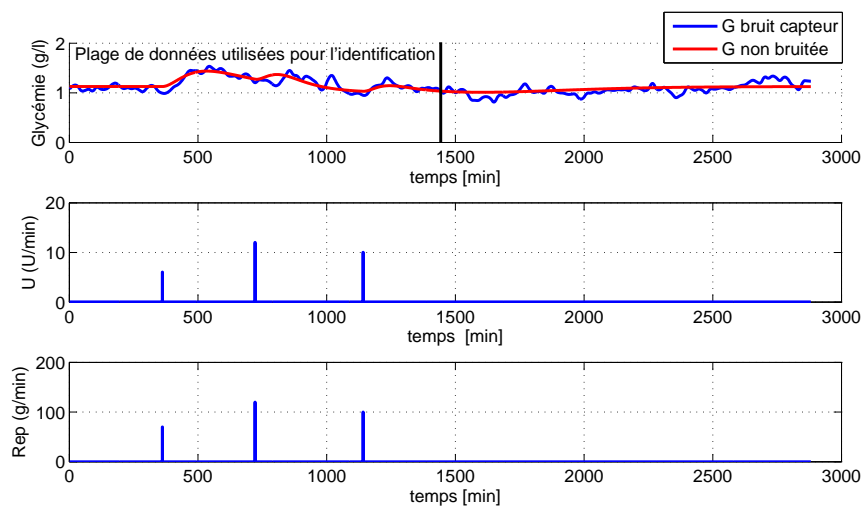


FIGURE 7.1 – Représentation des entrées repas et insuline considérée et de la glycémie associée

M.C. ou de Huber pour les trois jeux de données considérés.

Nous pouvons remarquer que les valeurs de paramètres obtenues en utilisant le critère de Huber varient moins entre les différents jeux de données. L'écart-type, noté  $\sigma$  Huber, est l'écart-type des paramètres estimés sur les dix répétitions de la méthodologie d'estimation paramétrique proposée utilisant le critère de Huber. Nous remarquons que les paramètres  $P_1$  et  $P_2$  ont un écart-type associé assez grand avec le critère de Huber (2 à 7 fois la valeur optimale du paramètre). Ces constatations sont en accord avec les résultats du [paragraphe 6.3](#), où nous avons constaté que ces deux paramètres avaient le moins d'influence sur la sortie. Par contre, le paramètre  $S_I$  a un écart-type relativement réduit et, dans les trois cas, sa valeur estimée est proche de sa « vraie » valeur avec ce critère. Nous pouvons noter que, quelque soit le jeu de données utilisé, l'écart-type des paramètres pour les M.C. est grand, même pour le paramètre  $S_I$ . Ceci limite donc la confiance que l'on peut accorder aux valeurs estimées des paramètres. La [Figure 7.2](#) représente les résultats d'estimation obtenus. Les fits calculés ont des valeurs comparables entre les deux critères. Nous pouvons remarquer que, quel que soit le type de bruit ajouté, la glycémie simulée en utilisant ces deux critères est assez proche du comportement de la glycémie non bruitée. On peut noter sur le graphique en bas de la [Figure 7.2](#) que le modèle dont les paramètres ont été estimés par le critère de Huber est moins sensible au bruit car la glycémie estimée à l'aide du critère de Huber revient plus vite vers sa valeur d'équilibre.

Au final, la méthodologie d'estimation paramétrique proposée utilisant un critère d'estimation robuste apparait donc adaptée à l'estimation des paramètres du modèle (6.10) à partir de données réelles.

7.3 Test de la méthodologie d'estimation paramétrique proposée sur des données simulées

Paramètre	$\theta_0$ vraie	valeur $\theta$ init. minimum	valeur $\theta$ init. maximum
$P_1$	0,006	3,19e-05	0,0180
$S_I$	50	1,74	19,16
$P_2$	0,0005	4,67e-05	0,0012
$k_{g0}$	0,01	1,62e-04	0,0193
$\omega_i$	0,0055	4,69e-04	0,0017
$\omega_r$	0,009	1,16e-04	0,0143
$k_{gr}$	0,03	0,0035	0,0187

Bruit blanc gaussien

Paramètre	$\theta_0$ vraie	$\hat{\theta}$ M.C.	$\sigma$ M.C.	$\hat{\theta}$ Huber	$\sigma$ Huber
$P_1$	0,006	0,006	0,015	0,0027	0,0050
$S_I$	50	50,67	91,03	39,90	13,76
$P_2$	0,0005	0,00045	0,0036	0,0011	0,0014
$k_{g0}$	0,01	0,0098	0,014	0,0081	0,0078
$\omega_i$	0,0055	0,0056	0,0021	0,0058	0,0016
$\omega_r$	0,009	0,0092	0,0060	0,009	0,0125
$k_{gr}$	0,03	0,0285	0,058	0,0318	0,0039

Bruit blanc généré suivant une loi de Student

Paramètre	$\theta_0$ vraie	$\hat{\theta}$ M.C.	$\sigma$ M.C.	$\hat{\theta}$ Huber	$\sigma$ Huber
$P_1$	0,006	0,0073	0,015	0,0031	0,0016
$S_I$	50	52,7	90,96	40,49	7,12
$P_2$	0,0005	0,00042	0,0034	0,0008	0,0014
$k_{g0}$	0,01	0,0113	0,015	0,0072	0,006
$\omega_i$	0,0055	0,0055	0,0019	0,0065	0,0019
$\omega_r$	0,009	0,0091	0,0055	0,0103	0,0070
$k_{gr}$	0,03	0,031	0,061	0,0268	0,0217

Bruit capteur de glucose

Paramètre	$\theta_0$ vraie	$\hat{\theta}$ M.C.	$\sigma$ M.C.	$\hat{\theta}$ Huber	$\sigma$ Huber
$P_1$	0,006	1,12e-007	0,064	0,0121	0,0051
$S_I$	50	29,15	93,13	66,67	14,38
$P_2$	0,0005	0,0034	0,017	0,0002	0,0013
$k_{g0}$	0,01	0,00103	0,014	0,0152	0,0074
$\omega_i$	0,0055	0,0052	0,0023	0,0048	0,0017
$\omega_r$	0,009	0,0081	0,0061	0,0088	0,00734
$k_{gr}$	0,03	0,045	0,112	0,0403	0,0243

TABLEAU 7.1 – Comparaison des valeurs de paramètres obtenues par les deux méthodes d'estimation paramétrique à partir des critères des Moindres Carrés et de Huber sur les données obtenues par simulation.

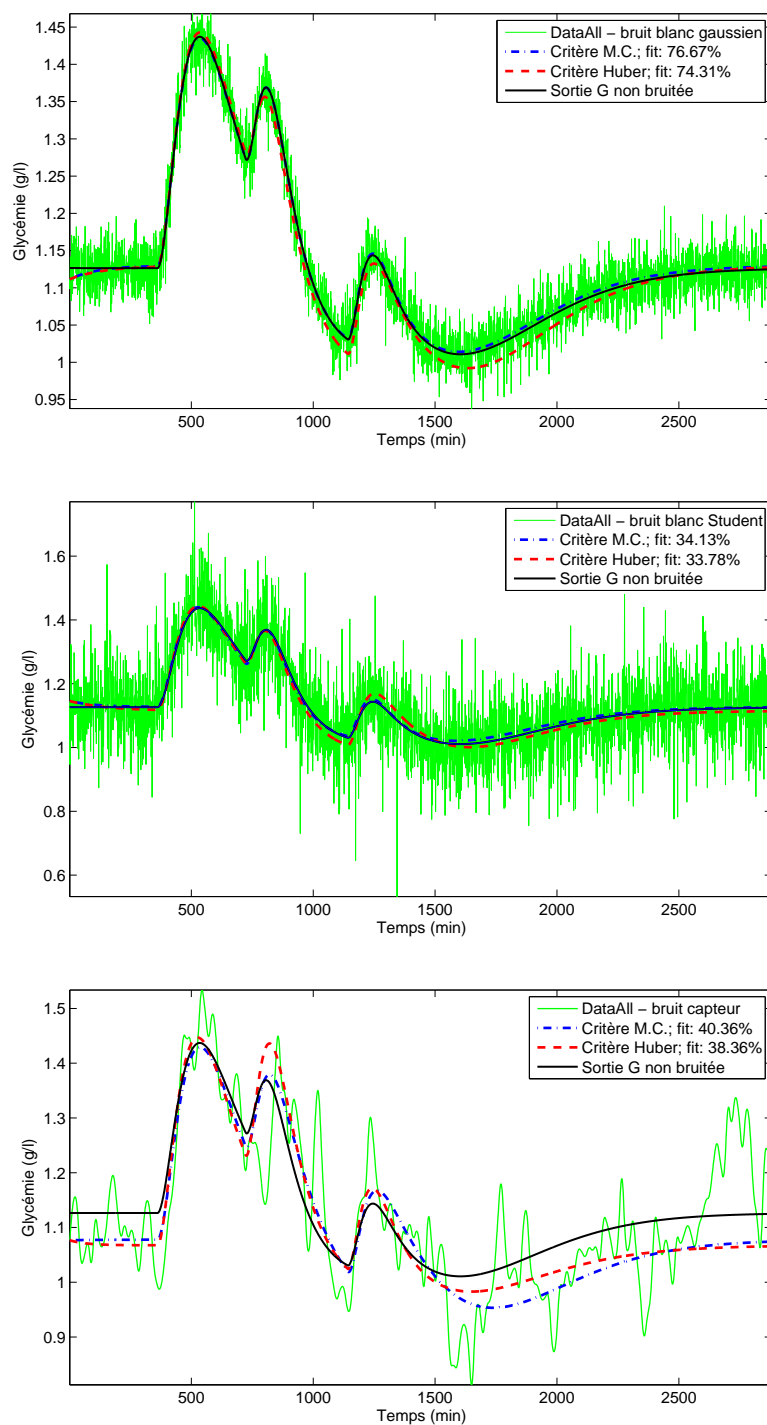


FIGURE 7.2 – Résultats de l'estimation paramétrique pour les trois choix de bruits considérés.



## 7.4 Identification du modèle à partir de données de patients réels

Dans ce paragraphe, nous estimons notre modèle à partir de données réelles obtenues au CHU de Rennes.

### 7.4.1 Données de l'étude

Les données proviennent de relevés effectués au CHU de Rennes sur six sujets diabétiques de type 1 durant trois à cinq jours. Pour chaque patient, les variables mesurées sont les suivantes :

- La quantité d'insuline injectée par l'intermédiaire d'une pompe à insuline.
- La quantité de glucides ingérés (quantité mesurée sous le contrôle d'une diététicienne).
- La glycémie obtenue par l'intermédiaire d'un CGM échantillonné à 5 minutes.

Toutes ces données ont ensuite été échantillonnées à la minute pour permettre leur synchronisation.

Les caractéristiques médicales des patients sont présentées dans le [Tableau 7.2](#).

IF	âge	sexe	poids (kg)	taille (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	dose totale ins. (U/j)	dose tot. par kg (U/(j kg))	dose basale (U/j)
<b>IF1</b>	43	F	58	159	22,9	29	0,50	12,4
<b>IF2</b>	30	M	72	186	20,8	90	1,25	24
<b>IF3</b>	38	M	94	180	29	73	0,78	32
<b>IF6</b>	61	M	91	180	28,1	60	0,66	30
<b>IF7</b>	28	F	53	160	20,7	47	0,89	16
<b>IF9</b>	38	F	68	168	24,1	43	0,63	13

TABLEAU 7.2 – Caractéristiques des différents patients

La population étudiée est également répartie entre hommes et femmes. Leurs âges varient de 28 à 61 ans. La répartition de la dose totale d'insuline injectée par jour et par kilogramme est de 0,78 ( $\pm 0,26$ ) U/(j kg). Les caractéristiques médicales des patients sont hétérogènes.

### 7.4.2 Sélection de la plage de données pour l'identification

Dans le modèle proposé (6.10), sept paramètres sont à identifier ainsi que quatre états initiaux.

Afin de sélectionner une plage de données dans le but d'estimer notre modèle, nous avons procédé de la façon suivante :

1. Au moins une journée de données a été considérée.
2. Le système est supposé en pseudo-équilibre au début de l'expérience.

Le point 1 concerne la détermination d'un pseudo-plan d'expérience. Nous avons vu au [paragraphe 6.2](#) qu'une expérience de type une journée, contenant trois entrées repas et des bolus d'insuline associés, semble convenir. Le point 2 permet de fixer les états initiaux et de n'estimer que les paramètres. En effet, comme vu au [sous-paragraphe 4.3.3](#), la valeur de l'ensemble des variables d'états est supposée connue à l'équilibre. A la fin de l'expérience, une plage de données d'une durée minimum de trois heures sera utilisée afin d'effectuer une validation croisée des résultats.

Les données entrées-sorties de l'adulte 9 et celles sélectionnées en utilisant la méthodologie énoncée sont présentées [Figure 7.3](#).

## 7.4 Identification du modèle à partir de données de patients réels

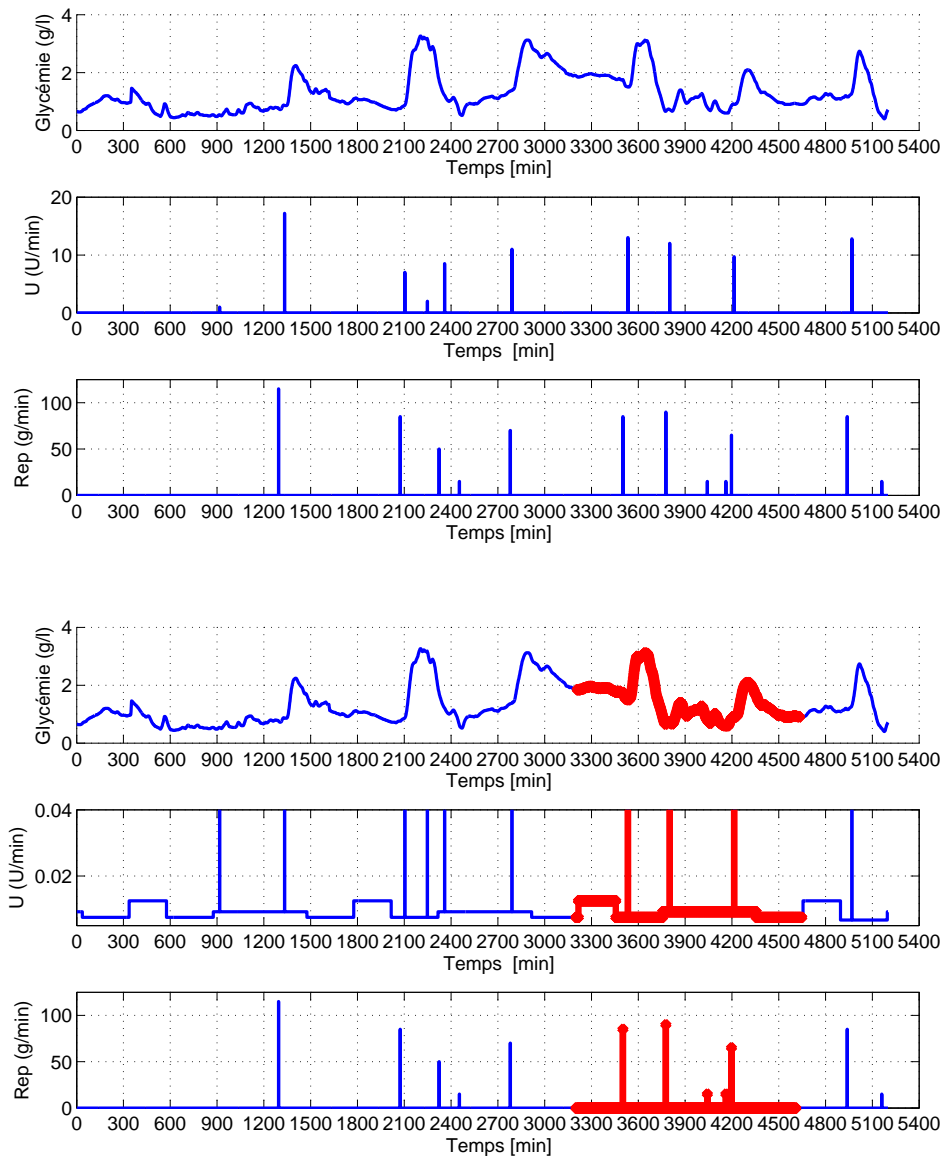


FIGURE 7.3 – Ensemble des données disponibles pour l'adulte IF9. En rouge, la plage de données sélectionnée.

### 7.4.3 Résultats de l'estimation paramétrique

Afin de minimiser globalement la fonction objectif, on ré-estime 15 fois les paramètres en ré-initialisant, à chaque estimation, les valeurs initiales des paramètres dans l'algorithme de minimisation. Comme expliqué précédemment, l'algorithme utilisé consiste à minimiser le critère de Huber en utilisant un redémarrage systématique de l'algorithme de Nelder-Mead à partir du dernier minimum local trouvé. On espère ainsi affiner la minimisation locale de la fonction objectif tandis que la ré-initialisation des paramètres initiaux permet de rechercher un minimum global. Pour les six patients considérés, les résultats de l'estimation paramétrique sont présentés dans le [Tableau 7.4](#). L'écart-type  $\sigma$  indiqué est calculé à partir des 15 valeurs de paramètres estimées pour les 15 valeurs initiales de paramètres. Il ne peut donc pas être associé à un intervalle de confiance sur les paramètres mais permet de quantifier les variations des paramètres estimés en fonction des valeurs initiales choisies.

La valeur du paramètre  $P_1$  a été fixée à 0 lorsqu'une première estimation a conduit à des valeurs faibles ( $< 10^{-6}$ ). En effet, comme précisé dans le [paragraphe 6.3](#), une faible valeur de ce paramètre n'a pas d'influence sur la plage de variations de la sortie. De plus, comme vu dans le [Chapitre 5](#), les propriétés du modèle restent vérifiées si ce paramètre est supposé égal à zéro.

Le fit moyen calculé sur les six patients est égal à 50,30% ( $\pm 13,29$ ). Ceci indique que la glycémie simulée par le modèle (6.10) approxime relativement bien la glycémie des patients considérées. En effet, comme indiqué dans la [Figure 7.2](#), le fit obtenu lors de l'utilisation d'un jeu de données simulées en considérant un bruit modélisant le bruit d'un capteur de glucose, est de 38,36% alors la glycémie simulée est une approximation convenable de la glycémie bruitée. On remarque une faible dégradation du fit, sauf pour le patient *IF6*, lorsqu'on ajoute une période de données qui n'a pas servi à l'identification. Les figures 7.1 à 7.9 représentent les résultats d'identification et de simulation du modèle. On remarque que le modèle propose une prédiction de la glycémie proche de la glycémie mesurée pour l'ensemble des patients, sauf pour le patient *IF6*. La glycémie prédite par le modèle pour le patient *IF6* est assez éloignée, en valeur, de la glycémie mesurée malgré des phases de hausses et de baisses de la glycémie bien prises en compte. En effet, dans la zone de données considérée pour l'identification, le pic glycémique observé n'apparaît pas lié aux entrées considérées.

Lors de l'étude de la courbe à l'équilibre ([Chapitre 4](#)), nous avons indiqué que la glycémie supposée à 0 unités d'insuline était bornée. La valeur de  $G_{eq0}$  est alors donnée par

$$G_{eq0} = \frac{k_{g0}}{P_1 + P_2}$$

Les résultats obtenus sont présentés dans le [Tableau 7.3](#) et semblent être cohérents par rapport aux valeurs observées, sauf pour le patient *IF6*. En effet, sa glycémie à l'équilibre

est estimée à 1,02 g/l, ce qui semble peu probable car cela indique que ce patient n'est pas diabétique (vu qu'elle correspond à une valeur normale chez un sujet sain).

	IF1	IF2	IF3	IF6	IF7	IF9
$G_{eq0}$	12,16 g/l	1,96 g/l	10,99 g/l	1,02 g/l	1,90 g/l	2,40 g/l

TABLEAU 7.3 – Calcul de la glycémie à l'équilibre pour zéro unité d'insuline

Le modèle (6.10) approxime la glycémie d'un patient diabétique de type 1 et permet de prédire de manière correcte la trajectoire de celle-ci au moins sur les trois heures suivant l'estimation du modèle. En comparaison, les modèles ARX proposés dans ce cadre ne permettent qu'une prédiction de la glycémie à 30 min (sous-paragraphe 3.3.1). Hovorka et al. (2004) a utilisé son modèle (Hovorka et al., 2002) en tant que modèle de commande et a montré qu'il permettait de prédire la glycémie à 1 ou 2 h. Les paramètres de ce modèle ne sont cependant pas estimables à partir des données patients considérées car c'est un modèle détaillé du métabolisme glucidique.

Au final, le modèle (6.10) est un bon compromis entre précision et simplicité. Il permet de représenter le métabolisme glucidique des patients diabétiques de type 1 tout en ayant l'ensemble de ces paramètres estimables à partir de données patients disponibles de manière usuelle.

Identification						
	IF1		IF2		IF3	
Paramètre	$\hat{\theta}$	$\sigma$	$\hat{\theta}$	$\sigma$	$\hat{\theta}$	$\sigma$
$P_1$			8,17e-04	4,17e-03	2,38e-04	7,01 e-03
$S_I$	173,37	35,97	21,16	6,59	76,18	19,40
$P_2$	3,19e-04	2,09e-03	7,09e-04	1,56e-03	1,04e-04	3,98e-03
$k_{g0}$	3,88e-03	6,61e-03	3,00e-03	1,06e-02	3,76e-03	1,60e-02
$\omega_i$	5,93e-03	7,69e-04	8,11e-03	2,64e-03	4,18e-03	1,35e-3
$\omega_r$	8,54e-03	2,52e-03	6,83e-03	6,81e-03	4,69e-04	1,40e-02
$k_{gr}$	2,84e-02	,01e-01	6,68e-03	4,54e-03	4,34e-02	5,69e-02
Nbre pts (ident)	1441		3901		2701	
Fit	<b>56,41%</b>		<b>40,70%</b>		<b>72,61%</b>	

Validation			
Nbre pts suppl.	<b>189</b>	<b>781</b>	<b>275</b>
Fit recalculé	54,83%	31,39%	68,15%

Identification						
	IF6		IF7		IF9	
Paramètre	$\hat{\theta}$	$\sigma$	$\hat{\theta}$	$\sigma$	$\hat{\theta}$	$\sigma$
$P_1$						
$S_I$	15,16	22,30	28,73	13,72	41,26	1,08
$P_2$	7,30e-03	4,01e-03	4,51e-03	3,47 e-03	3,26e-03	3,13e-03
$k_{g0}$	7,44e-03	4,86e-03	8,57e-03	6,48e-03	7,81e-03	7,42e-04
$\omega_i$	2,12e-02	8,07e-03	6,56e-03	1,95e-03	6,07e-03	1,98e-03
$\omega_r$	2,11e-02	1,15e-02	1,70e-02	9,75e-03	1,63e-02	1,51e-02
$k_{gr}$	7,12e-02	4,54e-01	1,03e-01	2,09e-01	5,57e-02	4,10e-02
Nbre pts (ident)	1500		1701		1441	
Fit	<b>45,65%</b>		<b>35,05%</b>		<b>51,35%</b>	

Validation			
Nbre pts suppl.	<b>360</b>	<b>560</b>	<b>275</b>
Fit recalculé	27,08%	23,57%	46,06%

TABLEAU 7.4 – Résultats de l'estimation paramétrique sur les six patients et validation sur une plage de données postérieure de quelques heures

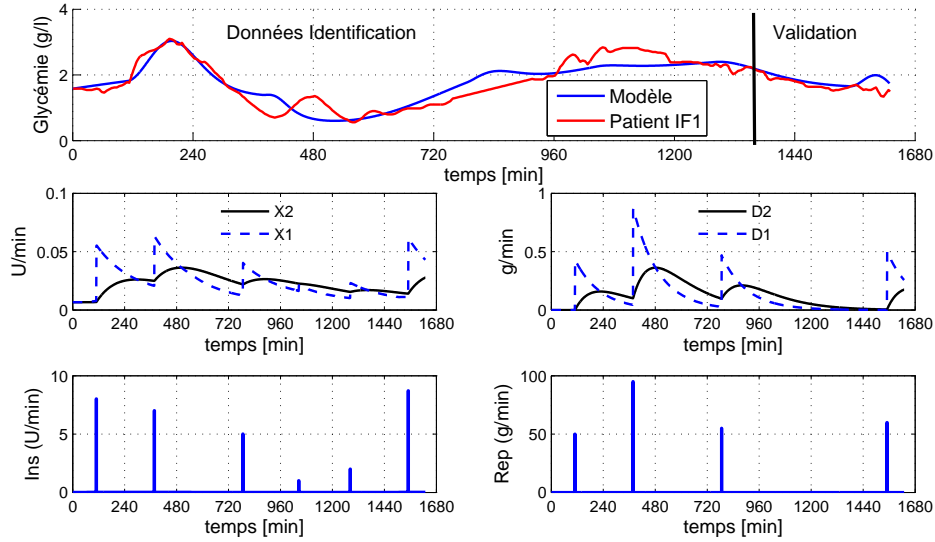


FIGURE 7.4 – Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF1.

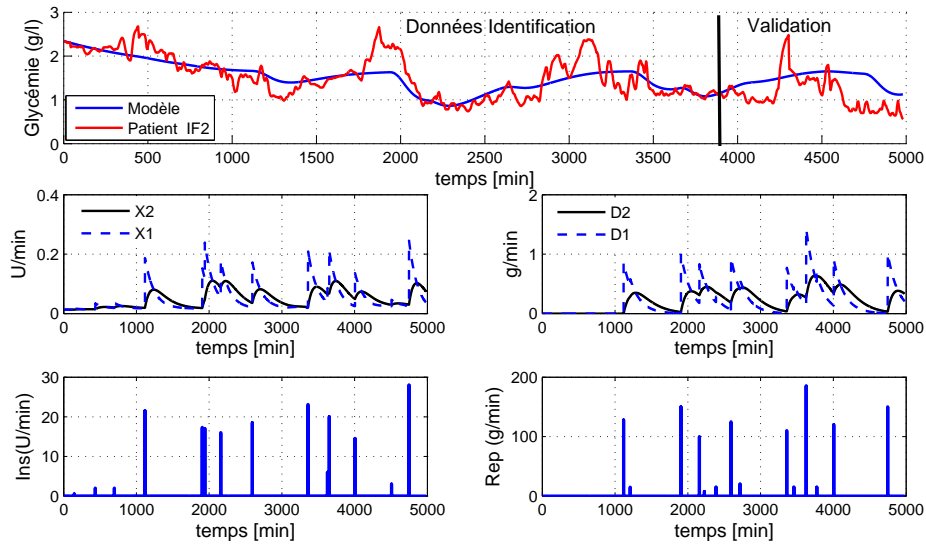


FIGURE 7.5 – Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF2.

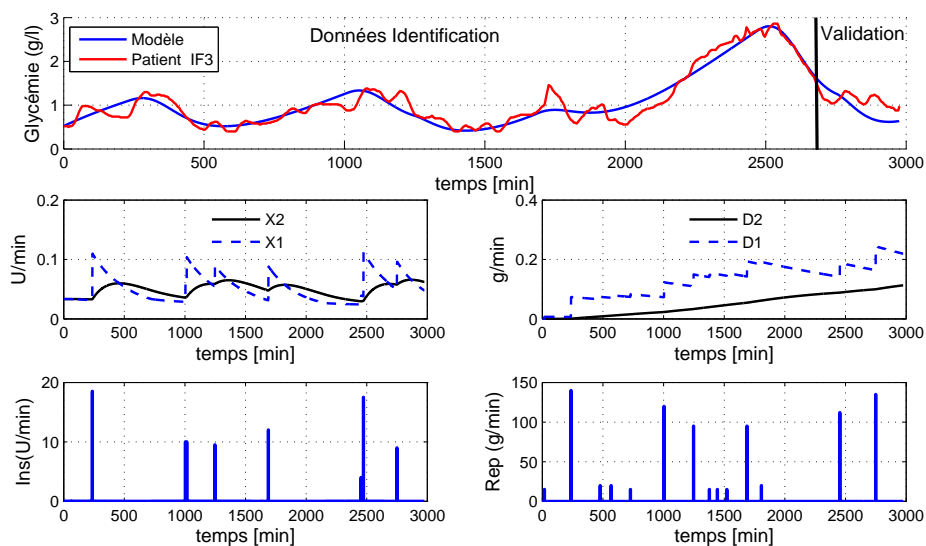


FIGURE 7.6 – Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF3.

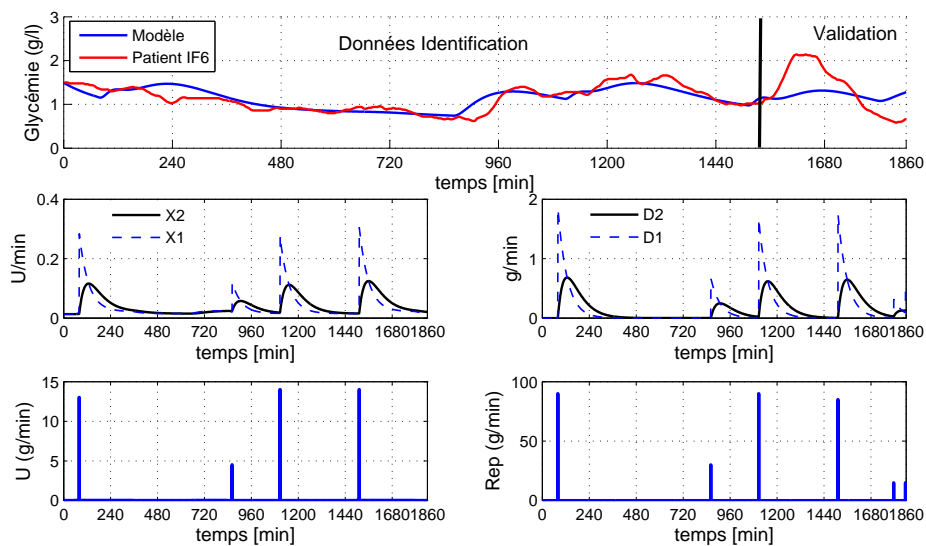


FIGURE 7.7 – Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF6.



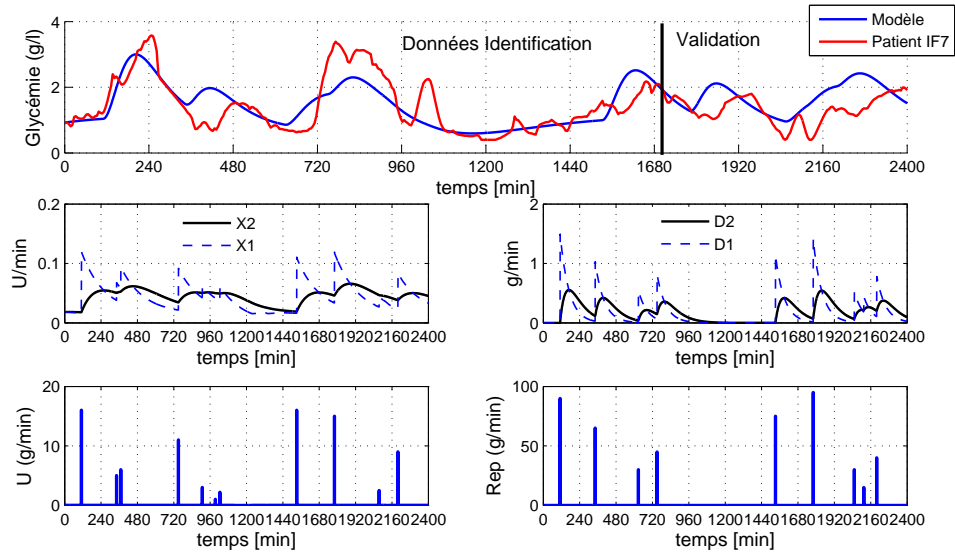


FIGURE 7.8 – Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF7.

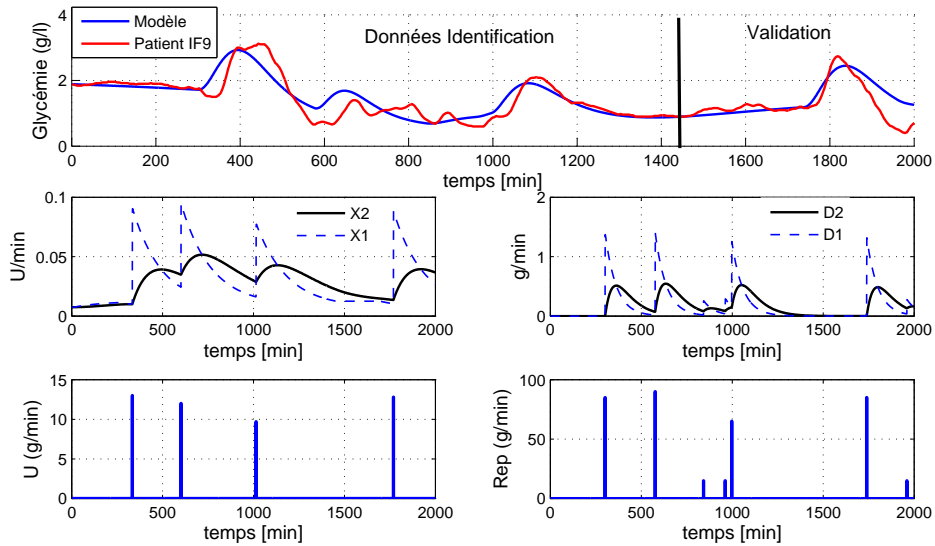


FIGURE 7.9 – Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF9.



**Cinquième partie**  
**Conclusion & Perspectives**



---

## Conclusion

Notre travail de recherche s'inscrit dans un projet de recherche cherchant à créer un pancréas artificiel pouvant être utilisé par des patients ayant des métabolismes glucidiques hétérogènes.

Nous avons proposé un nouveau modèle du métabolisme glucidique applicable en tant que modèle de commande dans le cadre d'une solution en boucle fermée. Ce modèle a été construit de façon à pouvoir être identifié à partir de données usuellement disponibles, c'est à dire la glycémie mesurée, l'insuline injectée et les repas (contenu glucidique et instant d'occurrence). L'originalité du modèle réside dans la forme de l'équation non-linéaire modélisant le lien statique entre l'insuline et la glycémie. Cette forme a été validée à partir de données issues de deux simulateurs de patients utilisés en tant que modèles de patients diabétiques pour les tests pré-cliniques de lois de commande (Chassin et al., 2004; Kovatchev et al., 2009). La distribution de l'insuline et du glucose dans l'organisme a été modélisée à l'aide d'un modèle à deux compartiments. Nous avons ensuite étudié les propriétés mathématiques du modèle proposé : l'existence et l'unicité de ses solutions ainsi que sa commandabilité. Ce modèle décrivant un système biologique, il est important que les hypothèses faites a priori sur le système soient vérifiées (la glycémie doit par exemple être positive et majorée). Nous avons montré que le modèle proposé est à la fois, localement commandable en temps petit autour d'un point d'équilibre, et accessible. Ces propriétés permettent de valider son utilisation en tant que modèle de commande.

Dans la dernière partie de ce travail de recherche, nous nous sommes intéressés à l'identification des paramètres du modèle. Dans un premier temps, nous avons montré son identifiabilité structurelle et pratique. Pour l'identifiabilité pratique, nous avons proposé d'utiliser une nouvelle méthodologie basée sur la distance de Kullback-Leibler. Nous avons ensuite étudié l'estimation des paramètres de notre modèle à partir de données patients à notre disposition. Un critère d'estimation robuste a été utilisé pour permettre une bonne estimation paramétrique lorsque la sortie mesurée est particulièrement bruitée. En effet, les CGM sont des appareils de mesure de la glycémie pouvant être sujets à certaines erreurs de mesures. Le fit moyen du modèle indique une bonne approximation des données patients. Les données étant assez hétérogènes, le modèle permet donc d'approximer le fonctionnement du métabolisme glucidique chez de nombreux patients. Nous avons montré que la prédiction proposée par le modèle sur les quelques heures suivant l'identification est proche de la glycémie mesurée. Cette technique de validation croisée permet de valider les résultats obtenus et de renforcer la pertinence de ce modèle en tant que modèle de commande.

Au final, le modèle proposé est un modèle du métabolisme glucidique dédié à la commande pouvant s'identifier à partir de protocoles peu contraignants pour les patients. Il ne nécessite en effet que les mesures de la glycémie, de l'insuline injectée et des repas.

---

## Perspectives

Les perspectives de notre travail concernent l'amélioration de la méthodologie d'estimation des paramètres, la proposition de méthodes de prédiction, ainsi que le développement de lois de commande basées sur notre modèle.

Dans notre étude, les valeurs des paramètres estimés à partir d'un échantillon fini de données sont supposées constantes. Une perspective de ce travail de recherche concerne le développement d'une méthodologie d'estimation adaptative, par exemple à l'aide d'un filtre de Kalman étendu où le critère à optimiser est un critère d'estimation robuste, afin de ré-estimer les paramètres au fur et à mesure que de nouvelles données sont disponibles et ainsi permettre une meilleure prédiction de la glycémie.

D'autre part, le développement de nouvelles lois de commande basées sur le modèle proposé est également une piste de recherche envisagée. Une première étude a été effectuée afin de proposer une commande de type PIDD basée sur une linéarisation de ce modèle ([Ben Abbes et al., 2013](#)). Le développement d'une loi de commande prédictive basée sur ce modèle, où les paramètres seraient estimés en ligne, est ainsi envisagé.

# Sixième partie

## Annexes





## Annexe A

Tableau de résultats détaillés des  
critères  $\overline{R}^2$ ,  $s_{R_c}$  sur l'ensemble des  
patients virtuels

Modèles	$\frac{1}{a \cdot x^b + c}$		$\frac{1}{a \exp(bx) + c}$	
	$\overline{R}^2$	$s_{R_c}$	$\overline{R}^2$	$s_{R_c}$
<b>Patients</b>				
<b>Sujet 1</b>	0,9957	$6,59 \times 10^{-2}$	0,9927	$8,55 \times 10^{-2}$
<b>Sujet 2</b>	0,9934	$8,15 \times 10^{-2}$	0,9825	$1,32 \times 10^{-2}$
<b>Sujet 4</b>	0,9839	$1,27 \times 10^{-1}$	0,9629	$1,92 \times 10^{-1}$
<b>Sujet 6</b>	0,9724	$1,66 \times 10^{-1}$	0,9451	$2,34 \times 10^{-1}$
<b>Sujet 8</b>	0,9904	$9,80 \times 10^{-2}$	0,9757	$1,56 \times 10^{-1}$
<b>Sujet 10</b>	0,9744	$1,60 \times 10^{-1}$	0,9527	$2,18 \times 10^{-1}$
<b>Adulte 1</b>	0,9964	$6,02 \times 10^{-2}$	1	$4,19 \times 10^{-3}$
<b>Adulte 2</b>	0,9979	$4,62 \times 10^{-2}$	0,9999	$1,01 \times 10^{-2}$
<b>Adulte 3</b>	0,9987	$3,64 \times 10^{-2}$	0,9996	$1,95 \times 10^{-2}$
<b>Adulte 4</b>	0,9969	$5,60 \times 10^{-2}$	0,9887	$1,07 \times 10^{-1}$
<b>Adulte 5</b>	0,9984	$3,99 \times 10^{-2}$	1	$4,47 \times 10^{-3}$
<b>Adulte 6</b>	0,9971	$5,43 \times 10^{-2}$	0,9932	$8,29 \times 10^{-2}$
<b>Adulte 7</b>	0,9942	$7,66 \times 10^{-2}$	0,9981	$4,34 \times 10^{-2}$
<b>Adulte 8</b>	0,9931	$8,29 \times 10^{-2}$	0,9996	$2,05 \times 10^{-2}$
<b>Adulte 9</b>	0,9935	$8,13 \times 10^{-2}$	0,9996	$2,10 \times 10^{-2}$
<b>Adulte 10</b>	0,9992	$2,78 \times 10^{-2}$	1	$5,90 \times 10^{-3}$
<b>Adolescent 1</b>	0,9984	$4,01 \times 10^{-2}$	0,9999	$1,20 \times 10^{-2}$
<b>Adolescent 2</b>	0,9926	$8,61 \times 10^{-2}$	0,9992	$2,79 \times 10^{-2}$
<b>Adolescent 3</b>	0,9900	$1 \times 10^{-1}$	0,9900	$1 \times 10^{-1}$
<b>Adolescent 4</b>	0,9971	$5,36 \times 10^{-2}$	0,9991	$3,38 \times 10^{-2}$
<b>Adolescent 5</b>	0,9990	$3,22 \times 10^{-2}$	0,9989	$3,26 \times 10^{-2}$
<b>Adolescent 6</b>	0,9999	$9,50 \times 10^{-3}$	0,9993	$2,58 \times 10^{-2}$
<b>Adolescent 7</b>	0,9975	$4,97 \times 10^{-2}$	1	$6,99 \times 10^{-3}$
<b>Adolescent 8</b>	0,9984	$4,05 \times 10^{-2}$	0,9999	$1 \times 10^{-2}$
<b>Adolescent 9</b>	0,9954	$6,85 \times 10^{-2}$	0,9993	$2,68 \times 10^{-2}$
<b>Adolescent 10</b>	0,9758	$1,55 \times 10^{-1}$	0,9921	$8,89 \times 10^{-2}$
<b>Enfant 1</b>	0,9910	$9,50 \times 10^{-2}$	0,9980	$4,49 \times 10^{-2}$
<b>Enfant 2</b>	0,9636	$1,91 \times 10^{-1}$	0,9837	$1,28 \times 10^{-1}$
<b>Enfant 3</b>	0,9930	$8,36 \times 10^{-2}$	0,9996	$1,94 \times 10^{-2}$
<b>Enfant 4</b>	0,9888	$1,06 \times 10^{-1}$	0,9972	$5,26 \times 10^{-2}$
<b>Enfant 5</b>	0,9970	$5,46 \times 10^{-2}$	0,9966	$5,87 \times 10^{-2}$
<b>Enfant 6</b>	0,9918	$9,04 \times 10^{-2}$	0,9981	$4,40 \times 10^{-2}$
<b>Enfant 7</b>	0,9995	$2,14 \times 10^{-2}$	0,9974	$5,12 \times 10^{-2}$
<b>Enfant 8</b>	0,9892	$1,04 \times 10^{-1}$	0,9983	$4,07 \times 10^{-2}$
<b>Enfant 9</b>	0,9918	$9,06 \times 10^{-2}$	0,9956	$6,69 \times 10^{-2}$
<b>Enfant 10</b>	0,9844	$1,25 \times 10^{-1}$	0,9904	$9,77 \times 10^{-2}$

TABLEAU A.1 – Tableau représentant les valeurs des critères  $\overline{R}^2$ ,  $s_{R_c}$  pour l'ensemble des patients des simulateurs *AP-Cam10* (sujet) *Uva/Padova T1DM Metabolic Simulator* (adulte, adolescent, enfant).

## Annexe B

### Matrice de commandabilité

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & -S_I P_2 G_e \omega_{i_1} \omega_{i_2} & k_{gr} \omega_{r_1} \omega_{r_2} & S_I P_2 G_e \omega_{i_1} \omega_{i_2} (P_1 + P_2 + \omega_{i_2} + \omega_{i_1}) \\ 0 & 0 & \omega_{i_1} \omega_{i_2} & 0 & -\omega_{i_1} \omega_{i_2}^2 - \omega_{i_1}^2 \omega_{i_2} & 0 & \omega_{i_1} \omega_{i_2} (\omega_{i_1}^2 + \omega_{i_2}^2 + \omega_{i_1} \omega_{i_2}) \\ \omega_{i_1} & 0 & -\omega_{i_1}^2 & 0 & \omega_{i_1}^3 & 0 & -\omega_{i_1}^4 \\ 0 & 0 & 0 & \omega_{r_1} \omega_{r_2} & 0 & -\omega_{r_1} \omega_{r_2}^2 - \omega_{r_1}^2 \omega_{r_2} & 0 \\ 0 & \omega_{r_1} & 0 & -\omega_{r_1}^2 & 0 & \omega_{r_1}^3 & 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} -k_{gr} \omega_{r_1} \omega_{r_2} (P_1 + P_2 + \omega_{r_1} + \omega_{r_2}) & -S_I P_2 G_e \omega_{i_1} \omega_{i_2} (P_1^2 + 2P_1 P_2 + P_2^2 + \omega_{i_1} (P_1 + P_2) + \omega_{i_2} (P_1 + P_2) + \omega_{i_1}^2 + \omega_{i_1} \omega_{i_2} + \omega_{i_2}^2) \\ 0 & -\omega_{i_1} \omega_{i_2} (\omega_{i_1} + \omega_{i_2}) (\omega_{i_1}^2 + \omega_{i_2}^2) \\ 0 & \omega_{i_1}^5 \\ -\omega_{r_1} \omega_{r_2} (\omega_{r_1}^2 + \omega_{r_2}^2 + \omega_{r_1} \omega_{r_2}) & 0 \\ -\omega_{r_1}^4 & 0 \end{pmatrix}$$

$$\left. \begin{pmatrix} k_{gr} \omega_{r_1} \omega_{r_2} (P_1^2 + 2P_1 P_2 + P_2^2 + \omega_{r_1} (P_1 + P_2) + \omega_{r_2} (P_1 + P_2) + \omega_{r_1}^2 + \omega_{r_1} \omega_{r_2} + \omega_{r_2}^2) \\ 0 \\ 0 \\ -\omega_{r_1} \omega_{r_2} (\omega_{r_1} + \omega_{r_2}) (\omega_{r_1}^2 + \omega_{r_2}^2) \\ \omega_{r_1}^5 \end{pmatrix} \right) \quad (\text{B.1})$$

# Annexe C

## Résultat de l'étude de l'identifiabilité structurelle du modèle (4.14)

```
*****
* GENERATING SERIES approach for Structural Identifiability Analysis
*
* Oana Chis, Julio R. Banga and Eva Balsa-Canto
* BioProcess Engineering Group, IIM-CSIC, Vigo-Spain
* contact : [chisoana,julio,ebalsa]@iim.csic.es
*****
*****
* INPUT DATA
*****
—> Maximum number of derivatives for the analysis : 4
—> Dynamic model :
A1 = -P1 * G + -P2 * exp(SI * X2) * G + kg0 + kgr * D2
A2 = -ωi2 * (X2 - X3)
A3 = -ωi1 * X1
A4 = -ωr2 * (D2 - D1)
A5 = -ωr1 * D1
—> Control variables :
G1 = [0, 0, ωi1, 0, 0]
G2 = [0, 0, 0, 0, ωr1]
```

Chapitre C. Résultat de l'étude de l'identifiabilité structurelle du modèle (4.14)

---

—> Observables :

$$H1 = G$$

—> Initial conditions :

$$[g0, i0, i0, 0, 0]$$

—> Parameters to be considered in the analysis :

$$[P_1, P_2, S_I, \omega_{i_1}, \omega_{i_2}, k_{g0}, \omega_{r_1}, \omega_{r_2}, k_{gr}]$$

\*\*\*\*\*

-> COMPUTES LIE DERIVATIVES

\*\*\*\*\*

COMPUTING LIE DERIVATIVES OF ORDER 1

.....

->The rank of the Jacobian generated by 1 derivative is 1.

.....

COMPUTING LIE DERIVATIVES OF ORDER 2

.....

->The rank of the Jacobian generated by 2 derivatives is 4.

->The rank of the next Jacobian is expected to be maximum 7.

.....

COMPUTING LIE DERIVATIVES OF ORDER 3

.....

->The rank of the Jacobian generated by 3 derivatives is 9.

\*\*\*\*\*

-> COMPUTES IDENTIFIABILITY TABLEAU

\*\*\*\*\*

—>The rank of the full Jacobian matrix is 9

—>THE RANK OF THE FULL JACOBIAN IS COMPLETE, THUS AT LEAST LOCAL IDENTIFIABILITY IS GUARANTEED

\*\*\*\*\*

->THE REMAINING PARAMETERS (APART FROM IDENTIFIABLE OR NON-IDENTIFIABLE), AND THE CORRESPONDING RELATIONS

\*\*\*\*\*

—> Parameters :

$$[P_1 P_2 S_i \omega_{i_1} \omega_{i_2} k_{g0} \omega_{r_1} \omega_{r_2} k_{gr}]$$

---

—> THE SYMBOLIC SOLUTION OF THE REMAINING PARAMETERS :

$$\begin{aligned}
P_1 & : [4x1 \text{ sym}] \\
P_2 & : [4x1 \text{ sym}] \\
\omega_{i_1} & : [4x1 \text{ sym}] \\
\omega_{i_2} & : [4x1 \text{ sym}] \\
k_{g0} & : [4x1 \text{ sym}] \\
k_{gr} & : [4x1 \text{ sym}] \\
\omega_{r_1} & : [4x1 \text{ sym}] \\
\omega_{r_2} & : [4x1 \text{ sym}] \\
S_I & : [4x1 \text{ sym}]
\end{aligned}$$

—> The parameter  $P_1$  has the solution/solutions :

$$x_{11} = -(c2^4 * g0 + 2 * c1 * c2^2 * c3 * g0 - 2 * c3^2 * c1^2 * g0 - 3 * c1^2 * c2^3 + 3 * c2 * c1^3 * c3 - c2 * c5 * c1^2 * g0 - c2 * c7 * c1 * u0 * g0^2) / c1 / (-2 * g0 * c2 * c3 * c1 - 3 * c1^2 * c2^2 + 3 * c1^3 * c3 - c5 * c1^2 * g0 + 3 * c2^3 * g0 - c7 * c1 * u0 * g0^2)$$

**or**

$$x_{12} = x_{11}$$

**or**

$$x_{13} = x_{11}$$

**or**

$$x_{14} = x_{11}$$

—> The parameter  $P_2$  has the solution/solutions :

$$x_{22} = -(-2 * g0 * c2 * c3 * c1 - 3 * c1^2 * c2^2 + 3 * c1^3 * c3 - c5 * c1^2 * g0 + 3 * c2^3 * g0 - c7 * c1 * u0 * g0^2) * (-c2^2 + c3 * c1) / u0 / (2 * g0^2 * c2^2 * c3^2 + 2 * c6 * c1 * g0^2 * c2^2 - 2 * c6 * c1^2 * g0^2 * c3 - 13 * c1 * c2^3 * g0 * c3 - 3 * c1^2 * c3 * c7 * u0 * g0^2 - 2 * c2^3 * g0^2 * c5 + 3 * c1^4 * c3^2 + 10 * c1^2 * c3^2 * g0 * c2 + 3 * c2^5 * g0 + 3 * c1 * c2^2 * c7 * u0 * g0^2 + 7 * c1^2 * c2^2 * c5 * g0 - 6 * c1^3 * c2^2 * c3 + 3 * c1^2 * c2^4 - 7 * c1^3 * c3 * c5 * g0 - 2 * c5 * c1 * g0^2 * c2 * c3 + 2 * c5^2 * c1^2 * g0^2)$$

**or**

$$x_{22} = x_{21}$$

**or**

$$x_{23} = x_{21}$$

**or**

$$x_{24} = x_{21}$$

—> The parameter  $S_I$  has the solution/solutions :

$$x_{31} = -2 * g0 * (c3^2 * c1^2 + c2^4 - 2 * c1 * c2^2 * c3) / \exp(-(-2 * g0 * c2 * c3 * c1 - 3 * c1^2 * c2^2 + 3 * c1^3 * c3 - c5 * c1^2 * g0 + 3 * c2^3 * g0 - c7 * c1 * u0 * g0^2) * (-c2^2 + c3 * c1) / (2 * g0^2 * c2^2 * c3^2 + 2 * c6 * c1 * g0^2 * c2^2 - 2 * c6 * c1^2 * g0^2 * c3 - 13 * c1 * c2^3 * g0 * c3 - 3 * c1^2 * c3 * c7 * u0 * g0^2 - 2 * c2^3 * g0^2 * c5 + 3 * c1^4 * c3^2 + 10 * c1^2 * c3^2 * g0 * c2 + 3 * c2^5 * g0 + 3 * c1 * c2^2 * c7 * u0 * g0^2 + 7 * c1^2 * c2^2 * c5 * g0 - 6 * c1^3 * c2^2 * c3 + 3 * c1^2 * c2^4 - 7 * c1^3 * c3 * c5 * g0 - 2 * c5 * c1 * g0^2 * c2 * c3 + 2 * c5^2 * c1^2 * g0^2)) / c1 / (-2 * g0 * c2 * c3 * c1 - 3 * c1^2 * c2^2 + 3 * c1^3 * c3 - c5 * c1^2 * g0 + 3 * c2^3 * g0 - c7 * c1 * u0 * g0^2)$$

**or**

$$x_{32} = x_{31}$$

**or**

$$x_{33} = x_{31}$$

**or**

$$x_{34} = x_{31}$$

—> The parameter  $\omega_{i_1}$  has the solution/solutions :

$$x_{41} = 1/2 * (3 * c3 * c1^2 - c5 * c1 * g0 - 3 * c1 * c2^2 + g0 * c2 * c3 - (-3 * g0^2 * c2^2 * c3^2 - 4 * c6 * c1 * g0^2 * c2^2 + 4 * c6 * c1^2 * g0^2 * c3 + 20 * c1 * c2^3 * g0 * c3 - 8 * c1^2 * c2^2 * c5 * g0 - 14 * c1^2 * c3^2 * g0 * c2 + 8 * c1^3 * c3 * c5 * g0 + 2 * c5 * c1 * g0^2 * c2 * c3 + 4 * c2^3 * g0^2 * c5 + 3 * c1^4 * c3^2 + 3 * c1^2 * c2^4 + 6 * c1^2 * c3 * c7 * u0 * g0^2 - 6 * c1 * c2^2 * c7 * u0 * g0^2 - 6 * c1^3 * c2^2 * c3 - 3 * c5^2 * c1^2 * g0^2 - 6 * c2^5 * g0)^{1/2}) / (-c2^2 + c3 * c1) / g0$$

**or**

$$x_{42} = 1/2 * (3 * c3 * c1^2 - c5 * c1 * g0 - 3 * c1 * c2^2 + g0 * c2 * c3 + (-3 * g0^2 * c2^2 * c3^2 - 4 * c6 * c1 * g0^2 * c2^2 + 4 * c6 * c1^2 * g0^2 * c3 + 20 * c1 * c2^3 * g0 * c3 - 8 * c1^2 * c2^2 * c5 * g0 - 14 * c1^2 * c3^2 * g0 * c2 + 8 * c1^3 * c3 * c5 * g0 + 2 * c5 * c1 * g0^2 * c2 * c3 + 4 * c2^3 * g0^2 * c5 + 3 * c1^4 * c3^2 + 3 * c1^2 * c2^4 + 6 * c1^2 * c3 * c7 * u0 * g0^2 - 6 * c1 * c2^2 * c7 * u0 * g0^2 - 6 * c1^3 * c2^2 * c3 - 3 * c5^2 * c1^2 * g0^2 - 6 * c2^5 * g0)^{1/2}) / (-c2^2 + c3 * c1) / g0$$

**or**

$$x_{43} = x_{41}$$

**or**

$$x_{44} = x_{42}$$

—> The parameter  $\omega_{i_2}$  has the solution/solutions :

$$x_{51} = -c4^3 * c1^2 / (c8 * c1 * c4 * c2 - c8^2 * c1^2 - c4^2 * c2^2 + c9 * c1^2 * c4)$$

**or**

$$x_{52} = x_{51}$$

**or**

$$x_{53} = x_{51}$$

**or**

$$x_{54} = x_{51}$$

—> The parameter  $k_{g0}$  has the solution/solutions :

$$x_{61} = (c1^2 - g0 * c2) / c1$$

**or**

$$x_{62} = x_{61}$$

**or**

$$x_{63} = x_{61}$$

**or**

$$x_{64} = x_{61}$$

—> The parameter  $\omega_{r_1}$  has the solution/solutions :

$$x_{71} = (1/2 * c4 * c2 - 1/2 * c8 * c1 - 1/2 * (-3 * c4^2 * c2^2 + 2 * c8 * c1 * c4 * c2 - 3 * c8^2 * c1^2 + 4 * c9 * c1^2 * c4)^{1/2}) / c1 / c4$$

**or**

$$x_{72} = x_{71}$$

**or**

$$x_{73} = (1/2 * c4 * c2 - 1/2 * c8 * c1 + 1/2 * (-3 * c4^2 * c2^2 + 2 * c8 * c1 * c4 * c2 - 3 * c8^2 * c1^2 + 4 * c9 * c1^2 * c4)^{1/2}) / c4 / c1$$

**or**

$$x_{74} = x_{71}$$

—> The parameter  $\omega_{r_2}$  has the solution/solutions :



---


$$x_{81} = 1/2 * (3 * c3 * c1^2 - c5 * c1 * g0 - 3 * c1 * c2^2 + g0 * c2 * c3 + (-3 * g0^2 * c2^2 * c3^2 - 4 * c6 * c1 * g0^2 * c2^2 + 4 * c6 * c1^2 * g0^2 * c3 + 20 * c1 * c2^3 * g0 * c3 - 8 * c1^2 * c2^2 * c5 * g0 - 14 * c1^2 * c3^2 * g0 * c2 + 8 * c1^3 * c3 * c5 * g0 + 2 * c5 * c1 * g0^2 * c2 * c3 + 4 * c2^3 * g0^2 * c5 + 3 * c1^4 * c3^2 + 3 * c1^2 * c2^4 + 6 * c1^2 * c3 * c7 * u0 * g0^2 - 6 * c1 * c2^2 * c7 * u0 * g0^2 - 6 * c1^3 * c2^2 * c3 - 3 * c5^2 * c1^2 * g0^2 - 6 * c2^5 * g0)^{1/2}) / (-c2^2 + c3 * c1) / g0$$

**or**

$$x_{82} = 1/2 * (3 * c3 * c1^2 - c5 * c1 * g0 - 3 * c1 * c2^2 + g0 * c2 * c3 - (-3 * g0^2 * c2^2 * c3^2 - 4 * c6 * c1 * g0^2 * c2^2 + 4 * c6 * c1^2 * g0^2 * c3 + 20 * c1 * c2^3 * g0 * c3 - 8 * c1^2 * c2^2 * c5 * g0 - 14 * c1^2 * c3^2 * g0 * c2 + 8 * c1^3 * c3 * c5 * g0 + 2 * c5 * c1 * g0^2 * c2 * c3 + 4 * c2^3 * g0^2 * c5 + 3 * c1^4 * c3^2 + 3 * c1^2 * c2^4 + 6 * c1^2 * c3 * c7 * u0 * g0^2 - 6 * c1 * c2^2 * c7 * u0 * g0^2 - 6 * c1^3 * c2^2 * c3 - 3 * c5^2 * c1^2 * g0^2 - 6 * c2^5 * g0)^{1/2}) / (-c2^2 + c3 * c1) / g0$$

**or**

$$x_{83} = x_{81}$$

**or**

$$x_{84} = x_{82}$$

—> The parameter  $k_{gr}$  has the solution/solutions :

$$x_{91} = (1/2 * c4 * c2 - 1/2 * c8 * c1 + (1/2) * (-3 * c4^2 * c2^2 + 2 * c8 * c1 * c4 * c2 - 3 * c8^2 * c1^2 + 4 * c9 * c1^2 * c4)^{1/2}) / c4 / c1$$

**or**

$$x_{92} = x_{91}$$

**or**

$$x_{93} = (1/2 * c4 * c2 - 1/2 * c8 * c1 - (1/2) * (-3 * c4^2 * c2^2 + 2 * c8 * c1 * c4 * c2 - 3 * c8^2 * c1^2 + 4 * c9 * c1^2 * c4)^{1/2}) / c1 / c4$$

**or**

$$x_{94} = x_{93}$$

\*\*\*\*\*

—> THE MODEL IS STRUCTURALLY LOCALLY IDENTIFIABLE

\*\*\*\*\*

Les quatre solutions sont  $(x_{11}, x_{21}, x_{31}, x_{41}, x_{51}, x_{61}, x_{71}, x_{81}, x_{91})$ ,  $(x_{11}, x_{21}, x_{31}, x_{42}, x_{51}, x_{61}, x_{71}, x_{82}, x_{91})$ ,  
 $(x_{11}, x_{21}, x_{31}, x_{41}, x_{51}, x_{61}, x_{73}, x_{81}, x_{93})$  et  $(x_{11}, x_{21}, x_{31}, x_{42}, x_{51}, x_{61}, x_{73}, x_{82}, x_{93})$



## Annexe D

# Codes Matlab équations de sensibilité et calcul de la divergence de Kullback-Leibler pour le modèle développé

```
function par = ModelSensExpParameter
%Parameter Model Exponentiel
%=====
par.P1=0.003;
par.P2=0.0008;
par.Si=60;
par.kg0= 0.01;
par.kgr= 0.04;
par.wi2= 0.009;
par.wi1= 0.006;
par.wr2=0.02;
par.wr1=0.008;

function xdot=ModelSensExp(t,x,Uins,Urep,par)
% The function implements the exponential model for the gluco-regulatory system
% including absorption of food and subcutaneous absorption of short-acting insulin
%
% The model is in the form
```

```

%
% xdot(t) = (dx/dt)(t) = f(x(t),uins,urep,par)
%
% with
%
% time : t [min]
% States: x = [G; X2; X2; D2; D1]
% D1: Glucose compartment 1 [g/min]
% D2: Glucose compartment 2 [g/min]
% X1: Insulin compartment 1 [U/min]
% X2: Insulin compartment 2 [U/min]
% G : Interstitial glucose (measurable) [g/l]
% SG /SX2 ... : sensitivity equations
% Parameters: par = (P1; Si; P2;kg0; kgr; wi2; wi1; wr2;wr1) (this is a struct).
%
% The parameters may be constructed using the function ModelSensExpParameter.
% =====
% Created: 05.03.2012 IBA/SUPELEC
% inspiré type de fichier de JBJ modèle Hovorka - DTU Informatics
% =====

G = x(1,1); % Glucose
X2 = x(2,1); % Insuline
X1 = x(3,1); % Insuline
D2 = x(4,1); % Repas
D1 = x(5,1); % Repas
SGkg0 = x(6,1); % dG/dkg0
SGkgr = x(7,1); % dG/dkgr
SGP1 = x(8,1); % dG/dP1
SGP2 = x(9,1); % dG/dP2
SGSi = x(10,1); % dG/dSi
SGwi1 = x(11,1); % dG/dwi1
SGwi2 = x(12,1); % dG/dwi2
SGwr1 = x(13,1); % dG/dwr1
SGwr2 = x(14,1); % dG/dwr2
SX2wi1 = x(15,1); % dX2/dwi1
SX1wi1 = x(16,1); % dX1/dwi1
SX2wi2 = x(17,1); % dX2/dwi1
SD2wr1 = x(18,1); % dX1/dwi1
SD1wr1 = x(19,1); % dX2/dwi1
SD2wr2 = x(20,1); % dX1/dwi1

P1=par.P1;
P2=par.P2;
Si=par.Si;
kg0=par.kg0;
wi1=par.wi1;
wi2=par.wi2;
wr1=par.wr1;
wr2=par.wr2;
kgr=par.kgr;

Gdot=-P1*G-P2*G*exp(Si*X2)+kg0+kgr*D2;

```

---

```

X2dot=-wi2*(X2-X1);
X1dot=-wi1*(X1-Uins);
D2dot=-wr2*(D2-D1);
D1dot=-wr1*(D1-Urep);
SGkg0dot=-P1*SGkg0-P2*exp(Si*X2)*SGkg0 + 1;
SGkgrdot=-P1*SGkgr-P2*exp(Si*X2)*SGkgr + D2;
SGP1dot=-P1*SGP1-G-P2*exp(Si*X2)*SGP1;
SGP2dot=-P1*SGP2-P2*exp(Si*X2)*SGP2-G*exp(Si*X2);
SGSidot=-P1*SGSi-P2*exp(Si*X2)*SGSi-P2*X2*G*exp(Si*X2);
SGwi1dot=-P1*SGwi1-P2*exp(Si*X2)*SGwi1-P2*G*exp(Si*X2)*Si*SX2wi1;
SGwi2dot=-P1*SGwi2-P2*exp(Si*X2)*SGwi2-P2*G*exp(Si*X2)*Si*SX2wi2;
SGwr1dot=-P1*SGwr1-P2*exp(Si*X2)*SGwr1+kgr*SD2wr1;
SGwr2dot=-P1*SGwr2-P2*exp(Si*X2)*SGwr2+kgr*SD2wr2;
SX2wi2dot=-wi2*SX2wi2-X2+X1;
SX2wi1dot=-wi2*SX2wi1+wi2*SX1wi1;
SX1wi1dot=-wi1*SX1wi1-X1+Uins;
SD2wr2dot=-wr2*SD2wr2-D2+D1;
SD2wr1dot=-wr2*SD2wr1+wr2*SD1wr1;
SD1wr1dot=-wr1*SD1wr1-D1+Urep;

xdot=[Gdot;X2dot;X1dot;D2dot;D1dot;SGkg0dot;SGkgrdot;SGP1dot;SGP2dot;SGSidot;...
SGwi1dot;SGwi2dot;SGwr1dot;SGwr2dot;SX2wi2dot;SX2wi1dot;SX1wi1dot;SD2wr2dot;SD2wr1dot

```

---

```

function[Tx,G,X2,X1,D2,Sensitivity] = ModelSensExpSimulation(T,x0,Uins,Urep,par)
% Solve ModelSensExp using Runge-Kutta
%
% syntax: [Tx,G,X2,X1,D2,Sensitivity]=ModelSensExpSimulation(T,x0,Uins,Urep,par)
%
% G: [g/l] measured glucose
% Sensitivity: solutions équations de sensibilité
% Uins : [U/min] injected insulin
% Urep : [mg/min]
% par : Parameters (see ModelSensExpParameter.m)
% x0 : initial value
% =====
options = odeset('RelTol',1e-6,'AbsTol',1e-6);
nx = length(x0);
N = length(T);
Tx(1) = T(1);
X = x0';
for k=1:N-1
x = X(end,:);
[Tk,Xk]=ode45(@ModelSensExp,[T(k) T(k+1)],x,options,Uins(:,k),Urep(:,k),par);
X = [X; Xk];
Tx = [Tx; Tk];
end

G = X(:,1);
X2 = X(:,2);
X1 = X(:,3);
D2 = X(:,4);

```

```
Sensitivity=X(:,6:end);
```

---

```

    %Fichier principal
    %états initiaux
    %scénario
    %simulation
    %résultats et divergence K-L

clear all
close all
clc
%% états initiaux
par = ModelSensExpParameter;

uss=0.03; % insuline basale
dss=0; % repas 0
xinit = [1.26;uss;uss;0;0;zeros(15,1)] ;

% Calcul état initial pour u fixé
[Gss,X2ss,D2ss,SensGss,xss] = SensExpBasalState(uss,dss,par,xinit);
%% Scénario
%échantillonnage
Ts=1;
%bolus fait au repas en unité
ubolus = [5 11 7]./Ts; %
%quantité de glucides ingérés en g
dmeal = [80 120 100]./Ts;

T = 0:Ts:60*24; % temps en minute , 24 = 24h de simulation
N = length(T);
Uins = repmat(uss,1,N);
Urep = repmat(dss,1,N);

%Temps repas
idx = (60/Ts)*[7 12 19] + 1;
Urep(1,idx) = Urep(1,idx)+(dmeal); % repas
Uins(1,idx) = Uins(1,idx)+(ubolus); % bolus ajouté au repas

%% Simulation
[Tx,G,X2,X1,D2,Sensitivity]=ModelSensExpSimulation(T,xss,Uins,Urep,par);

%obtention données à 1 min
[ValTxmin,indTx]=find(mod(Tx,1)==0);
IndFTx=[];
for i=1:2:length(ValTxmin)
IndFTx=[IndFTx;ValTxmin(i)];
end

%% Equations sensibilités
Senss=Sensitivity(IndFTx,:);

SensG =Senss(:,1:9);
SGkg0 = SensG(:,1); % dG/dkg0
SGkgr = SensG(:,2); % dG/dkgr
SGP1 = SensG(:,3); % dG/dP1
SGP2 = SensG(:,4); % dG/dP2
SGSi = SensG(:,5); % dG/dSi

```

---

```

SGwi1 = SensG(:,6); % dG/dwi1
SGwi2 = SensG(:,7); % dG/dwi2
SGwr1 = SensG(:,8); % dG/dwr1
SGwr2 = SensG(:,9); % dG/dwr2

%% Calcul Divergence KullbackLeibler
P1=par.P1;
P2=par.P2;
Si=par.Si;
kg0=par.kg0;
wi1=par.wi1;
wi2=par.wi2;
wr1=par.wr1;
wr2=par.wr2;
kgr=par.kgr;

%EcarTypebruit
sigm=0.1;

%valeur vecteur paramètre
Theta0=[kg0;kgr;P1;P2;Si;wi1;wi2;wr1;wr2];
%variation en pourcentage
% variation de 0.1% pour ensemble des paramètres % d'ou approximativement (rand(9,1)/
% variation paramétrique effective signée Test: (-1)^floor(rand(9,1)*10)
deltaTheta0=(-1).^floor(rand(9,1).*10)).*(rand(9,1)/100).*Theta0;
%divergence Kullback Leibler
Kss=(deltaTheta0'*(SensG'*SensG)*deltaTheta0)/(sigm^2)

```





# Annexe E

## Code Matlab Estimation

### Paramétrique

```
%Adaptation du fichier main Emile Simon (Author: Emile Simon, 18th october 2011)
pour estimer les paramètres,
%Application Méthode proposée de redémarrage de fminsearch
%Utilisation modification de fminsearch, fminsearchbnd
%fminsearchbnd (Author: John D'Errico, : 7/23/2006)
%Cette fonction permet de borner les paramètres et ainsi éviter dégénérescence
calcul (calcul ode pour fct objectif)

%Methodologie :
%Choix paramètre initiales aléatoire(ordre de grandeur connu, resultat identification
toolbox)
%Borne min et max sur les paramètres, Choix de la précision
%1er résultat optimisation fminsearchbnd direct
%2ème résultat optimisation fminsearchbnd relancer à partir dernière estimation

%fct objectif : M estimateur
%possibilité choisir Huber, Welsh ou Moindre Carrée
clear all
close all
clc

global CGM T Uins Urep reponse;

%Chargement données
load Pat_IF6_P271050_gram

echant=1;
deb=1900;
s=4100;
%vecteur colonne
Uins=(Uins(deb:echant:s));
```

```

Urep=(Urep(deb:echant:s));
CGM=(CGM(deb:echant:s));
T=[0:echant:(s-deb)'];

%Choix de la précision
precf = 10^-4; %précision fct objective
precx = 10^-4; %précision sortie algorithme
precs = 10^-4; %précision pour permettre le redémarrage
ntests =3; %Nombre de répétitions
aff = 1; %mettre à 1 pour afficher le "display"
if(aff==1)
Affichage= 'iter';
else
Affichage = 'off';
end
display('Choix du critère (Huber sinon)')
display('1 : Huber')
display('2 : Welsh')
display('3 : Moindre carrée')
reponse=input('Choix? ');
%borne inf et sup
XVmin = [1e-14 0 1e-12 1e-4 1e-4 1e-4 1e-4];
XVmax = [1e-1 800 1e-1 10 5e-1 5e-1 50 ];

if isempty(reponse)
reponse=1;
end;

%creation nom fichier .mat unique
%NbRepetition, Critère, Date
nomfichier=strcat(strtrim('NbRepet'),strtrim('_'),strtrim(int2str(ntests)),strtrim('_'),
strtrim(int2str(reponse)),strtrim('_'),strtrim(date));
myfile=[nomfichier '.mat'];
Objectif = @FctErrorOptNM;%The objective function to be minimized.
options = optimset('TolF',precf,'TolX',precx,'MaxFunEvals',inf,'MaxIter',inf,'Display
xx0=zeros(ntests,7);
haz=zeros(1,7);

for i =1:ntests
%Point au hasard ordre grandeur paramètres
for j=1:7
haz(j)=1+((-1)^floor(rand*10))*((rand)/2);
end
x0=haz.*[1e-3 100 1e-4 1e-1 1e-3 1e-2 1e-1];
xx0(i,1:7)=x0;

tic
[Sol1(i,1:7),Obj1(i)] = fminsearchbnd(Objectif,x0,XVmin,XVmax,options);
T1(i) = toc;
acc = 1; Obj2(i) = Obj1(i); Sol2(i,1:7)=Sol1(i,1:7);
while (acc>precs)
Objp(i) = Obj2(i);
[Sol2(i,1:7),Obj2(i)] = fminsearchbnd(Objectif,Sol2(i,1:7),XVmin,XVmax,options);
acc = abs(abs(Objp(i)/Obj2(i))-1);

```

---

```

end
T2(i) = toc;
save(myfile, 'xx0', 'Obj1', 'Sol1', 'T1', 'Obj2', 'Sol2', 'T2');
i
end

```

---

```

function [result] = FctErrorOptNM(partheta)
%Calcul de l'erreur selon le critère choisi

global CGM T Uins Urep reponse;
%reactor model
xinit = [CGM(1) Uins(1) Uins(1) Urep(1) Urep(1)]';
[yypred]=ModelExpSimulationRap(T,xinit,[Uins,Urep],partheta);

%% choix critère
%fixation cste c, critère welsh
c=2.9846;
%calcul vecteur erreur
errcalc=yypred-CGM;
if reponse==1
%critère Huber
% crit(i)=e(i)^2/2 si |e(i)|<k
% crit(i)=k*(|e(i)|-k/2) sinon
errvabs=abs(errcalc);
k=1.4*(median(abs(errcalc-median(errcalc)))/0.7);
crit=((errvabs-k)<=0);%vecteur logique 1 si vrai et 0 si faux
crit1=crit+0; %vecteur numérique
crit2=1-crit1; %vecteur numérique

result=sum(crit1.*((errcalc.^2)./2)+crit2.*(k.*(errvabs-(k/2)))); %calcul erreur,
produit terme à terme + somme
elseif reponse==2
%critère welsh
% crit(i)=((c^2)/2)*(1-exp(-(e(i)/c)^2))
result=sum(((c^2)/2)*(1-exp(-((errcalc./c).^2))));
else
% moindre carrée
result=sum(errcalc.^2);
end
end

```

---

```

function [GG]=ModelExpSimulationRap(T,x0,u,par)
options = odeset('RelTol',1e-3,'AbsTol',1e-6,'MaxStep',0.9);
xinit = x0';
Tsp=T';

[Tx,X]=ode45(@(t,y) ModelExponentiel(t,y,T,u,T,par),Tsp,xinit,options);
nn=length(Tx);
GG=zeros(nn,1);
GG(:,1)=X(:,1);

```

---

```
function xdot=ModelExponentiel(t,x,u,partheta)
G = x(1,1); % Glucose
X2 = x(2,1); % Insuline
X1 = x(3,1); % Insuline
D2 = x(4,1); % Repas
D1 = x(5,1); % Repas
P1=partheta(1);
Si=partheta(2);
P2=partheta(3);
kg0=partheta(4);
wi=partheta(5);
wr=partheta(6);
kgr=partheta(7);
ui=u(floor(t+1),1);
ur=u(floor(t+1),2);
%ui=u(1);
%ur=u(2);
Gdot=-P1*G-P2*G*exp(Si*X2)+kg0+kgr*D2;
X2dot=-wi*(X2-X1);
X1dot=-wi*(X1-ui);
D2dot=-wr*(D2-D1);
D1dot=-wr*(D1-ur);
xdot=[Gdot;X2dot;X1dot;D2dot;D1dot];
end
```

# Annexe F

## Connaissances a priori sur le système : détail des calculs

**Remarque F.1.** Soit  $t_{max(ins)} \in \mathbb{R}^+$ , l'instant où la fonction  $X_2(t)$  est maximale. On suppose que la concentration d'insuline au début de l'expérience est nulle ( $X_1(t_0) = X_2(t_0) = 0$ ). On injecte un bolus de  $k$  unités d'insuline entre  $t_0$  et  $t_1$ , où  $t_1$  est un instant quelconque avec  $t_1 > t_0$  (i.e.  $U_i(t) = k\mathbf{1}_{t \in [t_0; t_1]}$ ). Sous ces hypothèses,

$$t_{max(ins)} = \begin{cases} \frac{1}{\omega_i} + t_0 & \text{si } \omega_{i_1} = \omega_{i_2} = \omega_i \\ \frac{1}{\omega_{i_2} - \omega_{i_1}} \log\left(\frac{\omega_{i_2}}{\omega_{i_1}}\right) + t_0 & \text{si } \omega_{i_1} \neq \omega_{i_2} \end{cases}$$

*Preuve.* En supposant  $X_1(t_0) = 0$  et  $U_i(t) = k\mathbf{1}_{t \in [t_0; t_1]}$ , on a, sous l'hypothèse que  $t \geq t_1$  :

$$\begin{aligned} X_1(t) &= \int_{t_0}^t \omega_{i_1} e^{-\omega_{i_1}(t-\tau)} U_i(\tau) d\tau = k\omega_{i_1} e^{-\omega_{i_1} t} \int_{t_0}^{t_1} e^{\omega_{i_1} \tau} d\tau \\ &= k e^{-\omega_{i_1} t} (e^{\omega_{i_1} t_1} - e^{\omega_{i_1} t_0}) \end{aligned} \tag{F.1}$$

Si  $X_2(t_0) = 0$ , on a alors

$$\begin{aligned}
 X_2(t) &= \int_{t_0}^t \omega_{i_2} e^{-\omega_{i_2}(t-\tau)} X_1(\tau) d\tau = \omega_{i_2} e^{-\omega_{i_2}t} \int_{t_0}^t e^{\omega_{i_2}\tau} (k e^{-\omega_{i_1}\tau} (e^{\omega_{i_1}t_1} - e^{\omega_{i_1}t_0})) d\tau \\
 &= k\omega_{i_2} e^{-\omega_{i_2}t} (e^{\omega_{i_1}t_1} - e^{\omega_{i_1}t_0}) \int_{t_0}^t e^{(\omega_{i_2}-\omega_{i_1})\tau} d\tau \\
 &= \begin{cases} k\omega_{i_2} e^{-\omega_{i_2}t} (e^{\omega_{i_1}t_1} - e^{\omega_{i_1}t_0}) \left( \frac{e^{t(\omega_{i_2}-\omega_{i_1})} - e^{t_0(\omega_{i_2}-\omega_{i_1})}}{\omega_{i_2}-\omega_{i_1}} \right) & \text{si } \omega_{i_1} \neq \omega_{i_2} \\ k\omega_i e^{-\omega_i t} (e^{\omega_i t_1} - e^{\omega_i t_0}) (t - t_0) & \text{si } \omega_{i_1} = \omega_{i_2} = \omega_i \end{cases} \quad (\text{F.2})
 \end{aligned}$$

Lorsque  $X_2(t)$  est maximale,  $\dot{X}_2(t) = 0 = -\omega_{i_2}(X_2(t) - X_1(t))$ , ce qui implique que  $X_2(t) = X_1(t)$ . Dans ce cas, si  $\omega_{i_1} \neq \omega_{i_2}$ ,

$$\begin{aligned}
 k e^{-\omega_{i_1}t} (e^{\omega_{i_1}t_1} - e^{\omega_{i_1}t_0}) &= k\omega_{i_2} e^{-\omega_{i_2}t} (e^{\omega_{i_1}t_1} - e^{\omega_{i_1}t_0}) \left( \frac{e^{t(\omega_{i_2}-\omega_{i_1})} - e^{t_0(\omega_{i_2}-\omega_{i_1})}}{\omega_{i_2} - \omega_{i_1}} \right) \\
 \frac{\omega_{i_1}}{\omega_{i_1} - \omega_{i_2}} e^{t(\omega_{i_2}-\omega_{i_1})} &= \frac{\omega_{i_2}}{\omega_{i_1} - \omega_{i_2}} e^{t_0(\omega_{i_2}-\omega_{i_1})} \\
 t &= \frac{1}{\omega_{i_2} - \omega_{i_1}} \log\left(\frac{\omega_{i_2}}{\omega_{i_1}}\right) + t_0 \quad (\text{F.3})
 \end{aligned}$$

Tandis que si  $\omega_{i_1} = \omega_{i_2} = \omega_i$ ,

$$t = \frac{1}{\omega_i} + t_0 \quad (\text{F.4})$$

en utilisant le même raisonnement. □

# Table des figures

1.1	Schéma simplifié représentant l'évolution de la glycémie en fonction des différentes périodes temporelles suivant l'ingestion de glucides (repas). . . . .	13
1.2	Organes et tissus (en gras) ayant un rôle dans la régulation de la glycémie (dessin supérieur issu de <a href="#">Lem (2008)</a> ) . . . . .	14
1.3	Schéma représentant la répartition de la production et de la consommation de glucose en période postabsorptive (et début de période de jeûne). . . . .	15
1.4	Schéma simplifié du fonctionnement des transporteurs de glucose insulino-dépendant GLUT4 permettant de faire entrer le glucose dans les cellules. . . . .	21
2.1	Schéma représentant la sécrétion physiologique d'insuline en fonction des repas et le comportement associé de la glycémie. . . . .	26
2.2	Photo d'une pompe à insuline combinée à un capteur de glucose, <i>Animas<sup>®</sup> Vibe<sup>TM</sup></i> . Ce produit est la combinaison d'une pompe à insuline <i>Animas<sup>®</sup></i> et du capteur de glucose (en blanc) <i>Dexcom<sup>®</sup></i> (photo gracieusement fournie par <i>Novolab<sup>®</sup></i> , distributeur du produit en France). . . . .	28
2.3	Schéma bloc des entrées agissant sur le patient utilisées pour la détermination de son schéma thérapeutique . . . . .	30
2.4	Exemple de port d'une pompe à insuline et d'un CGM (photo gracieusement fournie par <i>Novolab<sup>®</sup></i> ). . . . .	34
3.1	Exemple d'un modèle à deux compartiments avec une entrée $u_1$ dans le compartiment 1, les coefficients de transfert fractionnels ( $k_{12}, k_{21}$ ) et les taux de dégradation respectifs dans chaque compartiment ( $D_1, D_2$ ). . . . .	42
3.2	Schéma du modèle compartimental du système glucose du modèle de Dalla Man (issu de <a href="#">Dalla Man et al. (2007)</a> ) . . . . .	44
3.3	Schéma du modèle compartimental du système insuline du modèle de Dalla Man (issu de <a href="#">Dalla Man et al. (2007)</a> ) . . . . .	46
3.4	Schéma du modèle compartimental du métabolisme glucidique de Hovorka (issu de <a href="#">Boiroux et al. (2011)</a> ) . . . . .	50

TABLE DES FIGURES

---

4.1	Schéma bloc de la décomposition du système . . . . .	60
4.2	Exemple de courbe d'équilibre pour quatre patients différents des simulateurs (Adulte 1, Adolescent 5, Enfant 3 de l' <i>UVa/Padova T1DM Metabolic Simulator</i> et le Sujet 1 de l' <i>APCam-D10</i> ). . . . .	63
4.3	Représentation de la fonction de perte pour six patients des deux simulateurs.	69
6.1	Sortie du modèle $x_2$ sans bruit et avec ajout d'un bruit blanc gaussien de loi $\mathcal{N}(0, 0.25)$ . . . . .	105
6.2	Représentation du modèle (4.14) et des entrées insuline et repas appliquées .	107
6.3	Coefficients de sensibilité normalisés du modèle. . . . .	110
6.4	Courbes représentant les distributions de l'insuline dans le corps pour les insulines asparte et lispro (Plank (2002)) . . . . .	113
6.5	La figure à gauche représente la répartition des points $(t_{\frac{1}{2}max(ins)}, t_{max(ins)})$ générés tandis que la figure à droite représente la répartition des valeurs estimées des paramètres $(\omega_{i_1}, \omega_{i_2})$ correspondant. . . . .	115
6.6	Modèle supposé avec deux constantes de temps différentes et égale à $\omega_{i_1} = 0,009$ et $\omega_{i_2} = 0,003$ et meilleure approximation avec $\omega_{i_1} = \omega_{i_2} = 0,0052$ . .	116
6.7	La figure à gauche représente la répartition des points $(t_{\frac{1}{2}max(ins)}, t_{max(ins)})$ générés tandis que la figure à droite représente la répartition des valeurs des paramètres estimées $(\omega_{i_1}, \omega_{i_2})$ correspondantes. . . . .	117
7.1	Représentation des entrées repas et insuline considérée et de la glycémie associée	125
7.2	Résultats de l'estimation paramétrique pour les trois choix de bruits considérés.	128
7.3	Ensemble des données disponibles pour l'adulte IF9. En rouge, la plage de données sélectionnée. . . . .	131
7.4	Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF1. . . . .	135
7.5	Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF2. . . . .	135
7.6	Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF3. . . . .	136
7.7	Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF6. . . . .	136
7.8	Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF7. . . . .	137
7.9	Résultat de l'identification paramétrique pour le patient IF9. . . . .	137



# Liste des tableaux

1.1	Les transporteurs de glucose et leurs zones d'actions. . . . .	20
2.1	Tableau récapitulatif de l'action des insuline analogue rapide et lente. . . . .	27
3.1	Paramètres et variables du modèle présenté dans la <a href="#">Figure 3.1</a> . . . . .	42
3.2	Variables du système glucose. . . . .	45
3.3	Paramètres du système glucose. . . . .	45
3.4	Variables du système insuline. . . . .	47
3.5	Paramètres du système insuline. . . . .	47
3.6	Paramètres et variables du schéma synthétique du modèle de Hovorka représenté <a href="#">Figure 3.4</a> . . . . .	51
3.7	Paramètres du sous-système glucose du modèle de Hovorka . . . . .	52
3.8	Paramètres du sous-système insuline du modèle de Hovorka . . . . .	52
4.1	Tableau représentant une synthèse des valeurs des critères $s_{R_c}$ , $\overline{R}^2$ pour l'ensemble des patients des simulateurs. . . . .	65
4.2	Tableau représentant les valeurs de la fonction de perte pour quelques patients des deux simulateurs. . . . .	68
6.1	Évolution de la valeur du déterminant de la matrice de Fisher issue du modèle <a href="#">(4.14)</a> en fonction du temps. . . . .	108
6.2	Indice de sensibilité $IS$ calculé pour chacun des paramètres en considérant une plage de variation autour de la valeur de $\theta_0$ . . . . .	111
6.3	Résultats issus de l'étude de Plank (2002). Les valeurs entre parenthèses correspondent aux écarts-types constatés. . . . .	112
7.1	Comparaison des valeurs de paramètres obtenues par les deux méthodes d'estimation paramétrique à partir des critères des Moindres Carrés et de Huber sur les données obtenues par simulation. . . . .	127
7.2	Caractéristiques des différents patients . . . . .	129
7.3	Calcul de la glycémie à l'équilibre pour zéro unité d'insuline . . . . .	133

7.4	Résultats de l'estimation paramétrique sur les six patients et validation sur une plage de données postérieure de quelques heures . . . . .	134
A.1	Tableau représentant les valeurs des critères $\overline{R}^2$ , $s_{R_c}$ pour l'ensemble des patients des simulateurs <i>AP-Cam10</i> (sujet) <i>Uva/Padova T1DM Metabolic Simulator</i> (adulte, adolescent, enfant). . . . .	146

# Références

- Andreelli, F. and Girard, J. (2009). Régulation de l'homéostasie glucidique. In Grimaldi, A., editor, *Traité de Diabétologie (tome 1)*, chapter (2), Métabolisme énergétique et physiologie, pages 22–40. Flammarion Médecine Sciences. [12](#), [16](#)
- Antoniadis, A., Berruyer, J., and Carmona, R. (1992). *Regression non lineaire et applications*. Economica, Economie et statistiques avancées edition. [119](#)
- Bailey, T., Zisser, H., and Chang, A. (2009). New Features and Performance of a Next-Generation SEVEN-Day Continuous Glucose Monitoring System with Short Lag Time. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 11(12) :749–755. [34](#)
- Balakrishnan, N. P., Rangaiah, G. P., and Samavedham, L. (2011). Review and analysis of blood glucose (BG) models for type 1 diabetic patients. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50(21) :12041–12066. [41](#)
- Bardi, M. and Capuzzo-Dolcetta, I. (2008). *Optimal Control and Viscosity Solutions of Hamilton-Jacobi-Bellman Equations (Modern Birkhäuser Classics)*. Birkhäuser. [78](#), [79](#)
- Bellman, R. and Astrom, K. J. (1970). On structural identifiability. *Mathematical Biosciences*, 7 :329–339. [91](#)
- Ben Abbes, I., Richard, P.-Y., Lefebvre, M.-A., Guilhem, I., and Poirier, J.-Y. (2013). A closed loop artificial pancreas using a pidd controller based on a new nonlinear model of glucose metabolism. *Journal of Diabetes Science and Technology*. [142](#)
- Benhamou, P.-Y., Catargi, B., Delenne, B., Guerci, B., Hanaire, H., Jeandidier, N., Leroy, R., Meyer, L., Penfornis, A., Radermecker, R.-P., et al. (2012). Real-time continuous glucose monitoring (cgm) integrated into the treatment of type 1 diabetes : Consensus of experts from sfd, evadiac and sfe. *Diabetes & Metabolism*, 38 :S67–S83. [27](#), [28](#), [34](#)
- Benzoni-Gavage, S. (2010). *Calcul différentiel et équations différentielles : Cours et exercices corrigés*. Mathématiques appliquées pour le Master / SMAI. Dunod. [74](#)

## RÉFÉRENCES

---

- Berger, M. and Gostiaux, B. (1992). *Géométrie différentielle : variétés, courbes et surfaces*. Presses Universitaires de France. 78
- Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., and Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 236(6) :E667–677. xii, 37, 54
- Bernard, C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, 1865*. J.P. Ballière et Fils. 12
- Bernard, C. (1881). *L'oeuvre de Claude Bernard*. J.P. Ballière et Fils. vii
- Berthiau, G. and Siarry, P. (2001). État de l'art des méthodes "d'optimisation globale". *RAIRO - Operations Research*, 35 :329–365. 122
- Boiroux, D., Finan, D. A., Jørgensen, J. B., Poulsen, N. K., and H., M. (2011). Strategies for glucose control with type 1 diabetes. In *18th IFAC World Congress, Milano*. 50, 167
- Boitard, C. (2009). Physiopathologie du diabète de type 1. In Grimaldi, A., editor, *Traité de Diabétologie (tome 1)*, chapter (4), Physiopathologie et prévention, pages 113–125. Flammarion Médecine Sciences. 24
- Bolie, V. W. (1961). Coefficients of normal blood glucose regulation. *Journal of Applied Physiology*, 16(5) :783–788. 41
- Bradford, W. C. (1932). *The Wisdom of the Body*. W. W. Norton & Compagny, Inc. 12
- Breton, M. and Kovatchev, B. (2008). Analysis, Modeling, and Simulation of the Accuracy of Continuous Glucose Sensors. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(5) :53–862. 124
- Brogard, J.-M. and Blickle, J.-F. (2004). Histoire des contributions rhénanes et alsaciennes à la compréhension du diabète. *Histoire des Sciences Médicales*, 38(4) :433–440. vii, viii
- Chabert, J.-L. (1989). Gauss et la méthode des moindres carrées. *Revue d'histoire des sciences*, 42(1) :5–26. 120
- Chase, J., Shaw, G., Doran, C., Hudson, N., and Moorhead, K. (2003). Derivative weighted active insulin control algorithms and trials. In *Melbourne, Australia : 5th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems, 21-23 Aug 2003*. 56
- Chase, J. G., Shaw, G. M., Lin, J., Doran, C. V., Hann, C., Robertson, M. B., Browne, P. M., Lotz, T., Wake, G. C., and Broughton, B. (2005). Adaptive bolus-based targeted glucose regulation of hyperglycaemia in critical care. *Medical Engineering & Physics*, 27(1) :1 – 11. xii, 37, 56, 57, 70

- Chassin, L. J., Wilinska, M. E., and Hovorka, R. (2004). Evaluation of glucose controllers in virtual environment : methodology and sample application. *Artificial Intelligence in Medicine*, 32(3) :171 – 181. [xii](#), [37](#), [49](#), [141](#)
- Chin, S. and Chappell, M. (2011). Structural identifiability and indistinguishability analyses of the minimal model and a euglycemic hyperinsulinemic clamp model for glucose-insulin dynamics. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 104(2) :120 – 134. [55](#)
- Chis, O., Banga, J. R., and Balsa-Canto, E. (2011). Genssi : a software toolbox for structural identifiability analysis of biological models. <http://www.iim.csis.es/genssi>. [97](#), [118](#)
- Cobelli, C., Bettini, F., Caumo, A., and Quon, M. J. (1998). Overestimation of minimal model glucose effectiveness in presence of insulin response is due to undermodeling. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 275(6) :E1031–1036. [55](#)
- Cobelli, C., Foster, D., and Toffolo, G. (2000). *Tracer Kinetics in Biomedical Research : From Data to Model*. Kluwer Academic Publishers. [41](#)
- Cormerais, H. and Richard, P.-Y. (2012). Artificial pancreas for type 1 diabetes : Closed-loop algorithm based on error dynamics shaping. *Journal of Process Control*, 22(7) :1219 – 1227. [54](#)
- Cornish-Bowden, A., Jamin, M., and Saks, V. (2005). *Cinetique enzymatique*, volume Collection Grenoble Sciences. EDP Sciences. [56](#)
- Coron, J.-M. (2007). *Control and Nonlinearity*, volume 136 of *Mathematical Surveys and Monograph*. American Mathematical Society. <http://www.ann.jussieu.fr/coron/Documents/Coron-book.pdf>. [78](#), [79](#)
- Dalla Man, C., Camilleri, M., and Cobelli, C. (2006). A system model of oral glucose absorption : Validation on gold standard data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(12) :2472–2478. [67](#)
- Dalla Man, C., Rizza, R. A., and Cobelli, C. (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(10) :1740–1749. [xii](#), [37](#), [43](#), [44](#), [46](#), [47](#), [48](#), [49](#), [70](#), [112](#), [167](#)
- de Cappadoce, A. (1834). *Traité des signes, des causes et de la cure des maladies aiguës et chroniques*. Lagny. [vii](#)
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329(14) :977–986. [25](#)

## RÉFÉRENCES

---

- Djakouré-Platonoff, C., Radermercker, R., Reach, G., Slama, G., and Selam, J. (2003). Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes & Metabolism*, 29(2) :159 – 162. [28](#)
- Dobre, S. (2010). *Analyses de sensibilité et d'identifiabilité globales. Application à l'estimation de paramètres photophysiques en thérapie photodynamique*. PhD thesis, CRAN, Université Henry Poincaré, Nancy. [91](#), [99](#), [100](#), [102](#), [103](#)
- Dobre, S., Bastogne, T., Barberi-Heyob, M., and Richard, A. (2008). Une méthode locale de classification optimale des paramètres identifiables d'un modèle physique. application à la thérapie photodynamique. In *5ème Conférence Internationale Francophone d'Automatique, Bucarest, Romania*. [102](#), [103](#)
- Dochain, D. and Vanrolleghem, P. (2008). Identification of bioprocess model. In Dochain, D., editor, *Bioprocess Control*, chapter 3, pages 47–75. WILEY. [91](#), [100](#), [102](#)
- Dréo, J., Pétrowski, A., Siarry, P., and Taillard, E. (2003). *Métaheuristiques pour l'optimisation difficile*. Eyrolles. [122](#)
- Drouin, P., Blicke, J.-F., Charbonnel, B., Eschwege, E., Guillausseau, P., Plouin, P., Daninos, J., Balarac, N., and Sauvanet, J. (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism*, 25 :72–83. [24](#)
- Edelstein-Keshet, L. (2005). *Mathematical Models in Biology*. Classics in Applied Mathematics. S.I.A.M. [41](#), [42](#)
- Eknoyan, G. and Nagy, J. (2005). A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 12(2) :223–229. [vii](#)
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) (2005). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 353(25) :2643–2653. [25](#)
- Finan, D. A., Palerm, C. C., Doyle, F. J., Zisser, H., Jovanovič, L., Bevier, W. C., and Seborg, D. E. (2008). Identification of empirical dynamic models from type 1 diabetes subject data. In *American Control Conference*, pages 2099–2104. [xii](#), [37](#), [53](#), [54](#)
- Fletcher, R. (2000). *Practical Methods of Optimization, 2nd Edition*. John Wiley & Sons. [114](#), [122](#)
- Fliess, M. (1981). Fonctionnelles causales non linéaires et indéterminées non commutative. *Bulletin de la Société Mathématique de France*, pages 227–238. [95](#)

- Fossati, P. (2004). Edouard laguesse à lille en 1893 crée le terme 'endocrine' et ouvre l'ère de l'endocrinologie. *Histoire des Sciences Médicales*, 28(4) :433–440. [viii](#)
- Gerson, M. (2005). Détémir et glargine : analogues lents de l'insuline (thérapeutique). *Médecine*, 1(3) :106–109. [26](#)
- Gillis, R., Palerm, C. C., Zisser, H., Jovanovič, L., Seborg, D. E., and Doyle III, F. J. (2007). Glucose estimation and prediction through meal responses using ambulatory subject data for advisory mode model predictive control. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(6) :825–833. [54](#), [70](#)
- Gorochov, G. and Papo, T. (2001). *Immunologie*. Intermed. Doin. [24](#)
- Grimaldi, A., Charpentier, G., and Slama, G., editors (2006). *Insulinothérapie fonctionnelle ou l'insuline à la carte*. Elsevier. Lilly. [29](#)
- Grimaldi, A., Sachon, C., Halbron, M., Sola, A., and Elgrably, F. (2009). Insulino-thérapie du diabète de type 1. In Grimaldi, A., editor, *Traité de Diabétologie (tome 1)*, chapter (5), Clinique et traitement, pages 134–150. Flammarion Médecine Sciences. [29](#), [31](#)
- Guerci, B., Meyer, L., Sallé, A., Charrié, A., Dousset, B., Ziegler, O., and Drouin, P. (1999). Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(8) :2673–2678. [112](#)
- Hairer, E., Norsett, S. P., and Wanner, G. (1993). *Solving Ordinary Differential Equations I : Nonstiff problems (Second Revised Edition)*. Springer Series in Computational Mathematics. Springer-Verlag. [74](#)
- Hamby, D. M. (1994). A review of techniques for parameter sensitivity analysis of environmental models. *Environmental Monitoring and Assessment*, 32(2) :135–154. [xiii](#), [89](#), [109](#)
- Hanaire, H. (2011). External insulin pump treatment in the day-to-day management of diabetes : benefits and future perspectives. *Diabetes & Metabolism*, 37, Supplement 4(0) :S40 – S47. « New technologies applied to diabetes Thematic Meeting organized by the French Society for Diabetes Paris, Institut Pasteur, December the 16th, 2011 ». [27](#)
- Hann, C. E., Chase, J. G., Lin, J., Lotz, T., Doran, C. V., and Shaw, G. M. (2005). Integral-based parameter identification for long-term dynamic verification of a glucose-insulin system model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 77(3) :259 – 270. [xii](#), [37](#), [56](#), [57](#)

## RÉFÉRENCES

---

- Heinemann, L., Weyer, C., Rauhaus, M., Heinrichs, S., and Heise, T. (1998). Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid-acting insulin analog insulin aspart. *Diabetes Care*, 21(11) :1910–1914. [112](#), [115](#)
- Hermann, R. and Krener, A. (1977). Nonlinear controllability and observability. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 22(5) :728–740. [78](#), [80](#)
- Home, P. D., Barriocanal, L., and Lindholm, A. (1999). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 55 :199–203. [112](#)
- Hovorka, R. (2011). Closed-loop insulin delivery : from bench to clinical practice. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(7) :385–395. [39](#)
- Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P. V., Chassin, L. J., Gowrie, I. J., Jackson, N. C., Tudor, R. S., Umpleby, A. M., and Jones, R. H. (2002). Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during ivggt. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, 282(5) :E992–E1007. [xii](#), [37](#), [43](#), [49](#), [52](#), [53](#), [67](#), [133](#)
- Hovorka, R. and Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Orsini Federici, M., Pieber, T. R., Schaller, H. C., Schaupp, L., Vering, T., and Wilinska, M. E. (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25(4) :905–920. [xii](#), [37](#), [49](#), [53](#), [54](#), [133](#)
- Huber, P. J. (1964). Robust estimation of a location parameter. *The Annals of Mathematical Statistics*, 35(1) :73–101. [120](#)
- Huber, P. J. (1972). The 1972 wald lecture robust statistics : A review. *The Annals of Mathematical Statistics*, 43(4) :1041–1067. [120](#)
- Huber, P. J. (1981). *Robust Statistics*. Wiley. [xiii](#), [89](#), [120](#), [121](#)
- Jacquez, J. A. and Greif, P. (1985). Numerical parameter identifiability and estimability : Integrating identifiability, estimatbility and optimal sampling design. *Mathematical Biosciences*, 77 :201–227. [100](#), [102](#)
- James, M. (1987). *Controllability and Observability of Nonlinear Systems*. Mathematics Departement and Systems Research Center, University of Maryland, College Park, MD 20742, USA. Tutorial notes on theory of controllability and observability for non linear control systems. [78](#), [80](#)
- Kaku, K., Matsuda, M., Urae, A., and Irie, S. (2000). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart, a rapid-acting analog of human insulin, in healthy japanese volunteers. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 49(2-3) :119 – 126. [112](#), [113](#)



- Khalil, H. K. (2002). *Nonlinear Systems (3rd Edition)*. Prentice Hall, 3 edition. 77
- Kildegaard, J., Christensen, T., and O.K., H. (2009). Sources of glycemic variability—what type of technology is needed? *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(4) :986–991. 33
- Kirchsteiger, H., Estrada, G. C., Pölzer, S., Renard, E., and del Re, L. (2011a). Estimating interval process models for type 1 diabetes for robust control design. In *18th IFAC World Congress, Milano*. 117
- Kirchsteiger, H., Pölzer, S., Johansson, R., Renard, E., and del Re, L. (2011b). Direct continuous time system identification of miso transfer function models applied to type 1 diabetes. In *50th IEEE Conference on Decision and Control and European Control Conference*.
- Kovatchev, B., Anderson, S., Heinemann, L., and Clarke, W. (2008). Comparison of the Numerical and Clinical Accuracy of Four Continuous Glucose Monitors. *Diabetes Care*, 31(6) :1160–1164. 34
- Kovatchev, B. P., Breton, M., Dalla Man, C., and Cobelli, C. (2009). In silico preclinical trials : A proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(1) :44–55. xii, 37, 43, 47, 124, 141
- Kullback, S. (1968). *Information Theory and Statistics, 2<sup>nd</sup> edition (reprint of the 1968 edition)*. Dover Publications Incorporated. 91, 100, 101, 102
- Kullback, S. and Leibler, R. (1951). On Information and Sufficiency. *Annals of Mathematical S tatistics*, 22 :79–86. 100
- Lagarias, J., Reeds, J., Wright, M., and Wright, P. (1998). Convergence properties of the nelder–mead simplex method in low dimensions. *SIAM Journal on Optimization*, 9(1) :112–147. 123
- Laguesse, E. (1893). Sur la formation des ilots de langerhans dans le pancréas. *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie*, pages 819–820. vii
- Lem, L. (2008). Liver aid. <http://leonlem.wordpress.com/2008/03/>. 14, 167
- Lestradet, H. (1993). Historique de la découverte de l’insuline. *Histoire des Sciences médicales*, 27 :61–68. viii, ix
- Ljung, L. (1999). *System identification : theory for the user (second edition)*. Prentice Hall. 100, 102, 119, 122

## RÉFÉRENCES

---

- Ljung, L. (2010). System Identification Toolbox, Matlab R2010b. 68
- Lobry, C. (1970). Contrôlabilité des systèmes non linéaires. *SIAM Journal on Control and Optimization*, 8 :573–605. 78
- Magni, L., Toffanin, C., Dalla Man, C., Kovatchev, B., Cobelli, C., and De Nicolao, G. (2011). Model Predictive Control of Type 1 Diabetes added to Conventional Therapy. In *18th IFAC World Congress, Milano*. 48
- Mailleret, L. (2004). *Stabilisation globale de systèmes dynamiques positifs mal connus : Applications en Biologie*. PhD thesis, Université de Nice - Sophia Antipolis (INRIA). 75
- Makroglou, A., Li, J., and Kuang, Y. (2006). Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes : an overview. *Applied Numerical Mathematics*, 56(3-4) :559 – 573. 41
- Marty, L. (2007). Les nouvelles insulines. In *SOFOMECE*. SOFOMECE. <http://sofomec11.free.fr/publication2007.php>. 26
- Masson, T. (2010). *Géométrie différentielle, groupes et algèbres de Lie, fibrés et connexions*. CPT (UMR 6207) Case 907 - Campus de Luminy F-13288 Marseille Cedex 9. <http://science.thilucmic.fr/TELECHARGEMENTS/courseodiff-2x1.pdf>. 78
- Matlab R2007b (2007). The MathWorks Inc., 1994-2013. 97
- Matlab R2010b (2010). The MathWorks Inc., 1994-2013. 63, 104, 106
- Mianowska, B., Fendler, W., Szadkowska, A., Baranowska, A., Grzelak-Agaciak, E., Sadon, J., Keenan, H., and Mlynarski, W. (2011). Hba(1c) levels in schoolchildren with type 1 diabetes are seasonally variable and dependent on weather conditions. *Diabetologia*, 54(4) :749–756. 33
- Miao, H., Xia, X., Perelson, A. S., and Wu, H. (2011). On Identifiability of Nonlinear ODE Models and Applications in Viral Dynamics. *SIAM Review*, 53(1) :3–39. 91, 100, 102
- Morel, A., Lecoq, G., and Jourdain-Menninger, D. (2012). Evaluation de la prise en charge du diabète. Technical report, Inspection générale des affaires sociales. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/124000256/0000.pdf>. 39
- Mudaliar, S. R., Lindberg, F. A., Joyce, M., Beerdsen, P., Strange, P., Lin, A., and Henry, R. R. (1999). Insulin aspart (b28 asp-insulin) : a fast-acting analog of human insulin : absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 22(9) :1501–1506. 112

- Munack, A. and Posten, C. (1989). Design of optimal dynamical experiments for parameter estimation. In *American Control Conference, 1989*, pages 2010–2016. [100](#), [102](#), [103](#)
- Nelder, J. A. and Mead, R. (1965). A simplex method for function minimization. *The Computer Journal*, 7(4) :308–313. [123](#)
- Ollivier, F. (1990). *Le problème de l'identifiabilité structurelle globale : approche théorique, méthodes effectives et bornes de complexité*. PhD thesis, Ecole Polytechnique. [91](#), [94](#)
- Paulesco, N. C. (1921). Recherches sur le rôle du pancreas dans l'assimilation nutritive. *Archives Internationale de physiologie, de biochimie et de biophysique*, 17 :85–103. [viii](#)
- Pennant, M. E., Bluck, L. J., Marcovecchio, M. L., Salgin, B., Hovorka, R., and Dunger, D. B. (November 2008). Insulin administration and rate of glucose appearance in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 31(11) :2183–2187. [112](#), [115](#)
- Perasso, A. (2009). *Identifiabilité de paramètres pour des systèmes décrits par des équations aux dérivées partielles. Application à la dynamique des populations*. PhD thesis, Université Paris-Sud 11. [94](#)
- Petersen, S. B., Kildegaard, J., Nielsen, F. S., SÅyndergaard, E., Parkner, T., Laursen, T., Lauritzen, T., Skyggebjerg, O., and Christiansen, J. S. (2010). Pharmacokinetics following continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart with or without initial subcutaneous bolus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12(4) :334–340. [112](#)
- Petit, H. (2012). Edouard laguesse. Association du Musée Hospitalier Régional de Lille. <http://musee.chru-lille.fr/Memoire/Medecins/48029.html>. [viii](#)
- Pillonetto, G., Sparacino, G., and Cobelli, C. (2003). Numerical non-identifiability regions of the minimal model of glucose kinetics : superiority of bayesian estimation. *Mathematical Biosciences*, 184(1) :53 – 67. [55](#)
- Pistikopoulos, E. N., Georgiadis, M., and Dua, V. (2007). *Multi-Parametric Model-Based Control (Volume 2)*. Wiley. [54](#)
- Plank, J., Wutte, A., Brunner, G., Siebenhofer, A., Semlitsch, B., Sommer, R., Hirschberger, S., and Pieber, T. R. (2002). A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 25(11) :2053–2057. [112](#)
- Pohjanpalo, H. (1978). System identifiability based on the power series expansion of the solution. *Mathematical Biosciences*, 41(1 - 2) :21 – 33. [94](#)
- Quon, M. J., Cochran, C., Taylor, S. I., and Eastman, R. C. (1994). Non-insulin-mediated glucose disappearance in subjects with IDDM. Discordance between experimental results and minimal model analysis. *Diabetes*, 43(7) :890–896. [55](#)

## RÉFÉRENCES

---

- Raimondo, D. M. (2008). *Nonlinear Model Predictive Control : Stability, Robustness and Applications*. PhD thesis, Università Degli Studi Di Pavi, Dipartimento di Informatica e Sistemistica . 48
- Ratheau, L., Jeandidier, N., Moreau, F., Sigrist, S., and Pinget, M. (2011). How technology has changed diabetes management and what it has failed to achieve. *Diabetes & Metabolism*, 37, Supplement 4(0) :S57 – S64. « New technologies applied to diabetes Thematic Meeting organized by the French Society for Diabetes Paris, Institut Pasteur, December the 16th, 2011 ». 27
- Rios, L. M. and Sahinidis, N. V. (2012). Derivative-free optimization : a review of algorithms and comparison of software implementations. *Journal of Global Optimization*, pages 1–47. 122, 123
- Rossier, M. F. (2005). Les lecteurs de glycémie étalonnés sur plasma : un biais vraiment nécessaire? *Pipette – Swiss Laboratory Medicine*, 1 :16–17. 27
- Sakura, H., Tanaka, Y., and Iwamoto, Y. (2010). Seasonal fluctuations of glycosylated hemoglobin levels in japanese diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 88(1) :65 – 70. 33
- Saltelli, A., Tarantola, S., Campolongo, F., and Ratto, M. (2004). *Sensitivity analysis in practice : a guide to assessing scientific models*. Wiley. xiii, 89, 109
- Saporta, G. (1990). *Probabilité, analyses des données et statistiques*. Technip. 64, 100, 102, 119
- Simon, E. (2011). Optimal static output feedback design through direct search. Technical report, arXiv.org (Cornell University Library). 124
- Sir Alberti, G. (2001). Lessons from the History of Insulin. *Diabetes Voice*, 46(4) :33–34. viii
- Sola-Gazagnes, A. and Vigerel, C. (2011). Emergent technologies applied to diabetes : What do we need to integrate continuous glucose monitoring into daily practice? : Where the long-term use of continuous glucose monitoring stands in 2011. *Diabetes & Metabolism*, 37, Supplement 4(0) :S65 – S70. « New technologies applied to diabetes Thematic Meeting organized by the French Society for Diabetes Paris, Institut Pasteur, December the 16th, 2011 ». 28
- Sontag, E. D. (1998). *Mathematical Control Theory. Deterministic Finite-Dimensional Systems*, volume 6 of *Texts in Applied Mathematics*. Springer-Verlag, New York, second edition. xii, 38, 74, 75, 77, 78, 79, 80

- Sorensen, J. T. (1985). *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. Dept. of Chemical Engineering. 41
- Steil, G. M., Clark, B., Kanderian, S., and Rebrin, K. (2005). Modeling Insulin Action for Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 7(1) :94–108. 39
- Steil, G. M. and Reifman, J. (2009). Mathematical Modeling Research to Support the Development of Automated Insulin-Delivery Systems. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(2). 39
- Sussman, H. J. and Jurdjevic, V. (1972). Controllability of nonlinear systems. *Journal of Differential Equations*, 12 :95–116. 78
- Tipton, C. M. (2008). Susruta of india, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *Journal of Applied Physiology*, 104(6) :1553–1556. vii
- Toffolo, G., Basu, R., Dalla Man, C., Rizza, R., and Cobelli, C. (October 2006). Assessment of postprandial glucose metabolism : conventional dual- vs. triple-tracer method. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, 291(4) :E800–E806. 112
- Trélat, E. (2008). *Contrôle optimal : théorie & applications*. Collection Mathématiques Concrètes. Vuibert. [www.ljll.math.upmc.fr/~trelat/fichiers/livreopt.pdf](http://www.ljll.math.upmc.fr/~trelat/fichiers/livreopt.pdf). xii, 38, 74, 75
- Tu, E., Twigg, S. M., and Semsarian, C. (2010). Sudden death in type 1 diabetes : the mystery of the "dead in bed" syndrome. *International Journal of Cardiology*, 138(1) :91–93. 61
- Vajda, S. and Rabitz, H. (1989). State isomorphism approach to global identifiability of nonlinear systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 34(2) :220–223. 94
- van den Bosch, P. and van der Klauw, A. C. (1994). *Modeling Identification and Simulation of Dynamical Systems*. CRC Press. 69
- Vella, A., Bock, G., Giesler, P. D., Burton, D. B., Serra, D. B., Saylan, M. L., Dunning, B. E., Foley, J. E., Rizza, R. A., and Camilleri, M. (May 2007). Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*, 56(5) :1475–1480. 112
- Walter, E. (1982). *Identifiability of State-Space Models*, volume 46 of *Lecture Notes in Biomathematics*. Springer. 91, 94
- Walter, E. (1987). *Identifiability of Parametric Models*. Pergamon. 94

## RÉFÉRENCES

---

- Walter, E. (2011). Identifiability, and Beyon. In Wang, L. and Garnier, H., editors, *System Identification, Environmental Modelling, and Control System Design*, chapter 3, pages 49–68. Springer. [94](#)
- Walter, E. and Pronzato, L. (1993). Modélisation et estimation paramétrique. In Fossard, A., Normand-Cyrot, D., and Gilles, G., editors, *systèmes non linéaires : 1. modélisation - estimation*. MASSON. [xiii](#), [89](#), [94](#), [95](#), [96](#), [103](#)
- Walter, E. and Pronzato, L. (1994). *Identification de modèles paramétriques à partir de données expérimentales*. MASSON. [xiii](#), [89](#), [93](#), [94](#), [95](#), [97](#), [100](#), [103](#), [119](#)
- Walter, E. and Prozato, L. (1997). *Identification of Parametric Models from experimental data*. Communications and Control Engineering. Springer. [94](#)
- Walters, F. H., Lloyd, R. J., Morgan, S. L., and Deming, S. N. (1991). *Sequential Simplex Optimization : A Technique for Improving Quality and Productivity in Research, Development, and Manufacturing (Chemometrics series)*. CRC. [123](#)
- Weijman, I., Ros, W. J., Rutten, G. E., Schaufeli, W. B., Schabracq, M. J., and Winnubst, J. A. (2005). Frequency and perceived burden of diabetes self-management activities in employees with insulin-treated diabetes : relationships with health outcomes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 68(1) :56 – 64. [39](#)
- Wilinska, M. E. and Hovorka, R. (2008). Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes. *Drug Discovery Today : Disease Models*, 5(4) :289 – 298. [41](#), [43](#)
- Wong, X., Chase, J., Shaw, G., Hann, C., Lotz, T., Lin, J., Singh-Levett, I., Hollingsworth, L. J., Wong, O. S. W., and Andreassen, S. (2006). Model predictive glycaemic regulation in critical illness using insulin and nutrition input : A pilot study. *Medical Engineering & Physics*, 28(7) :665 – 681. [57](#)
- Xia, X. and Moog, C. (2003). Identifiability of nonlinear systemes with application to hiv/aids model. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 48(2) :330–336. [91](#)
- Zhang, Z. (1997). Parameter estimation techniques : a tutorial with application to conic fitting. *Image and Vision Computing*, 15(1) :59 – 76. [121](#)