



HAL
open science

Analyse de l'évolution de la glycémie des patients diabétiques insulinodépendants

Takoua Hamdi

► **To cite this version:**

Takoua Hamdi. Analyse de l'évolution de la glycémie des patients diabétiques insulinodépendants. Ordinateur et société [cs.CY]. Université de Toulon; Ecole Nationale des Sciences Informatiques (Tunis), 2019. Français. NNT : 2019TOUL0004 . tel-02494566

HAL Id: tel-02494566

<https://theses.hal.science/tel-02494566v1>

Submitted on 28 Feb 2020

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.

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIE DE L'ENSIT
ÉCOLE DOCTORALE DE L'UNIVERSITE DE TOULON

THÈSE

en cotutelle présentée publiquement à
l'Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Tunis

Takoua Hamdi

le 24 Avril 2019

pour obtenir le grade de Docteur en Génie Electrique
de l'Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Tunis

et le grade de

Docteur en (Automatique, signal, productique, robotique)
de l'université de TOULON

Analyse de l'Evolution de la Glycémie des Patients Diabétiques Insulinodépendants

THÈSE dirigée par :

M. Jean-Marc Ginoux
M. Aderrahman Zaafouri

Maître de Conférences (HDR), Université de Toulon
Maître de Conférences (HDR), ENSIT, Université de Tunis

JURY :

M. Rached Gharbi
M. Slim Yacoub
M. Franck Betin
M. Noureddine Zerhouni
Roomila Naeck

Professeur, ENSIT, Université de Tunis
Professeur, INSAT, Université de Carthage
Professeur, Université de Picardie Jules Verne
Professeur, Université Franche Comté, Besançon Mme.
Attachée de recherche, Clinique Freelance, France

Résumé

L'objectif principal de cette thèse est d'aider le diabète de type 1 (DT1) à contrôler et stabiliser son taux de glycémie. Pour cela, une analyse de l'évolution de la glycémie est nécessaire, ensuite et après l'enregistrement des valeurs de la glycémie à l'aide des CGM, une bonne méthode de prédiction de la glycémie est indispensable pour que le patient puisse ajuster la dose d'insuline injecté sur la base de ces valeurs prédites.

Dans ce cadre, nous avons focalisé dans le premier chapitre une étude sur le principe de la régulation de la glycémie, dont nous avons présenté l'homéostasie glycémique, l'évolution de la glycémie, les organes responsables dans la régulation de la glycémie, et les ensembles des mécanismes pour la régulation de la glycémie. Ainsi, pour mieux comprendre le diabète, nous avons présenté des généralités sur le diabète : histoire du diabète, répartition du diabète dans le monde, les types de diabète et la différence entre eux, les moyens de traitement du diabète de type 1 et les matériels techniques utilisés pour la gestion du diabète.

Dans le deuxième chapitre, nous avons étudié l'évolution de la glycémie, de ce fait nous avons montré que la glycémie a un aspect chaotique. Par conséquent, la glycémie est imprédictible à long terme, dont la limite de prédictibilité est presque égale à 45 minutes.

Le troisième chapitre a été une continuation du travail présenté dans le chapitre précédent. En effet, après la détermination de la limite de prédictibilité, nous étudions les approches de prédiction de la glycémie. En effet, une vaste recherche bibliographique a été lancée sur les tous les méthodes de prédiction de la glycémie dont on a les méthodes mathématiques et les méthodes d'intelligence artificielle. Dans ce travail, deux approches de prédiction de la glycémie ont été proposées. La première approche est une nouvelle ANN adaptative. En effet, en optimisant l'architecture des ANN pour chaque patient. La précision des ANN proposées est discutée sur la base de certains critères statistiques tels que RMSE et MAPE. La moyenne obtenue de RMSE est de 6,43 mg / dL, et la moyenne de MAPE est de 3,87 % pour un Horizon de Prédiction HP = 15 min. En comparant avec les autres modèles techniques établies dans la littérature, la méthode proposée présente plusieurs avantages tels que la précision et l'adaptabilité. Ainsi, les expériences montrent la capacité des ANN proposés pour une meilleure prédiction du niveau de la glycémie.

La deuxième approche est un SVR pondéré basé sur l'algorithme DE, la moyenne obtenue de RMSE était de 9,44 mg / dL pour un HP égal à 15 min. Une comparaison avec les techniques établies dans la littérature montre que la méthode proposée présente de nombreux avantages tels que la précision, l'adaptabilité et la facilité de mise en pratique. Selon les résultats expérimentaux, la combinaison proposée de l'algorithme d'optimisation SVR avec DE présente une meilleure précision de prédiction grâce à son efficacité dans la modélisation de séries de données non linéaires et complexes.

Dédicaces

Signe de reconnaissance, je dédie ce travail

A mon cher père et ma tendre mère, qui ont consacré leur vie pour veiller à mon bien être. Les mots me manquent pour exprimer toute la reconnaissance, la fierté et le profond amour que je vous porte. C'est avec une grande joie que je m'incline devant eux pour leur témoigner ma profonde affection et mon immense gratitude.

A mon cher mari Alaeddine

Qui a été pour moi depuis longtemps à la fois l'ami inséparable, le conseiller dévoué, et le compagnon fidèle, et je m'adresse à lui pour saluer sa générosité d'esprit ainsi que sa disponibilité à chaque instant.

A mes chers frères Mohamed et Bilel,

A ma tendre grand-mère.

A mes cher(e)s ami(e)s.

A tous ceux qui me sont chers.

*en leur souhaitant la réussite dans leurs vies,
professionnelle que familiale.*

J'espère avoir atteint le seuil de vos espérances.

Que ce travail soit l'expression de ma profonde affection.

Remerciements

Je remercie Monsieur Farhat Fnaiech et Monsieur Jean Marc Ginoux, Maitre de conférences à l'Université de Toulon, pour ses précieuses collaborations, et pour m'avoir proposé ce projet, et surtout d'avoir encadré ce travail. Vos hautes compétences scientifiques, votre disponibilité, vos qualités professionnelles et humaines mon fortement marqué. Vos encouragements infinis ainsi que vos confiances dans mes compétences. Je le suis très reconnaissante pour le temps que vous m'avez accordé tout au long de ce travail.

Je remercie aussi Monsieur Abderrahmen Zaafouri, Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Tunis, d'accepter m'encadrer après la retraite de Monsieur Farat Faiech

Je remercie énormément Monsieur Mounir Sayadi, directeur du laboratoire SIMÉ, pour son aide et ses encouragements pour finir cette thèse. En travaillant à vos côtés, nous avons eu le privilège d'apprécier votre humanisme, votre exemple riche d'enseignement, votre grande disponibilité et votre patience.

Je tiens à remercier Monsieur Rached Gharbi le président de ce jury, de l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury ainsi que les membres de ce jury : Monsieur Slim Yacoub, Monsieur Franck Betin et Monsieur Noureddine Zerhouni d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

*Je veux remercier mes enseignants qui m'ont donné l'éducation
sans laquelle je ne serais pas là aujourd'hui.*

Enfin, A mes parents

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre tendresse,

Votre soutien inconditionnel à mes ambitions, vos encouragements

et vos conseils durant ma vie.

Introduction Générale

Introduction Générale

Contexte

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique caractérisée par la destruction immunitaire des cellules β pancréatiques qui dégrade l'incapacité du pancréas à produire suffisamment d'insuline. Le diabète de type 1 impose au patient de s'injecter plusieurs fois par jour de l'insuline. L'insuline a un rôle important dans le corps humain, qui est une clé pour ouvrir les cellules du corps et permettre au glucose d'être utilisé comme source d'énergie.

Le DT1 est une maladie qui présente une urgence vitale et elle peut s'avérer mortelle. En outre, son incidence augmente régulièrement dans le monde entier (3% par an) [1]. En effet, le seul traitement du DT1 est l'injection d'insuline. Cette injection nécessite de connaître exactement la dose d'insuline pour éviter l'hypoglycémie et l'hyperglycémie. L'hyperglycémie affecte les complications à long terme, telles que la rétinopathie, la neuropathie, les maladies cardiaques et cardiovasculaires [2]. L'hypoglycémie peut rapidement se transformer en épisodes dangereux, tels qu'un coma hypoglycémique et une hypoglycémie nocturne, ce qui est risqué parce que les patients ne peuvent pas reconnaître ses symptômes pendant le sommeil. Par conséquent, la dose optimale d'injection est nécessaire pour assurer une meilleure santé.

Le contrôle optimal de la concentration en glucose chez les patients diabétiques est l'objectif principal du traitement du diabète. Un contrôle optimisé du glucose chez les patients diabétiques est obtenu par des mesures en continue de la glycémie et un ajustement de l'insuline sur la base des valeurs mesurées. Pour répondre à ces besoins, les cliniciens ont généralement recours à la surveillance continue du glucose (CGM) pour obtenir une image plus complète du taux de glucose, ce qui peut mener à de meilleures décisions de traitement et à un meilleur contrôle de la glycémie. En tant que solution commune de surveillance de la glycémie, le CGM fournit des niveaux de glucose en temps réel tout au long de la journée et de la nuit, avec des intervalles de temps prédéfinis (toutes les quelques minutes). En effet, les dispositifs de surveillance en continue du glucose (CGM) permettent d'enregistrer en continue la glycémie toutes les une à quinze minutes selon la technologie CGM et fournir aux

endocrinologues des milliers de données sous la forme de séries temporelles [3]. Sur la base de ces technologies, une ambition clinique est apparue: est-il possible de prédire avec précision les taux de glucose dans le sang et de donner l'opportunité aux patients de type 1 de stabiliser leurs glycémie ?

Problématique et objectifs de la thèse

Malgré le développement rapide des systèmes CGM en tant que dispositif matériel, l'évolution des algorithmes et stratégies de prédiction garde un important travail de recherche. Le problème essentiel auquel est actuellement confronté un secteur varié des industries est d'améliorer la précision de la prédiction de la glycémie.

Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés dans la littérature comme le modèle polynomial de premier ordre, AutoRegressive (AR) et la moyenne mobile AutoRegressive (ARMAX). Malgré le fait que ces méthodes présentent une mise en œuvre simple et un schéma de décision non compliqué, elles ne répondent pas aux attentes dans la vie réelle, en particulier dans des conditions de glycémie très variables.

En outre, des variabilités chez les diabétiques doivent être prises en considération:

- Variabilité inter-individuelle : chaque patient DT1 a son propre dosage d'insuline en raison de la grande variabilité inter-sujet dans la régulation du glucose, donc deux patients du même âge et du même poids ont souvent besoin de quantités d'insuline assez différentes.
- Variabilité intra-individuelle : prendre en compte les variations de sensibilité à l'insuline dues aux rythmes circadiens, aux modifications de l'absorption de l'insuline, etc ...

Pour cela, nous avons recourt aux outils d'intelligence artificielle et les approches de reconnaissance de formes. Malgré la complexité de ces méthodes, elles présentent de meilleurs résultats de prédiction par rapport aux méthodes mathématiques. L'utilisation de l'intelligence artificielle peut être étendue pour prédire avec précision les niveaux de glycémie.

Les travaux antérieurs ont utilisé un système de prédiction de la glycémie dont les entrées sont nombreuses : données de CGM, prise de repas, concentration d'insuline, les dépenses

d'énergie, les détails de style de vie, et les émotions...C'est vrai que mettre plus d'informations comme entrées dans le modèle, améliorent la précision de l'algorithme de prédiction. Cependant, dans l'application réelle, c'est inconfortable et ennuyeux pour le patient qui sera obligé de présenter ses informations 3 ou 4 fois par jour, ce qui influence certainement sur ses activités quotidiennes et son efficacité de production.

Par conséquent, nos objectifs dans ce travail sont : (1) augmenter la performance de prédiction de la glycémie (2) améliorer la qualité de vie des patients DT1 en limitant les données d'entrée et en évitant l'intervention humaine. Les avantages offerts par les algorithmes de prédiction de la glycémie proposés sont extrêmement bénéfiques pour les DT1 et pour une utilisation quotidienne. En fait, les méthodes suggérées pourraient être intégrée dans les dispositifs CGM, ce qui permettrait de prédire l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie et permettrait aux patients d'éviter les fluctuations de la glycémie, améliorant ainsi la sécurité globale, la qualité de vie et la santé. Idéalement, ceux-ci incluraient la CGM intelligente, qui est un système capable de générer des alertes lorsque les concentrations de glucose dépassent les seuils normaux.

Structure de la thèse

Notre manuscrit de thèse est organisé comme suit :

Dans **le premier chapitre**, nous présentons, en premier lieu, le processus de régulation de la glycémie, l'homéostasie glycémique, l'évolution de la glycémie et les organes responsables dans la régulation de la glycémie. En deuxième lieu, nous présentons la définition du diabète, ses complications et les matériels utilisés pour son traitement.

Dans **le chapitre II**, nous proposons d'étudier l'évolution de la glycémie, et montrer si cette évolution est chaotique. Cette étude est intéressante puisqu'elle nous permet de savoir si l'évolution de la glycémie est prédictible et déterminer la limite de prédictibilité de la glycémie, ce qui nous aide à caractériser et prédire les variations de la glycémie.

Le chapitre III représente une continuation des travaux abordés dans le chapitre précédant dont nous présentons en premier lieu une sélection des travaux antérieurs sur la prédiction de la glycémie. Ensuite nous proposons deux approches de prédiction. La première approche est basée sur les réseaux de neurones. En effet, c'est une nouvelle stratégie ANN adaptative qui consiste à optimiser l'architecture des ANN pour chaque patient, par conséquent, les prédictions deviennent significativement plus précises. L'importance de ce travail est mise en

évidence en développant un algorithme spécial pour déterminer la structure optimale d'un ANN précis. La méthode proposée présente plusieurs avantages tels que la précision, l'adaptabilité et la facilité de mise en pratique. Ainsi, les résultats trouvés montrent la capacité des ANN proposés pour une meilleure prédiction du niveau de la glycémie. La deuxième approche proposée est un SVR pondéré basé sur l'algorithme DE. L'algorithme DE est utilisé pour optimiser les paramètres SVR et estimer les valeurs efficaces pour la prédiction. En comparant aux techniques établies dans la littérature, la méthode proposée présente de nombreux avantages tels que la précision, l'adaptabilité et la facilité de mise en pratique. Finalement, ces deux approches proposées pour la prédiction pourraient être ajoutée au dispositif de mesure en continue du glucose CGM, et ça sera une CGM intelligente.

La conclusion générale comporte un récapitulatif sur les travaux présentés dans cette thèse ainsi que les résultats achevés par les méthodes de prédiction proposées. Nous terminons ensuite par exposer un ensemble de perspectives de recherches dans notre domaine d'étude.

Contributions

Ce travail de recherche a débouché sur les résultats suivants :

- ✓ Etude de l'évolution de la glycémie et la démonstration que la glycémie est un phénomène chaotique.
- ✓ Proposition des nouvelles méthodes précises pour la prédiction de la glycémie.
- ✓ Utilisation de seulement les données CGM pour la prédiction de la glycémie.

Chapitre I

La régulation de la glycémie et le diabète

I.1. Introduction

Dans une étude de 216 pays, la Fédération Française des Diabétiques (FFD) a conclu que près de quatre millions de décès dans un groupe des 20 à 79 ans peuvent être diabétiques en 2010, ce qui représente 6,8% de la mortalité globale dans ce groupe d'âge [4]. Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque le corps ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit, ce qui entraîne une augmentation de la glycémie. Naturellement, après un repas, le corps transforme la nourriture en glucose, qui est transporté par le sang jusqu'aux toutes les cellules du corps. Ces cellules utilisent l'insuline, une hormone fabriquée par le pancréas, pour convertir le glucose sanguin en énergie. Les personnes atteintes du diabète ont des problèmes à faire la conversion du glucose en énergie, ce qui conduit à la fatigue et aux nombreuses autres complications graves. Le diabète est devenu l'une des maladies les plus critiques dans le monde. En effet, 171 millions de personnes dans le monde souffraient de diabète, en 2000 [5]. Par conséquent, on s'intéresse dans ce travail à l'étude du diabète et plus particulièrement le diabète de type 1 (DT1).

Ce chapitre présente les notions de la régulation de la glycémie et le diabète. Dans la première section, nous introduisons le concept d'homéostasie glycémique, ce concept traduit le fait que la glycémie est toujours maintenue autour d'une valeur d'équilibre. En outre, dans cette section, nous présentons les différents organes responsables qui interviennent pour maintenir la glycémie dans la zone normale. Dans la deuxième section, nous donnons la définition du diabète, l'histoire du diabète, les différents types de diabète, les complications liés au diabète et nous terminons par les moyens de traitement pour le diabète et les matériels techniques.

I.2. La régulation de la glycémie

I.2.1. L'homéostasie glycémique

L'homéostasie désigne l'ensemble des processus permettant le bon fonctionnement de l'organisme en gardant la constance de certaines grandeurs physiologiques : le PH, la température de l'organisme et la glycémie. La glycémie représente la concentration du glucose dans le sang. Par conséquent, l'homéostasie glycémique désigne la stabilité de la valeur de la glycémie dans l'organisme. En effet, le glucose est utilisé par toutes les cellules vivantes de l'organisme, c'est un substrat énergétique essentiel servant au fonctionnement des

globules rouges des cellules du cerveau, des muscles et des tissus adipeux. Bien que la valeur de la glycémie dépend de plusieurs facteurs : les apports alimentaires, l'effort musculaire, la lutte contre le froid ou le chaud et le travail cérébral, cette valeur reste toujours constante dans l'organisme grâce à l'homéostasie glycémique.

I.2.2. Evolution de la glycémie

Lors d'un repas, les aliments sont ingérés et ceci entraîne une glycémie plus élevée pendant le temps de la digestion (période post-prandiale), mais la valeur de la glycémie retourne rapidement à une valeur stable ou référence qui est 100 mg/dL, on dit que la glycémie est régulée physiologiquement. La figure I.1 suivante montre la variation de la glycémie pour une personne normale.

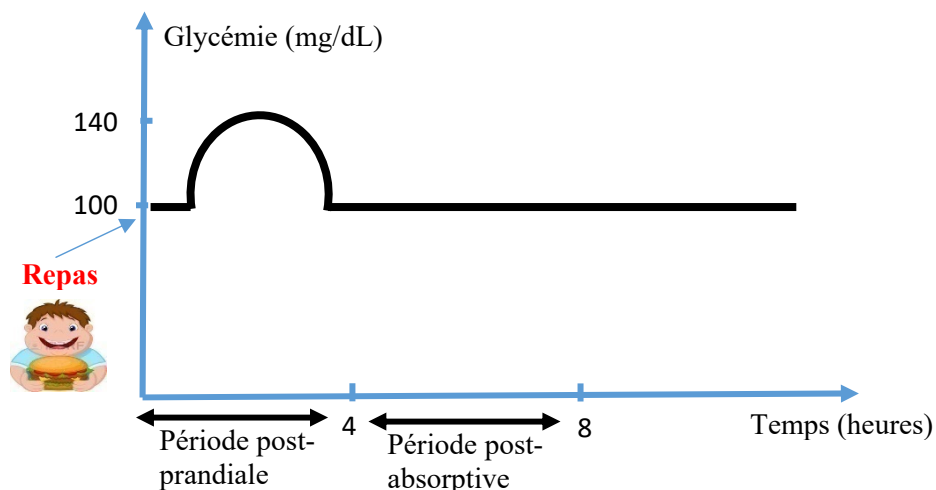


Figure I. 1 : Evolution de la glycémie en fonction des différentes périodes temporelles

Des analyses sanguines montrent que chez une personne normale, les fluctuations de la glycémie au cours du temps sont rapidement suivies d'un retour à une valeur moyenne stable.

La concentration du glucose dans le sang est régulée dans l'organisme et maintenue dans des intervalles de valeurs précises [6].

- Entre 100 mg/dL à 140 mg/dL en période post-prandiale (période suivant l'ingestion du repas).

- Entre 63 mg/dL et 100 mg/dL en période post- absorptive (période suivant la fin de la digestion et en début de période de jeûne).

Lorsque la glycémie est inférieure à 63 mg/dL on parle d'hypoglycémie et lorsqu'elle est supérieure à 140 mg/dL on parle d'hyperglycémie.

I.2.3. Les organes responsables dans la régulation de la glycémie

Toutes les cellules de l'organisme consomment le glucose. Ce dernier est apporté à l'organisme suite à la digestion des aliments, puis transmis aux cellules par l'intermédiaire du sang, le reste du glucose est stocké dans l'organisme et libéré dans le sang au fur et à mesure des besoins [6, 7].

I.2.3.1. Organes producteurs de glucose

La régulation de la glycémie est régie par un système physiologique complexe qui dépend de plusieurs organes. Avant de présenter le rôle des organes producteurs de glucose, nous proposons les deux manières de produire le glucose au sein de l'organisme :

- 1) **La glycogénolyse** : c'est l'hydrolyse et la transformation du glycogène stocké dans le foie en glucose.
- 2) **La néoglucogenèse** : c'est la synthèse de nouvelles molécules de glucose à partir des composés non glucidiques.

Ces deux mécanismes n'ont pas la même importance selon la période temporelle ou l'organe considéré. Trois organes du corps humain sont impliqués dans le processus de production du glucose : le foie, les reins et les intestins. Leurs rôles respectifs sont détaillés dans les sous-paragraphes suivants [6] :

a. Le foie

Le foie est l'organe responsable de la régulation de la glycémie, il varie en fonction des apports de glucose dans le milieu intérieur, ainsi en période post-prandiale. Le foie reçoit via la veine porte-hépatique, les glucides absorbés lors d'un repas et il les stocke sous forme de glycogène en attendant l'hydrolyse du glycogène par la glycogénolyse pour le

transformer en glucose qui se dirige, par la suite, vers la direction de la veine sus-hépatique qui le redistribue à tout l'organisme.

En période post-absorptive, le foie produit de manière équivalente le glucose par glycogénolyse et néoglucogenèse. Réellement, presque 75% du glucose circulant dans le corps humain proviennent du foie (cf. [Figure I.2](#)).

b. Les reins

Les reins sont également des producteurs de glucose, en période post-absorptive, ils produisent environ 25% du glucose (cf. [Figure1.2](#)). Les reins n'ont pas de réserve en glycogène, le seul mécanisme de production de glucose est la néoglucogenèse.

c. L'intestin

Le rôle de l'intestin dans la production du glucose est assez limité. En réalité, il ne peut produire le glucose que sous certaines conditions (diabète, jeûne prolongé...). Le mécanisme de production du glucose par l'intestin s'appelle la néoglucogenèse.

I.2.3.2. Organes utilisateurs de glucose

Le glucose est une source principale d'énergie du milieu intérieur. Les principaux organes utilisateurs de glucose du corps humain ainsi leurs consommations respectives en glucose sont détaillées dans les sous-paragraphes suivants :

a. Le cerveau

Le cerveau consomme de l'oxygène et du glucose et produit de l'énergie et du dioxyde de carbone. En effet, le glucose est la principale source d'énergie du cerveau. Celui-ci consomme environ 50% de glucose produit par le foie en période post-absorptive (cf. [Figure I.2](#)), en conséquence, le cerveau est le plus grand consommateur de glucose.

b. Les globules rouges

Le glucose est la principale source d'énergie pour les globules rouges. En effet, l'hémoglobine qui est formée dans les globules rouges entre dans la circulation sanguine pour se rattacher au glucose. De même, le glucose s'attache à l'hémoglobine avec une vitesse qui dépend de la concentration de glucose dans le sang. Ainsi, les globules rouges consomment presque 10% de glucose dans le corps humain.

c. Les muscles squelettiques et le tissu adipeux

Lors des repas, une grande partie des glucides absorbés par les muscles et les tissus adipeux sous forme de glycogène. En période post-absorptive, 15% du glucose fourni par le foie est utilisé par les muscles et 5% par les tissus adipeux (cf. Figure I.2).

d. Les reins

D'après leur action de filtration-réabsorption, les reins sont définis comme des grands consommateurs d'énergie. En période post absorptive, les reins utilisent environ 10% du glucose produit par le foie (cf. Figure I.2).

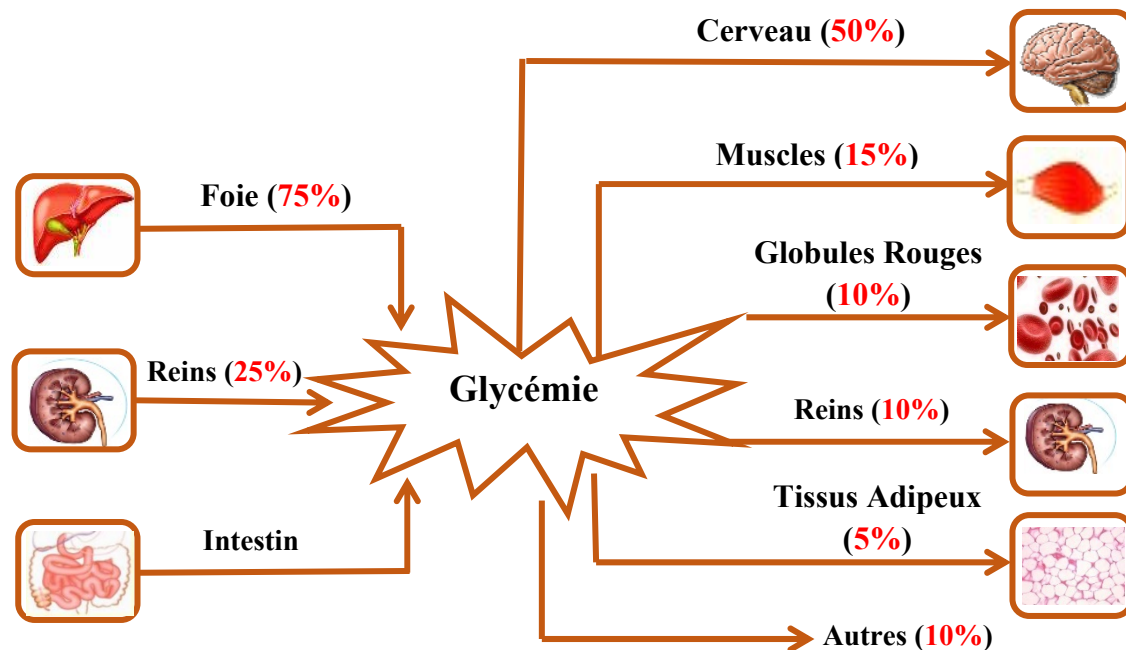


Figure I. 2 : La répartition de la production et de la consommation de glucose en période post

I.2.4. Ensemble des mécanismes pour la régulation de la glycémie

Suite à la digestion des aliments, le glucose ingéré est divisé en deux parties : une partie utilisée par les cellules de l'organisme et une autre partie stockée sous forme de glycogène dans les tissus musculaire et les cellules du foie, ou sous forme de lipides dans les tissus adipeux. Même s'il n'aurait pas d'apports alimentaires de glucose (jeun, longue période entre les repas...), la glycémie reste toujours constante puisque les cellules hépatiques du foie libèrent le glucose stocké par dégradation du glycogène hépatique.

On peut dire que la régulation de la glycémie est le résultat de trois mécanismes :

I.2.4.1. Activité du foie

Le foie est un organe à la fois producteur et stockeur du glucose. La libération du glucose par le foie dépend des besoins de l'organisme et de la valeur de la glycémie dans le corps, ce phénomène est nommé autorégulation hépatique. En effet, une augmentation de la glycémie favorise le stockage de glycogène dans le foie, alors qu'une diminution de la glycémie entraîne la dégradation de glycogène et donc la production de glucose. Ainsi, le foie a la capacité de stocker le glucose en excès et le redistribuer dans le cas du besoin, c'est le principal organe effecteur dans la régulation de la glycémie.

I.2.4.2. Activité des hormones pancréatiques

Le pancréas est un organe qui produit deux hormones : insuline et glucagon, pour le mécanisme de la régulation de la glycémie. L'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans, et le glucagon est sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans (cf. [Figure I. 3](#)), ces hormones sont apportées au foie par les veines pancréatiques. La fonction de ces hormones au niveau de la régulation de la glycémie est la suivante :

- L'insuline : c'est une hormone hypoglycémisante qui empêche la glycogénolyse et la néoglucogenèse et favorise l'absorption du glucose par les organes utilisateurs du glucose.
- Le glucagon : c'est une hormone hyperglycémisante qui augmente la quantité de glucose dans le sang et incite la glycogénolyse par le foie.

Nous pouvons dire que l'insuline et le glucagon sont deux hormones antagonistes.

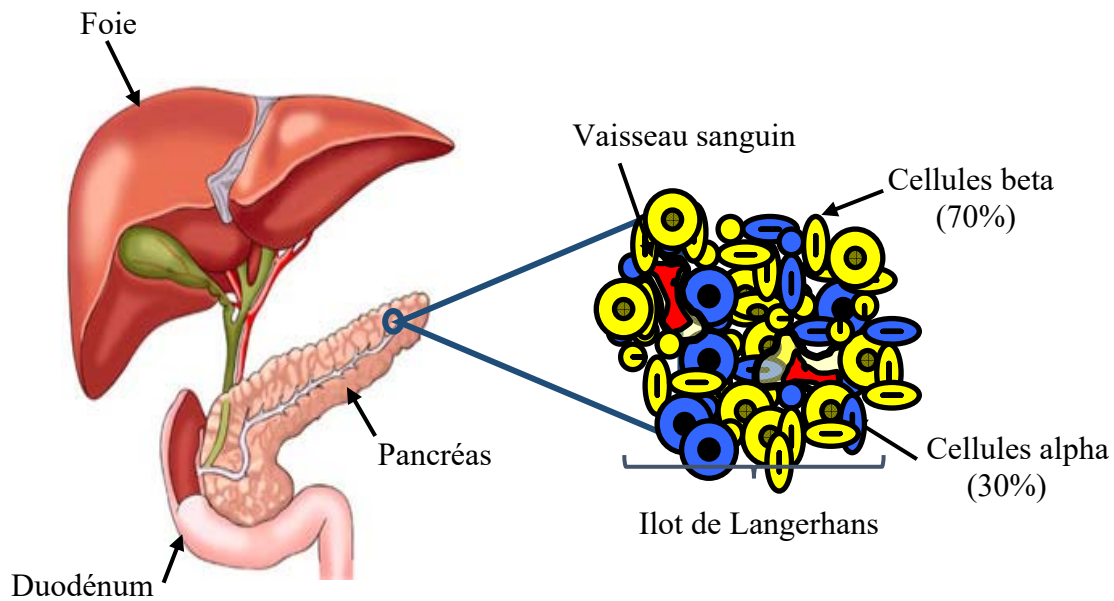


Figure I. 3 : Les cellules de Langerhans

Après un repas, l'augmentation de la glycémie est représentée par un signal nerveux qui stimule la production d'insuline. Avec l'augmentation de l'insuline les muscles et les tissus adipeux deviennent les consommateurs de ce surplus de glucose et permettent ainsi de diminuer la glycémie.

Dans le corps humain, la régulation de la glycémie est contrôlée par l'action de deux hormones: le glucagon et l'insuline. En effet, la destruction des cellules β dans le pancréas provoque le DT1 et par conséquent l'insuffisance de sécrétion d'insuline entraîne une augmentation de la glycémie, qui est bien connue sous le nom d'hyperglycémie [8]. L'insuline a un rôle important dans le corps humain, qui est une clé pour ouvrir les cellules du corps et permettre au glucose d'être utilisé comme source d'énergie [9].

I.2.4.3. Activité du système nerveux

Le système nerveux innerve le foie pour produire le glucose et donc l'augmentation de la glycémie au niveau de la veine porte. Le signal nerveux permet de diminuer la glycogénolyse et augmenter la synthèse du glycogène par le foie. Ce signal induit par l'augmentation de la glycémie portale agit de deux manières : il diminue, d'une part, la production hépatique de glucose, et permet, d'autre part, aux tissus périphériques

d'anticiper une augmentation de leur utilisation de glucose. L'homéostasie glycémique qui est indispensable au fonctionnement des organes consommateurs de glucose, résulte de l'interaction des mécanismes neurologiques et hormonaux finement régulés en faisant intervenir l'insuline et le glucagon.

La [Figure I.4](#) suivante récapitule l'ensemble des mécanismes pour la régulation de la glycémie.

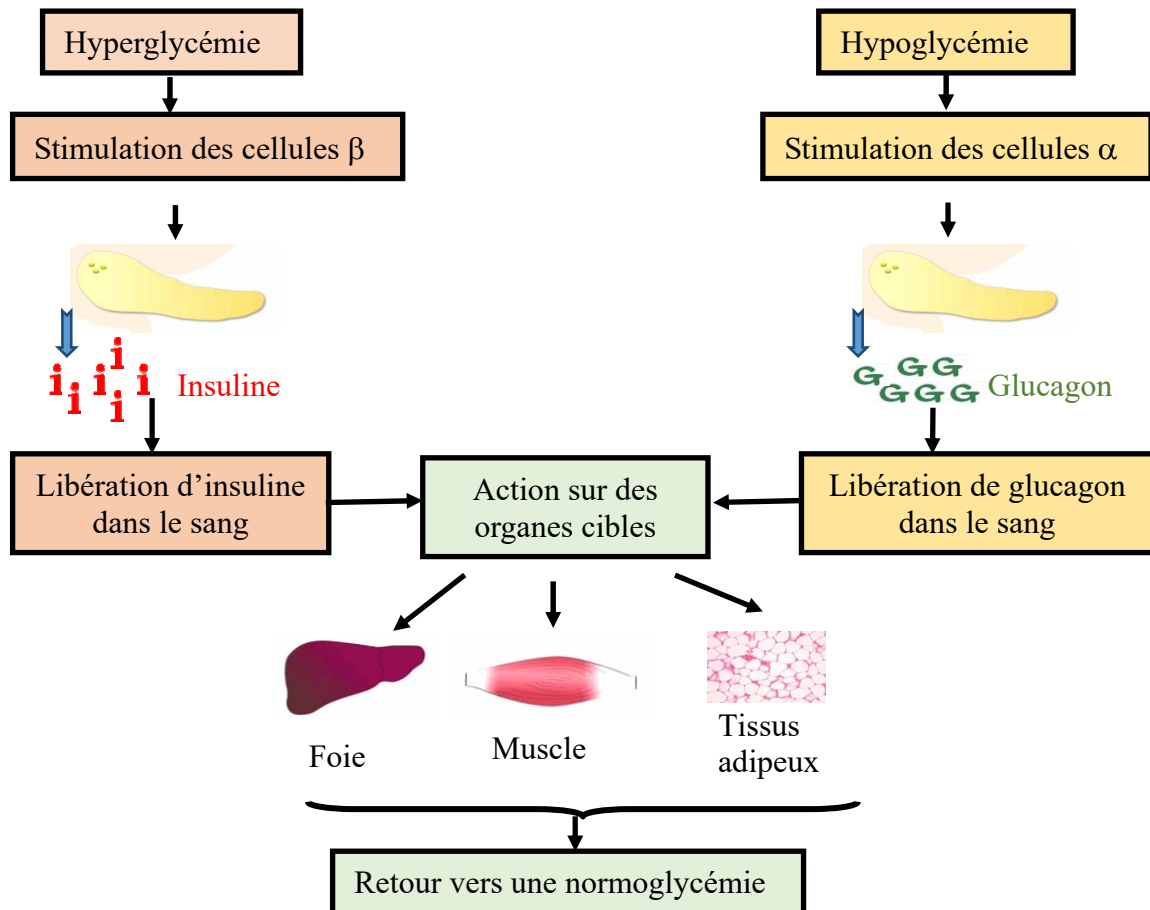


Figure I. 4 : Mécanismes de la régulation de la glycémie

I.3. Le diabète

I.3.1. Définition

Le diabète est une maladie chronique liée à une défaillance de l'homéostasie glycémique ce qui provoque une glycémie supérieure à la normale ou une hyperglycémie. Il entraîne une dégradation progressive de l'état du système cardio-vasculaire et le système nerveux. Les symptômes les plus apparents sont : une urine abondante riche en glucose, une soif importante et un amaigrissement. Autrement, le diabète est un ensemble de maladies ayant en commun de se manifester par une hyperglycémie chronique responsable de complications spécifiques touchant principalement les yeux, les reins, les vaisseaux et les nerfs [10, 11].

Les estimations mondiales du diabète déterminent qu'en 2010 plus que 285 millions d'adultes vivaient avec une certaine forme de diabète dans le monde [12] et le nombre des personnes atteintes de diabète dans le monde devraient augmenter à 472 millions d'ici 2030 [13], ce qui fait du diabète l'une des plus grandes urgences sanitaires mondiales du 21ème siècle.

I.3.2. Histoire du diabète

Le mot diabète provient d'un verbe grec qui signifie « passer au travers », les médecins grecs ont observé le phénomène suivant : les malades ont uriné immédiatement qu'ils venaient de boire, comme s'ils ont été "traversés par l'eau" sans pouvoir le garder [14, 15, 16].

- En 1886, Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring ont montré le rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie, Ils ont remarqué qu'en enlevant le pancréas des chiens, ils devenaient diabétiques.
- En 1879, Emile Lancereaux a spécifié le diabète de type 1 (appelé encore diabète maigre ou juvénile ou insulino-dépendant DID) et le diabète de type 2 (appelé encore diabète de la maturité ou gras ou non insulino-dépendant DNID).
- En 1921, Frédéric Grant Banting et Charles Herbert Best ont publié la découverte d'une hormone pancréatique « insuline ». Ils ont réussi à extraire l'insuline animale, ce qui leur a équivalu un prix de Nobel en 1923. C'est une découverte très intéressante pour le traitement des diabétiques.

- En 1959, Salomon Berson et Rosalyn Yalow ont mis une méthode de radio-immunologie et du dosage de l'insuline.
- En 1980, l'insuline animale est humanisée en modifiant le seul acide aminé qui la distingue de l'insuline humaine.
- En 1982, la première insuline humaine obtenue par génie génétique, apparaît sur le marché.
- En 1997, apparition des nouvelles insulines : les analogues rapides et les analogues lents.

I.3.3.Répartition du diabète dans le monde

Le diabète est récemment devenu l'une des maladies les plus courantes dans le monde, où pour l'année 2000, on a 171 millions de personnes dans le monde souffraient du diabète [5]. Ce chiffre devrait passer à 366 millions d'ici 2030. La figure I.5 montre la fréquence du diabète dans le monde de l'année 2000 et les chiffres attendus en 2030. D'ici à 2030, le nombre de personnes atteintes de diabète dans la région du Moyen-Orient devrait passer de près de 33 millions (aujourd'hui) à presque 60 millions [17]. Il est intéressant de noter que le diabète affecte actuellement 19,2% de la population [18], ce qui en fait le dixième taux de prévalence le plus élevé au monde. En outre, le diabète dans le Golfe constitue un défi régional. Les pays du Golfe tels que le Koweït, le Qatar, l'Arabie Saoudite et Bahreïn figurent tous dans les dix premiers pays de la prévalence du diabète dans le monde [18]. Par conséquent, trouver un processus de gestion efficace pour cette maladie est très important.

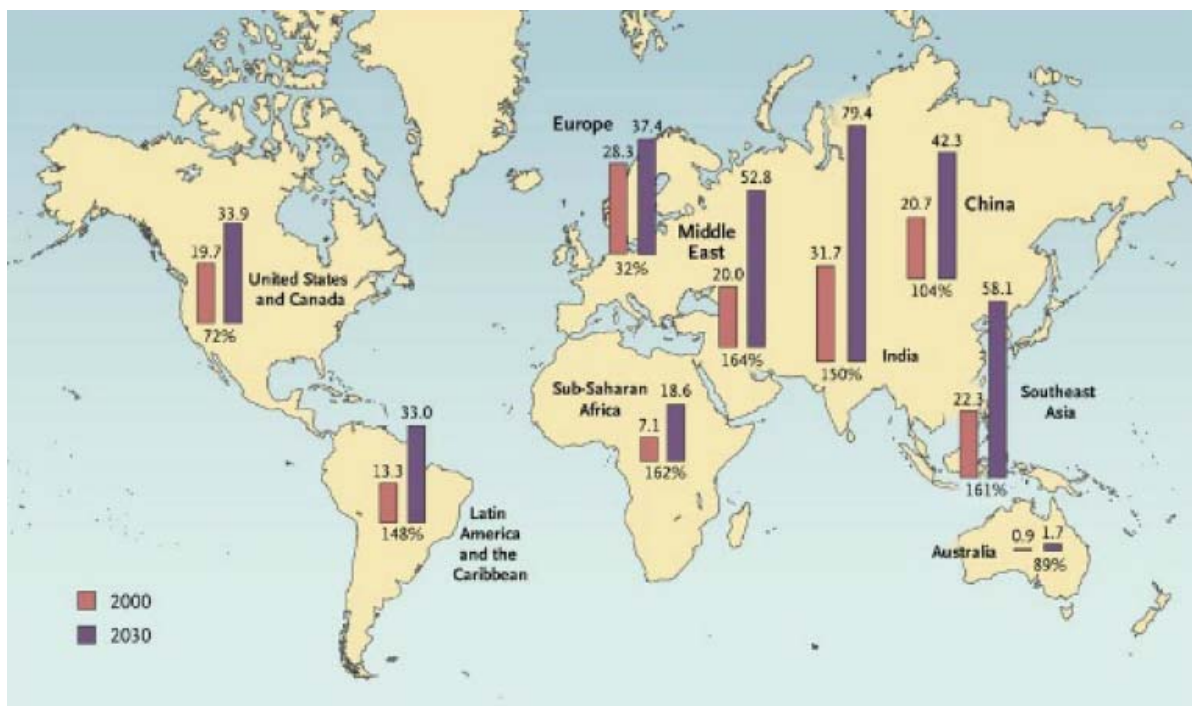


Figure I. 5 : Prévalence mondiale du diabète en 2000 et 2030 [17].

Dans les pays développés, la prévalence est variable : environ 8,5 % en France en 2014. L'incidence dépend du pays et varie entre un cas pour un million en Chine et au Venezuela, 10 cas pour 100 000 personnes en France et jusqu'à 40 cas pour 100 000 personnes en Finlande. Cette incidence tend à croître dans presque tous les pays [19]. En outre, la prévalence du diabète en Tunisie est passée de 9% en 2007 à 15% en 2017 [20, 21].

I.3.4. Les types de diabète

En 2011, l'Association Américaine des diabètes (ADA) a classé les diabètes selon quatre grandes catégories [22]:

- 1) Le diabète de type 1
- 2) Le diabète de type 2
- 3) Autres types de diabètes liées à :
 - ❖ Des affections du pancréas (pancréatite, mucoviscidose, pancréatectomie, ...).
 - ❖ Des endocrinopathies (Cushing, acromégalie, phéochromocytome, ...).
 - ❖ Des infectieuses.

- ❖ Des anomalies génétiques de la sécrétion d'insuline (MODYs).
- ❖ Des anomalies génétiques de l'action de l'insuline (mutations du récepteur).
- ❖ Des syndromes génétiques parfois associés au diabète.

4) Le diabète gestationnel (uniquement pendant la grossesse).

Généralement les deux formes les plus courantes du diabète sont : diabète de type 1 et diabète de type 2. Ce sont deux maladies différentes qui n'ont ni la même étiologie, ni le même traitement.

I.3.4.1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est appelée diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète maigre ou diabète juvénile puisqu'il apparaît chez l'enfant ou le jeune adulte, il représente 5 à 10% de tous les cas de diabète [23]. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, dont le système immunitaire détruit progressivement les cellules bêta des îlots de Langerhans [24]. Généralement, le diabète de type 1 se développe lentement. Il a une période sous-clinique qui peut durer de quelques mois à 10 ans [25]. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules bêta fonctionnelles, ce manque d'insuline rend l'administration de cette hormone indispensable. Cette affection se caractérise par une soif intense (polydipsie), un appétit anormalement augmenté (polyphagie) et une émission d'urine excessive (polyurie) [26, 27].

Comme cité dans [28] le nombre des diabétiques de type 1 ne cesse pas d'augmenter et plusieurs facteurs sont susceptibles de déclencher cette maladie, dont on peut citer :

- Facteurs environnementaux : ces facteurs peuvent causer l'auto-immunité de l'organisme qui est responsable de la destruction des cellules bêta. En effet, ce processus d'auto-immunité peut évoluer depuis nombreuses années (5 à 10 ans) avant d'être diagnostiqué [25].
- Facteurs génétiques : des études familiales ont montré que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la modification du risque de la maladie. En effet, les recherches sur les diabétiques de type 1 montrent que certains gènes protègent contre DT1 et d'autres offrent une susceptibilité [29, 30].

- Les virus : des études sur le diabète ont trouvé que les virus (recrudescence saisonnières, cas particulier de la rubéole congénitale...) jouent un rôle important dans le déclenchement du diabète de type 1 [31, 32].
- Les produits chimiques : tels que les composés N-nitrosé, les polluants atmosphériques et les composés organiques persistants. Ces composants peuvent agir comme des «perturbateurs endocriniens» affectant le développement et la fonction du système immunitaire et, par conséquent, contribuent au développement du diabète de type 1 [33].
- Les aliments : tels que le lait de vache, le Gluten et les viandes fumées (nitrosamines). En effet, une étude a montré que les protéines du lait de vache chez le bébé ont un rôle dans le déclenchement du diabète de type 1 [34].

La fréquence de répartition géographique du diabète de type 1 selon les pays du monde est représenté par la figure suivante.

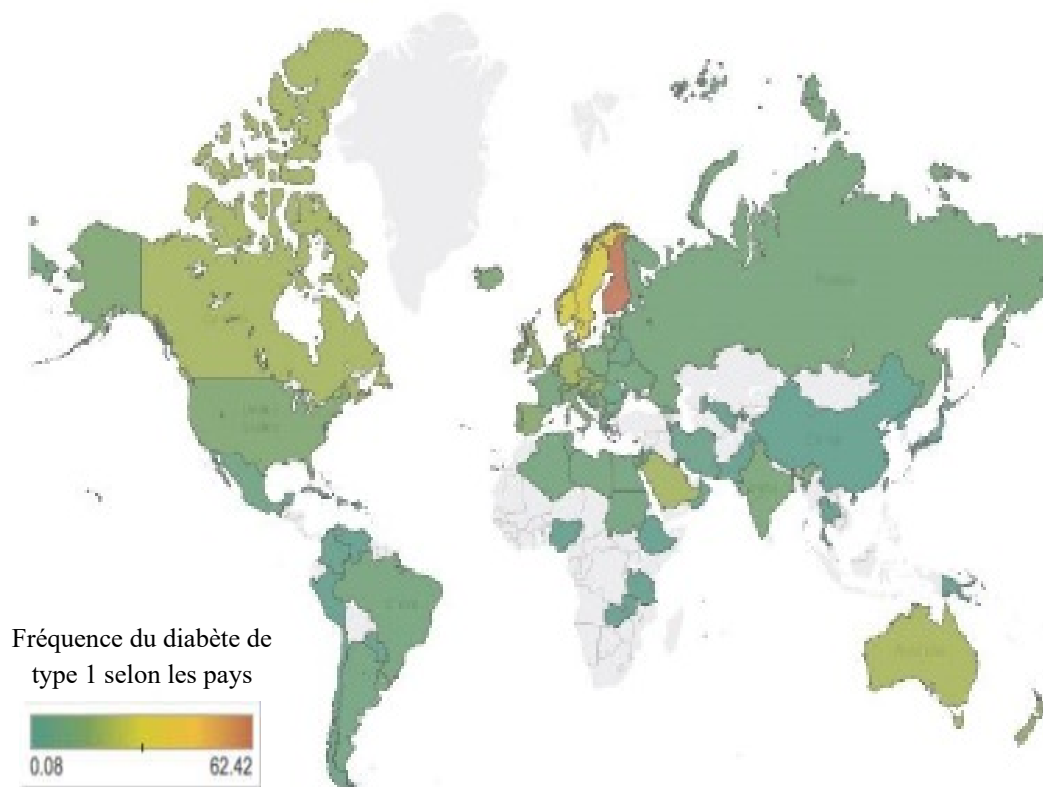


Figure I. 6 : Répartition géographique du diabète de type 1 selon les pays [35]

I.3.4.2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète gras ou diabète de la maturité (ancien qualificatif car habituellement observé chez les plus de 40 ans) [36]. Il apparaît généralement suite au problème d'une résistance à l'insuline (insulino-résistance) : les cellules pancréatiques sont capables de produire l'insuline, mais les cellules périphériques du corps humain ne parviennent pas à utiliser l'insuline d'où l'apparition d'hyperglycémie [26]. Ce type de diabète dépend généralement de facteurs environnementaux : la consommation excessive de sucres rapides, de graisses saturées et la sédentarité. L'insulino-résistance est précédée par 10 jusqu'à 20 ans d'hypersécrétion insulinique (hyperinsulinisme).

Plusieurs facteurs sont susceptibles de déclencher le diabète de type 2, dont on peut citer [10]:

- Obésité : 80% des diabètes de type 2 sont associé à une obésité.
- Sédentarité : l'activité physique améliore la sensibilité à l'insuline, d'où le manque de l'activité physique favorise le développement du diabète de type 2.
- Malnutrition fœtale : des études ont montré que le risque de diabète de type 2 est plus important chez les enfants dont le poids de naissance est petit.
- Le régime alimentaire : une alimentation riche en certains types de lipides défavorise la sensibilité à l'insuline.

Le tableau I.1 suivant présente une comparaison entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Nous remarquons que le traitement du diabète de type 2 se fait par une alimentation équilibrée, une activité physique régulière, et des médicaments anti diabétiques oraux, alors que l'unique traitement du diabète de type 1 est l'injection d'insuline. Cette injection nécessite de connaître précisément la dose d'insuline pour éviter l'hypoglycémie et l'hyperglycémie.

C'est pour cette raison que nous avons choisi de travailler tout au long de nos recherches sur le diabète de type 1.

	Type 1	Type 2
Age de début	Avant 30 ans	Après 40 ans
Cause	Destruction des cellules sécrétrices d'insuline	Résistance à l'insuline
Symptômes	Soif, polyurie, fatigue,	Asymptomatique

	amaigrissement	
Traitement	Injection d'insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentation équilibré • Activité physique • Médicaments oraux antidiabétiques.

Tableau I. 1: Comparaison entre diabète de type 1 et diabète de type 2 [10].

I.3.5. Complications liées au diabète

Dans le cas d'une hyperglycémie ou une hypoglycémie, nombreux complications peuvent apparaître, ces complications peuvent être à court terme ou à long terme.

I.3.5.1. Complications à court terme

a. Complications suite à une hyperglycémie

- Un manque sévère d'insuline peut conduire à une augmentation du métabolisme des graisses pour fournir de l'énergie aux cellules ce qui provoque un coma dit acido-cétosique. L'acidocétose, est la conséquence de la production de grosse quantité des corps cétoniques. Elle peut survenir dans le cas d'une augmentation des corps cétoniques et donc le pH du sang chutera. Avant que le traitement de l'insuline n'ait été découvert, l'acidocétose est la cause de décès chez les patients diabétiques.
- Une hyperglycémie est caractérisée généralement par une polyurie, une polydipsie, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales.

b. Complications suite à une hypoglycémie

Les causes de l'hypoglycémie sont : (1) une inadéquation entre la dose d'insuline, l'activité physique et le régime alimentaire chez le diabète de type 1, (2) des interactions médicamenteuses avec un sulfamide hypoglycémiant chez le diabète de type 2.

Les principaux complications de l'hypoglycémie sont : transpiration, mal de tête, fatigue extrême, tremblement, faim, étourdissement et trouble de vision.

Le traitement de l'hypoglycémie repose sur le don de sucre (morceaux de sucre ou boissons sucrées) si le patient est conscient, ou injection intraveineuse de glucose si le patient est inconscient [37, 38, 39].

I.3.5.2. Les complications à long terme

a) Maladies cardiovasculaires

Le diabète favorise le développement de l'athérosclérose (perte d'élasticité des artères) au niveau des grosses artères et augmente donc le risque d'occlusion de vaisseaux sanguins au niveau du cœur (infarctus), du cerveau (ACV) et des pieds (gangrène). D'autres facteurs favorisent ces maladies comme l'hérédité, l'âge, l'hypertension et le tabagisme. En outre, les diabétiques de type 2 ont plus de risque de ce genre de maladie [40].

b) Neuropathie

La neuropathie est le nom des affections qui touchent les nerfs (neuro) et qui peuvent être douloureuses (pathie). Les troubles du système nerveux se développent généralement dans les dix premières années du diabète, et résulte une mauvaise circulation sanguine (apport insuffisant d'oxygène pour les nerfs), ce qui modifie la structure des nerfs. Généralement, le patient sent des pertes de sensibilité et des douleurs qui se manifestent d'abord au bout des doigts, puis remontent progressivement le long des membres atteints. La neuropathie peut aussi toucher les nerfs qui contrôlent la pression sanguine, la digestion et le rythme cardiaque [2].

c) Néphropathie

La néphropathie est le nom des affections qui touchent les reins (nephros en grec). Le tissu des reins est constitué de nombreux vaisseaux sanguins qui constituent un filtre dont le rôle est d'éliminer les déchets du sang. Puisque le diabète cause des troubles vasculaires, ces petits vaisseaux peuvent être affectés ce qui trouble les reins et provoque l'insuffisance rénale et les maladies rénales irréversibles [41].

d) Rétinopathie

La rétinopathie désigne les troubles de vision liée à la rétine de l'œil, elle est fréquente chez les patients diabétiques. Cette complication peut mener à une perte progressive de la vision [2, 41].

e) Sensibilité aux infections

Les différentes infections : de la peau, des voies respiratoires, des gencives, de la vessie et du vagin, sont difficile à guérir chez les diabétiques. En plus, les troubles de la circulation sanguine ralentissent le processus de cicatrisation après une blessure [41].

f) Le pied diabétique

Les maladies cardiovasculaires et l'occlusion de vaisseaux sanguins au niveau du cœur, réduisent le flux du sang vers les pieds, ce qui cause le pied diabétique qui se caractérise par une destruction du tissu du pied [41].

La Figure I.7 suivante récapitule les différentes complications à long terme liées au diabète.

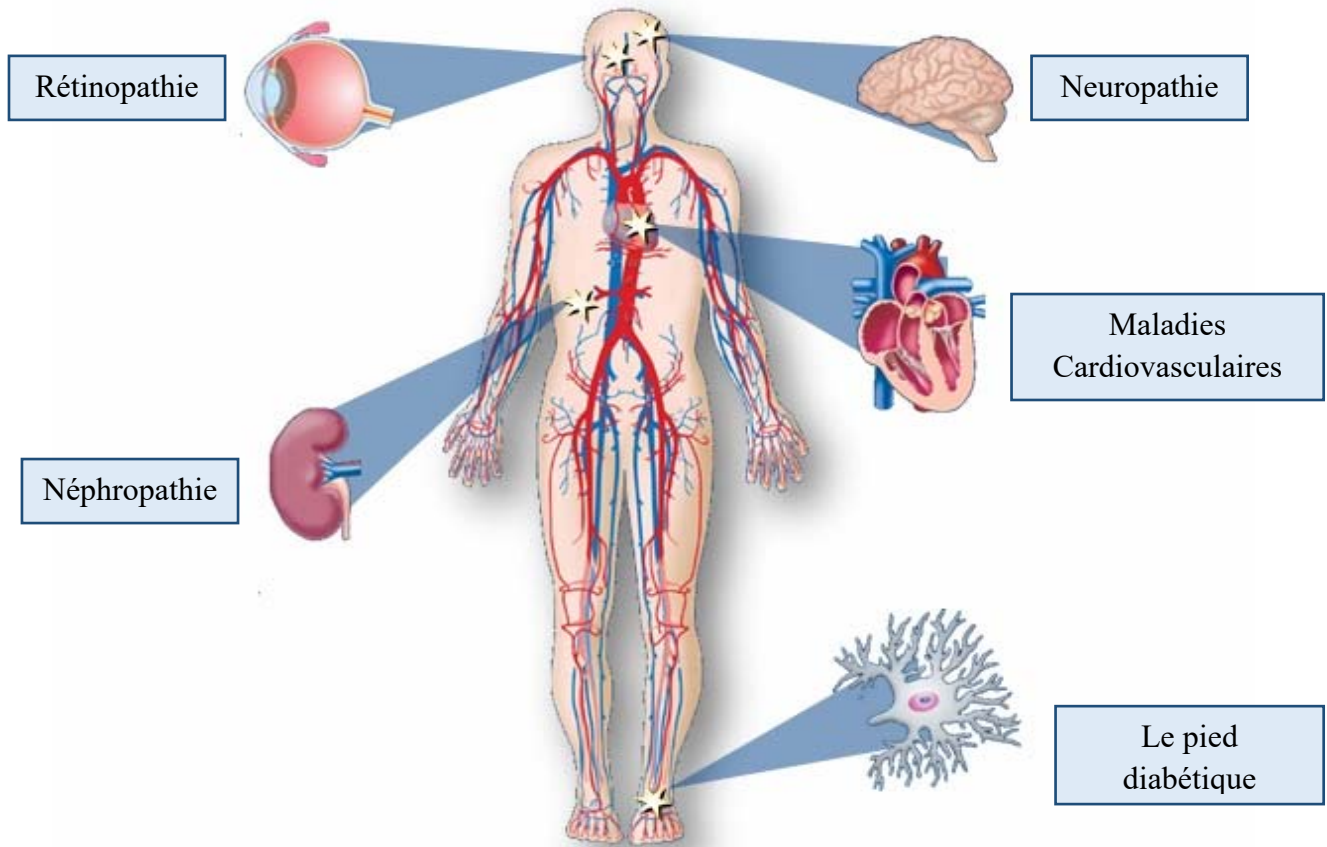


Figure I. 7 : Les complications à long terme liées au diabète.

I.3.5.3. Prévention des complications liées au diabète

Pour limiter et retarder les complications du diabète, il faut une surveillance continue de la glycémie, de la tension artérielle, du cholestérol et des lipides, ce qui réduit les complications micro-vasculaires (reins, yeux et système nerveux) et cardio-vasculaires. En outre, le traitement au début d'une maladie rénale due au diabète peut réduire le développement de l'insuffisance rénale [42]. De plus, plusieurs facteurs de style de vie affectent l'incidence du diabète. L'obésité, la cigarette, l'alcool et l'inactivité physique augmente considérablement le risque des complications du diabète. En outre, les régimes végétariens équilibrés sont

importants pour les diabétiques et les maladies cardiovasculaires qui sont les causes principaux de mortalité. Des études antérieures ont montré que les régimes végétariens réduisent le besoin d'insuline et des médicaments pour les diabétiques de type 2. Par conséquent, une bonne nutrition et une activité physique régulière sont des éléments importants pour le traitement du diabète et la prévention de ses complications [43].

I.3.6. Les moyens de traitement pour le diabète de type 1

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'administration sous-cutanée d'insuline, appelée insulinothérapie. Le véritable remède pour le diabète était une transplantation du pancréas ou des îlots de Langerhans. Cependant, pour des raisons immunologiques, cette transplantation n'est pas toujours réussie et la procédure pose plusieurs risques. En effet, le corps humain détruit souvent les cellules d'îlots de Langerhans transplantées, comme il a détruit précédemment ses propres cellules d'îlots. Généralement, la transplantation est réservée à ceux qui ont des diabètes très difficiles à contrôler. Ainsi, les approches qui simulent la reconstitution des cellules bêta ou la réplication des cellules souches sont toujours au stade de la recherche [44]. Jusqu'à présent, le principal traitement pour le diabète de type 1 est l'injection sous-cutanée d'insuline ou l'insulinothérapie.

I.3.6.1. L'insuline

L'insuline est une hormone régulatrice du taux de glucose dans le sang, sa fonction principale est d'empêcher l'hyperglycémie. Elle est considérée comme une clé pour ouvrir les cellules du corps et permettre au glucose d'être une source d'énergie pour les cellules [9]. Pour plus de détails, la [Figure I.8](#) suivante montre le rôle de l'insuline sur l'absorption du glucose.

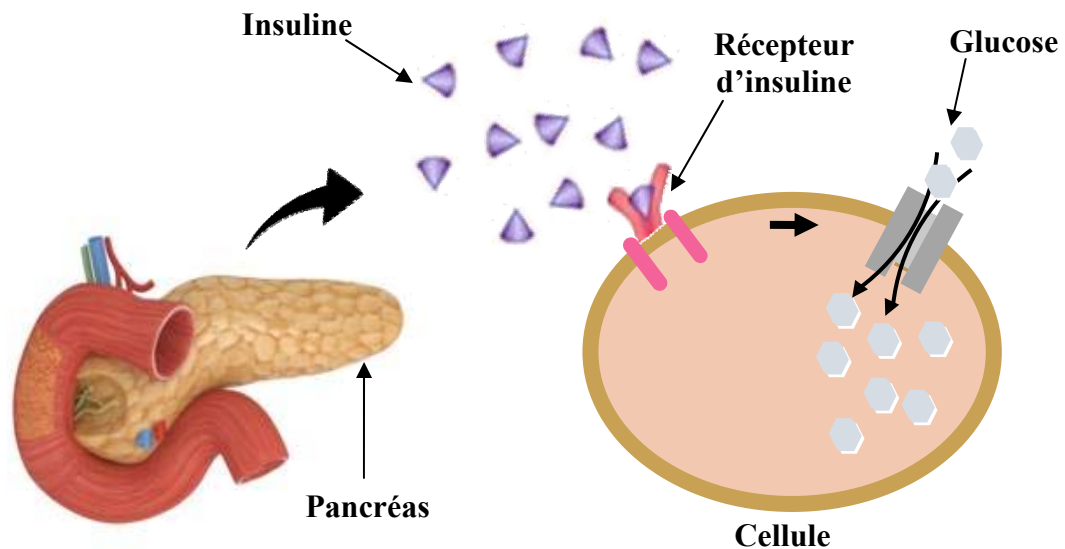


Figure I. 8 : Rôle de l'insuline

La sécrétion de l'insuline se produit en deux phases : la première phase est indépendante du niveau de glucose dans le sang, c'est ce qu'on appelle le taux basal d'insuline, et la deuxième phase est la réponse à l'augmentation de la glycémie. Une concentration plus élevée du glucose dans les cellules conduit à une activité de glycolyse plus élevée en augmentant les niveaux d'ATP (molécule qui fournit l'énergie nécessaire aux cellules). Cela déclenche la libération d'une insuline préalablement synthétisée et stockée dans les vésicules sécrétoires [45]. Ainsi, une augmentation du niveau de glucose, généralement causée par l'ingestion d'un repas, entraînera une augmentation de la sécrétion d'insuline. En outre, l'insuline favorise la synthèse du glycogène et son stockage au niveau du foie. D'autres facteurs aident à la sécrétion d'insuline comme les niveaux des acides aminés, des acides gras et plusieurs autres hormones.

I.3.6.2. L'insulinothérapie

L'insulinothérapie est l'injection régulière d'insuline chez les patients atteints de diabète DT1. C'est le principal traitement du diabète de type 1. Il s'agit d'un traitement intensif par l'insuline exogène dont le but est de se rapprocher de la courbe de sécrétion physiologique d'insuline. L'insulinothérapie permet de reproduire la sécrétion naturelle de l'insuline par le pancréas. L'insulinothérapie vise à atteindre l'objectif de contrôle du glucose chez les diabétiques. Le médecin peut prescrire différentes injections d'insuline (de 1 à 5 par jour) en fonction du type du diabète et du mode de vie. Chez un diabète de type 1, l'insuline bolus

émule la sécrétion d'insuline après un repas, tandis que l'insuline basale émule la sécrétion d'insuline entre les repas et pendant la nuit [46].

Avant les années quatre-vingts, l'insuline était extraite du pancréas du bovin ou porc. Depuis 1980, les chercheurs ont synthétisée à l'aide des manipulations de génie génétique (insertion du gène de l'insuline humaine dans une bactérie ou une levure) les analogues d'insuline, ce sont des insulines modifiées dans ses séquences d'acides aminés pour modifier la vitesse et la durée d'action. Les analogues de l'insuline ont une structure différente de l'insuline humaine et des propriétés pharmacologiques rapides ou lentes.

Aujourd'hui, il existe 3 types d'insuline qui sont tous à base d'insuline ordinaire et l'adjonction d'une quantité variable de protamine, les analogues d'insuline disponibles sont classés en fonction de leur durée d'action : action rapide, action intermédiaire et action de longue durée.

a. Les insulines analogues rapides

Les insulines analogues rapides 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®) du laboratoire **Lilly®** en 1997. Les autres analogues existant sont l'insuline *glulisine* (Novorapid®) du laboratoire **Novo Nordisk®** ou *asparte* (Apidra®) du laboratoire **Sanofi Aventis®** (Marty, 2007). L'insuline à action rapide agit dans un délai de cinq minutes, elle présente un pic une heure après son administration et se dissipe très rapidement [47].

b. Les insulines analogues intermédiaires

Les insulines analogues intermédiaires sont des mélanges d'insuline lente et rapide qui apportent à l'organisme à la fois le pic d'insuline nécessaire au moment des repas et l'insuline nécessaire en dehors des repas. Ce type d'insuline peut être injecté au même temps que l'insuline à usage rapide (déjeuner et souper), ou au moment du coucher. Elle répond aux besoins en insuline pour une période plus ou moins longue. Les insulines de type existantes dans le marché sont humuline NPH, Insuman Basal et Monotard [48].

c. Les insulines analogues lentes

Les insulines analogues lentes ont une durée d'action longue pour s'approcher le maximum possible de la sécrétion naturelle d'insuline. 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 insulines existantes sur le marché sont l'insuline *glargine* (Lantus®) du laboratoire **Sanofi Aventis®** qui est apparue en 2003 et l'insuline *détémir* (Levemir®) du laboratoire **Novo Nordisk®**, apparue en 2005 (Gerson, 2005). Les insulines à action rapide permettent de satisfaire les besoins en insuline en période post-absorptive [49]. La période d'action de ce type d'insuline peut durer jusqu'à 24 heures.

Le Tableau I.2 suivant présente un récapitulatif de l'action des insulines analogues rapides, intermédiaires et lentes.

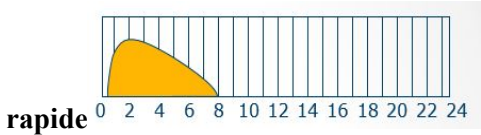
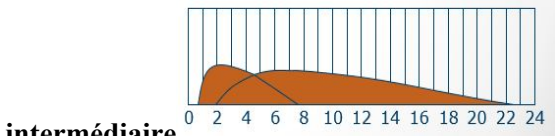
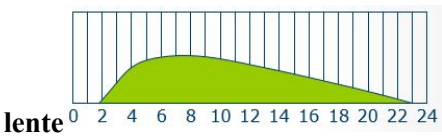
Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
<p style="text-align: center;">Analogue</p>  <p>rapide</p>	20 min	1 à 3 h	8 h
<p style="text-align: center;">Analogue</p>  <p>intermédiaire</p>	30 min	2 à 8 h	24 h
<p style="text-align: center;">Analogue</p>  <p>lente</p>	1h 30 min	4 à 12 h	24 h

Tableau I. 2 : Tableau récapitulatif de l'action des insulines analogues rapides, intermédiaire et lentes

I.3.7. Les Matériels techniques

L'insuline ne peut pas être prise par la bouche, car elle est détruite par la digestion. Il faut donc l'injecter sous la peau. Elle peut se présenter sous forme de flacon, cartouche, stylo injectable ou seringue. Plusieurs types de dispositifs sont utilisés aujourd'hui pour les diabétiques.

I.3.7.1. Stylo à insuline

Les stylos à insuline sont des moyens d'injection de l'insuline simple d'utilisation discrète. Ils peuvent être ou non jetables. Les stylos jetables sont pré remplis 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 [50]. La Figure I.9 suivante présente un exemple du stylo à insuline.



Figure I. 9 : Stylo à insuline

I.3.7.2. Pompe à insuline

La pompe à insuline, mise au point dans les années 1980, 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 l'insuline analogue rapide. L'injection d'insuline est faite par l'intermédiaire d'une fine tubulure reliée au réservoir par une connexion et se termine 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. Ainsi, l'injection d'insuline par ce moyen se fait de manière quasi-continue [51].

I.3.7.3. Lecteur à insuline

Les premiers lecteurs de glycémies ont été développés dans les années 1970. Ils permettent de mesurer la glycémie capillaire, par l'intermédiaire d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt [50]. 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 [52].

I.3.7.4. Les Systèmes de mesure en continu du glucose (CGM)

Les appareils de mesure en continu 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'un capteur placé sous la peau. Ce capteur est à changer tous les 5 jusqu'à 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 (glycémie sanguine) [53]. La figure I.10 suivante présente le CGM et la position de son capteur.

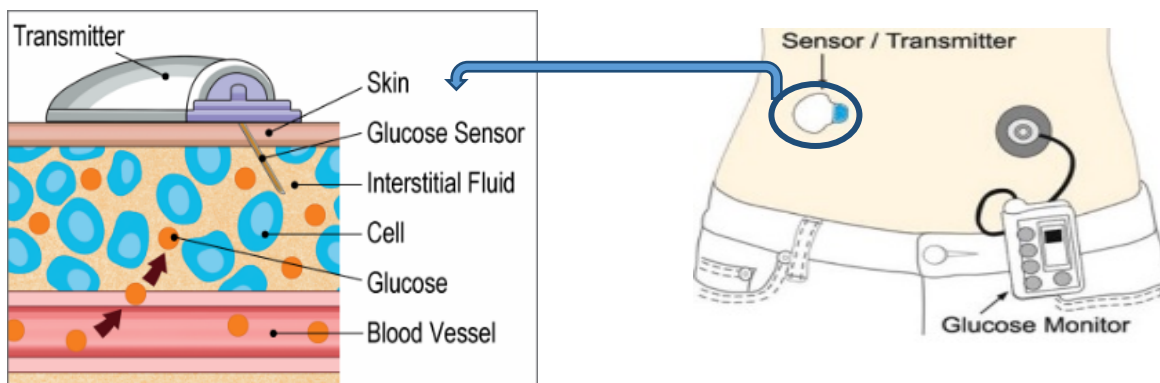


Figure I. 10 : L'appareil de mesure en continu du glucose CGM

La technologie de mesure en continu du glucose, a ouvert un nouveau domaine dans le traitement du diabète de type 1. Son importance a été démontrée pour mesurer la glycémie et vérifier l'efficacité du traitement. Les endocrinologues souhaitent tester de nouveaux systèmes de dispositifs CGM géré par la pharmacie (capteurs) et biomédical (émetteurs et récepteurs) géré par les laboratoires. Aujourd'hui, trois fabricants proposent des appareils avec lecture CGM : 1) Abbott (Freestyle Navigator), 2) Medtronic (Paradigm) et 3) Novalab (Dexcom) qui est couplé à la pompe d'insuline Animas Vibe [54]. Le tableau I.3 suivant présente les trois systèmes de mesure de la glycémie dans le marché.




	ABBOTT	MEDTRONIC	NOVALAB
Appareil	FreeStyle Navigator 	Paradigm 	Dexcom 
Enregistrement	chaque 15 minutes	chaque 5 minutes	chaque 5 minutes
Durée de vie du capteur	14 jours	6 jours	7 jours
Nombre de données obtenues	1344	1728	2016

Tableau I. 3 : Les différents systèmes de mesure de la glycémie dans le marché

I.4. Conclusion

En conclusion, la régulation de la glycémie chez les diabétiques, en particulier les DT1, reste encore un sujet d'actualité dans le domaine de la recherche. En effet, les personnes atteintes de diabète se plaignent toujours des problèmes conduisant à la fatigue et à de nombreuses autres complications graves. En outre, un diagnostic tardif ou un contrôle inadéquat du diabète peuvent entraîner de nombreuses complications graves: lésions oculaires (conduisant à la cécité), rénales (conduisant à une insuffisance rénale) et nerveuses (conduisant à l'impuissance et aux troubles du pied avec possibilité d'amputation). De plus, le diabète augmente le risque de maladie cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et réduit l'espérance de vie du patient. Le diabète est récemment devenu l'une des maladies les plus critiques dans le monde, alors la gestion et le contrôle du diabète est une tâche importante.

Ce chapitre a permis d'introduire de façon générale le principe de la régulation de la glycémie dont lequel nous avons présenté l'homéostasie glycémique, les différents organes responsables de la régulation glycémique (foie, pancréas...). Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons défini le diabète en citant les différents types de diabète sucré (diabète type 1, diabète type2). Par la suite, nous avons prédéfini l'insuline en citant les différents types d'insulines en fonction de leur durée et rapidité d'action. Enfin, nous

avons terminé par exposer les matériels techniques utilisés pour le traitement de diabète, en particulier les CGM, ce sont des appareils qui enregistrent en continue la valeur de la glycémie toutes les une à quinze minutes selon la technologie CGM et fournir aux médecins des milliers de données sous la forme de séries temporelles. Le chapitre suivant est consacré pour l'analyse de l'évolution de la glycémie, dont nous allons montrer que la glycémie est un phénomène chaotique.

Chapitre II:

La chaotité de la glycémie

II.1. Introduction

Les systèmes CGM, qui reflètent parfaitement les taux de glycémie [55], remplacent désormais les lectures classiques de la glycémie par piqûre au doigt en surveillant continuellement les taux de glucose dans le liquide interstitiel. Aujourd'hui, les trois principaux fabricants proposant des dispositifs de lecture continue du glucose sont Abbott (Freestyle Navigator), Medtronic (Paradigm) et Novalab (Dexcom). Le diabète de type 1 est caractérisé par des variations répétitives dans les niveaux de glycémie, ces variations rendent l'évolution de la glycémie un phénomène chaotique. Le Chaos est un comportement semblant aléatoire d'un système dynamique défini par des équations déterministes. En effet, la théorie du chaos est une branche mathématique qui décrit les comportements à long terme des systèmes dynamiques, un système dynamique est chaotique si une portion de son espace des phases présente 2 caractéristiques : sensibilité aux conditions initiales et une forte récurrence. Par conséquent, le chaos décrit dans quelle condition un système est prédictible ou non.

Ce chapitre présente tout d'abord l'historique de la théorie du chaos, quelques notions de base de la théorie du chaos, ensuite une sélection des travaux antérieurs sur la chaotité. Ainsi, nous étudions l'évolution de la glycémie et son aspect chaotique, en calculant certains paramètres (délai temporel, dimension de plongement et l'Exposant Maximal de Lyapunov) en utilisant l'information mutuelle moyenne et la méthode des faux plus proches voisins proposée par Kennel et al. [56]. Dans la dernière section, nous présentons les différentes expérimentations et résultats trouvés et nous terminons par une discussion qui analyse les résultats vus.

II.2. Historique de la théorie du chaos

En 1889, en étudiant la stabilité du système solaire, le savant français Henri Poincaré découvrait « par erreur » le chaos déterministe dont il développe les principaux fondements théoriques dans les trois imposants volumes de ses *Méthodes Nouvelles de la Mécanique Céleste* publiées entre 1892 et 1899. Il y présente notamment les exposants caractéristiques imaginés concomitamment par le mathématicien russe Alexandre Lyapunov. Dans son célèbre ouvrage *Science et Méthode* publié une dizaine d'années plus tard, il écrit :

« Pourquoi les météorologistes ont-ils tant de peine à prédire le temps avec quelque certitude? Pourquoi les chutes de pluie, les tempêtes elles-mêmes nous semblent-elles arriver au hasard, de sorte que bien des gens trouvent tout naturel de prier pour avoir la pluie ou le beau temps,

alors qu'ils jugeraient ridicule de demander une éclipse par une prière ? Nous voyons que les grandes perturbations se produisent généralement dans les régions où l'atmosphère est en équilibre instable. Les météorologistes voient bien que cet équilibre est instable, qu'un cyclone va naître quelque part ; mais où, ils sont hors d'état de le dire ; un dixième de degré en plus ou en moins en un point quelconque, le cyclone éclate ici et non pas là, et il étend ses ravages sur des contrées qu'il aurait épargnées. Si on avait connu ce dixième de degré, on aurait pu le savoir d'avance, mais les observations n'étaient ni assez serrées, ni assez précises, et c'est pour cela que tout semble dû à l'intervention du hasard. Ici encore nous retrouvons le même contraste entre une cause minime, inappréciable pour l'observateur, et des effets considérables, qui sont quelquefois d'épouvantables désastres. »

Un demi-siècle plus tard, en 1963, le météorologiste américain Edward Norton Lorenz [57] fut l'un des premiers à mettre en évidence le phénomène de sensibilité aux conditions initiales. Lorenz étudiait la prévision du temps et obtint des résultats inédits, il démontra que les mouvements atmosphériques ne sont pas périodiques, et que les changements minimes dans les paramètres initiaux peuvent aboutir à des résultats totalement différents. Dix ans plus tard, sa conférence intitulée « Le battement d'ailes d'un papillon au Brésil peut-il provoquer une tornade au Texas ? » lui permit de d'illustrer remarquablement ce phénomène aujourd'hui connu sous le nom d'« effet papillon ». En réalité, l'origine première de ce terme vient de la forme de l'attracteur de Lorenz, qui peut être assimilée aux ailes d'un papillon (voir Figure II. 1).

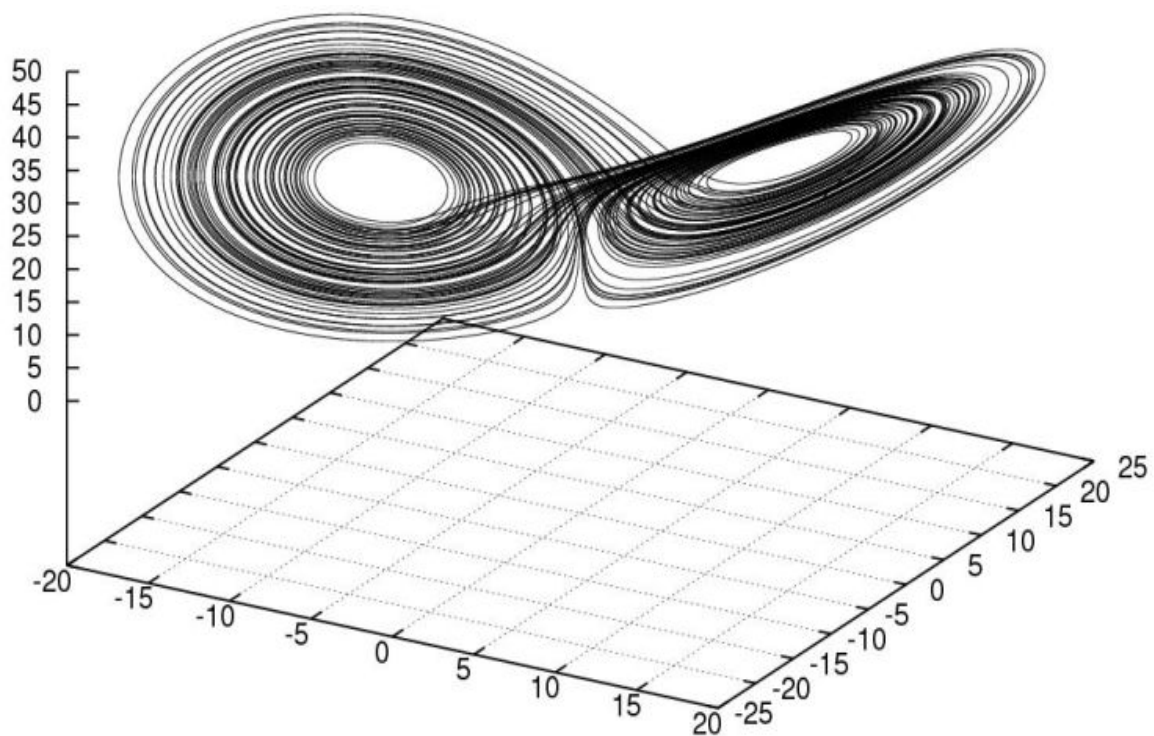


Figure II. 1: L'attracteur de Lorenz

La solution du modèle mathématique de Lorenz évolue dans l'espace des phases en restant confinée sur un attracteur. Deux trajectoires voisines sur l'attracteur s'écartent toujours l'une de l'autre qu'elle que soit leur voisinage initial. Ainsi, la moindre erreur ou imprécision sur la condition initiale interdit toute prédiction à long terme sur le devenir de la trajectoire. De plus, il apparaît alors qu'il suffit de seulement trois variables pour engendrer un comportement chaotique : l'introduction d'un nombre très limité de données peut induire une dynamique à la fois complexe et imprévisible.

II.3. Quelques notions de base de la théorie du chaos

Plusieurs propriétés permettent de caractériser le chaos. Commençons par définir le chaos et citons après, les notions de base de la théorie du chaos.

II.3.1 Définition du chaos

La théorie du chaos étudie le comportement des systèmes dynamiques très sensibles aux conditions initiales, un phénomène généralement illustré par l'effet papillon. Pour de tels

systèmes des différences infimes dans les conditions initiales entraînent des résultats totalement différents, rendant en général toute prédiction impossible à long terme. Cela concerne même les systèmes purement déterministes (ceux dont le comportement futur est entièrement déterminé par les conditions initiales, sans aucune intervention du hasard) : leur nature déterministe ne les rend pas prévisibles car on ne peut pas connaître les conditions initiales avec une précision infinie. Ce comportement paradoxal est connu sous le nom de chaos déterministe, ou tout simplement chaos.

Le comportement chaotique qui est à la base de nombreux systèmes naturels, tels que la météorologie, la dynamique des populations, l'électronique, l'évolution des marchés financiers, le trafic routier, ... peut être étudié à partir de modèles mathématiques appelés systèmes dynamiques dont les solutions peuvent être chaotiques.

La théorie du chaos est une branche des mathématiques qui décrit les comportements à long terme des systèmes dynamiques qui présentent les propriétés suivantes [58, 59] :

- ✓ La non-linéarité : si le système est linéaire, il ne peut pas être chaotique.
- ✓ Le déterminisme : un système chaotique a des règles fondamentales déterministes (plutôt que probabilistes).
- ✓ La sensibilité aux conditions initiales : un petit changement sur l'état initial peut mener à un comportement radicalement différent dans l'état final.
- ✓ L'imprédictibilité : en raison de la sensibilité aux conditions initiales, un système chaotique sera imprédictible après une certaine limite.
- ✓ L'irrégularité : le système chaotique a un ordre caché comprenant un nombre infini de modèles périodiques instables.

II.3.2. Système dynamique

Un système dynamique est une structure qui évolue au cours du temps de façon à la fois :

- Causale, où son avenir ne dépend que de phénomènes du passé ou du présent.
- Déterministe, c'est-à-dire qu'à partir d'une condition initiale donnée à l'instant présent va correspondre à chaque instant ultérieur et un seul état futur possible.

L'évolution déterministe du système dynamique peut alors se modéliser de deux façons distinctes :

- Une évolution continue dans le temps, représentée par une équation différentielle ordinaire.
- Une évolution discrète dans le temps, l'étude théorique de ces modèles discrets est fondamentale, car elle permet de mettre en évidence des résultats importants, qui se généralisent souvent aux évolutions dynamiques continues.

Un système dynamique est un système ou l'ensemble de ses données peuvent décrire son évolution. Citons par exemple, l'évolution d'une réaction chimique au cours du temps, le mouvement des planètes dans le système solaire et aussi l'évolution de la mémoire d'un ordinateur sous l'action d'un programme informatique. Ainsi, des systèmes dynamiques non linéaires peuvent faire preuve de comportements complètement imprédictibles, qui peuvent même sembler aléatoires (alors qu'il s'agit de systèmes parfaitement déterministes). Cette imprédictibilité est appelée chaos. La branche des systèmes dynamiques qui s'attache à définir clairement et à étudier le chaos s'appelle la théorie du chaos. Cette branche des mathématiques décrit qualitativement les comportements à long terme des systèmes dynamiques. Dans ce cadre, on ne met pas l'accent sur la recherche de solutions précises aux équations du système dynamique, mais plutôt sur la réponse à des questions comme « Le système convergera-t-il vers un état stationnaire à long terme, et dans ce cas, quels sont les états stationnaires possibles ? » ou « Le comportement à long terme du système dépend-il des conditions initiales ? ».

Un objectif important est la description des points fixes, ou états stationnaires, du système ; ce sont les valeurs de la variable pour lesquelles elle n'évolue plus avec le temps. Certains de ces points fixes sont attractifs, ce qui veut dire que si le système parvient à leur voisinage, il va converger vers le point fixe. Considérons un système dynamique, c'est à dire pouvant évoluer dans le temps (par exemple, le trafic d'une section de route). Ce système dépend de différents paramètres : débits, vitesses, concentrations, conditions météorologiques, etc. Le nombre de paramètres est appelé le nombre de degrés de liberté du système. On peut généralement modéliser mathématiquement le système dynamique (lorsqu'on connaît tous les paramètres et leurs relations) par un ensemble d'équations différentielles ordinaires ou aux dérivées partielles reliant toutes les variables. L'évolution temporelle d'un système dynamique peut être représentée dans l'espace de ses paramètres ou espace des phases par une courbe continue, appelée portrait de phases [60].

II.3.3. Espace des phases

Un système dynamique est caractérisé par un certain nombre de variables d'état, qui ont la propriété de définir complètement l'état du système à un instant donné. Le comportement dynamique du système est ainsi relié à l'évolution de chacune de ces variables d'état. Cet espace est appelé l'espace de phase ou chaque point définit un état et le point associé à cet état décrit une trajectoire, appelé également une orbite [61]. L'espace des phases est une structure correspondant à l'ensemble de tous les états possibles du système considéré. Ce peut être un espace vectoriel ou une variété différentielle.

Supposons que l'état d'un système puisse être entièrement décrit par N variables X_1, X_2, \dots, X_N , et qu'il obéisse à des lois d'évolution déterministes décrites par un système d'équations différentielles ordinaires :

$$\frac{dX_i}{dt} = F_i(\mu, X_1, X_2, \dots, X_N, t) \quad i = 1, \dots, N \quad (1)$$

où μ représente un ou plusieurs paramètres.

Un système d'équations (1) est dit autonome quand les fonctions F_i ne dépendent pas explicitement du temps t . Dans ce cas, l'état du système à un instant donné, ainsi que son évolution future, sont entièrement caractérisés par un point dans un espace M dont les coordonnées sont les variables X_1, X_2, \dots, X_N et qui est appelé l'espace des phases du système. On donne ainsi une représentation géométrique de la dynamique : les équations d'évolution (1) déterminent la manière dont le point représentatif du système se déplace dans cet espace au cours du temps. Plus précisément, un système d'équations (1) correspond à un champ de vecteurs $F(\mu, X_i)$ dans l'espace des phases, auquel les trajectoires sont en tout point tangentes. Ce champ de vecteurs induit dans l'espace des phases un flot $\{\phi^t\}$, qui est un groupe à un paramètre de difféomorphismes de M , tel que si $X(t)$ est une solution du système (1) vérifiant $X(0) = X_0$.

Les différents types de comportements dynamiques sont associés à des trajectoires dans l'espace des phases de nature différente. Par exemple :

- si le régime est stationnaire, toutes les variables sont indépendantes du temps : on reste alors sur un point fixe.
- Quand le régime observé est périodique, le point représentatif décrit une courbe fermée dans l'espace des phases.

- Dans le cas d'un comportement quasipériodique faisant intervenir n fréquences incommensurables, la trajectoire du système s'inscrit sur un tore T_n . Ces quelques cas simples sont représentés sur la Figure II.2. Chacun de ces comportements est caractérisé géométriquement par la nature de la trajectoire suivie dans l'espace des phases.

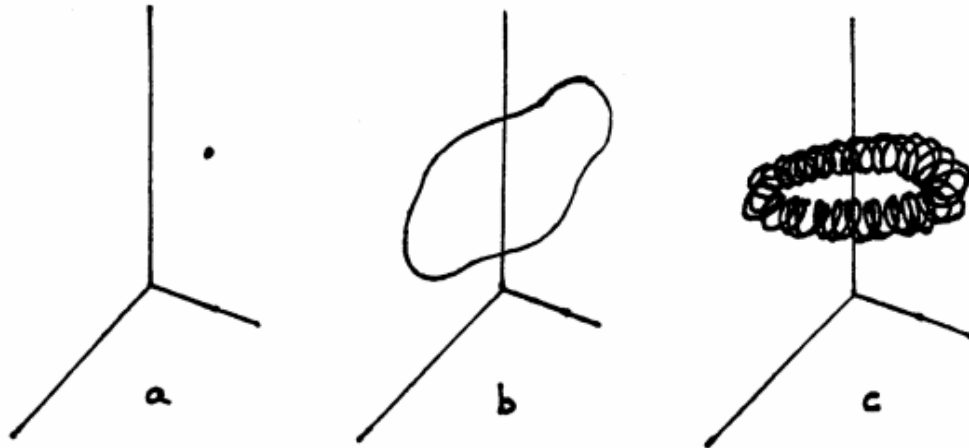


Figure II. 2: Trajectoires dans l'espace des phases associées à des régimes dynamiques simples

II.3.4. Attracteur

Dans l'étude des systèmes dynamiques, un attracteur (ou ensemble-limite) est un espace vers lequel un système évolue de façon irréversible en l'absence de perturbations. Constituants de base de la théorie du chaos.

On appelle attracteur une forme qui apparaît de façon répétitive, indépendamment des conditions initiales ou des trajectoires. Les attracteurs constituent ce que l'on appelle le chaos. Un système chaotique est donc un système qui se caractérise par un attracteur dans l'espace d'état. Un attracteur vérifie certaines propriétés : parmi elles, les trajectoires qui passent suffisamment près de l'attracteur sont asymptotiquement attirées par ce dernier. De plus, une fois entré dans l'attracteur, la trajectoire n'en sort plus. Ceci se traduit par la propriété d'invariance ($f(A) = A$). Enfin, les trajectoires dans l'attracteur ne doivent pas se couper [61].

L'attracteur est contenu dans un espace fini. Son volume est nul. Sa dimension est fractale et non entière ; sa trajectoire est complexe ; presque toutes les trajectoires sur l'attracteur ont la propriété de ne jamais passer deux fois par le même point. En d'autres termes, chaque trajectoire est apériodique, deux trajectoires proches à un instant " t " voient localement leur distance augmenter à une vitesse exponentielle. Ce phénomène traduit la sensibilité aux conditions initiales ; toute condition initiale appartenant au bassin d'attraction, c'est-à-dire à la région de l'espace des phases dans laquelle tout phénomène dynamique sera "attiré " vers l'attracteur, produit une trajectoire qui tend à parcourir de façon spécifique et unique cet attracteur [62]. Par définition l'attracteur est un sous-ensemble borné A de l'espace des phases.

Si on observe l'ensemble des différents états successifs de l'espace d'état, on peut observer l'émergence d'une trajectoire dans cet espace. Cette trajectoire est également appelée orbite du système. Il est à noter que si les variables d'état prennent des valeurs réelles, l'orbite d'un système dynamique à temps continu sera une courbe alors que l'orbite d'un système dynamique discret sera représentée par une série de points. L'attracteur est une limite vers laquelle convergent les orbites du système. On peut définir un attracteur comme un ensemble compact de l'espace d'état vers lequel toutes les trajectoires environnantes convergent c'est à dire que l'attracteur décrit une situation de régime telle qu'elle peut apparaître après disparition des phénomènes transitoires. Le bassin d'attraction est alors l'ensemble des points initiaux dont les trajectoires convergent vers l'attracteur.

II.3.5. Sensibilité aux conditions initiales

La sensibilité aux conditions initiales est une caractéristique fondamentale des systèmes dynamiques. Il faut entendre ici qu'un système réagira de façon totalement différente selon la condition initiale. Ceci a comme conséquence le fait qu'un système chaotique, même si toutes ses composantes sont déterminées, est totalement imprévisible car sensible à d'infimes perturbations initiales. Attracteurs et chaos ont permis de mieux comprendre des phénomènes comme l'apparition de la turbulence en hydrodynamique, les perturbations orbitales dans le système solaire, et la météorologie, qui permet de bien illustrer la dépendance sensitive des conditions initiales, comme l'a fait Edward Lorenz dans sa célèbre remarque que « le battement des ailes d'un papillon aura pour effet après quelque temps de changer complètement l'état de l'atmosphère terrestre » [61].

Cette propriété a été observée pour la première fois par Lorenz sur son modèle météorologique. Elle est connue sous le nom populaire d'effet papillon. La sensibilité des trajectoires chaotiques aux conditions initiales est une autre caractéristique permettant de reconnaître un comportement chaotique, puisque la plupart des systèmes chaotiques exhibent la sensibilité aux conditions initiales : pour deux conditions initiales arbitraires très voisines initialement, les deux trajectoires correspondantes à ces données initiales divergent exponentiellement, par la suite les deux trajectoires sont incomparables [63].

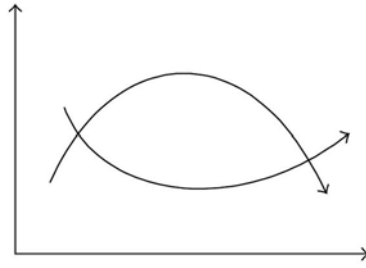
Le degré de sensibilité aux conditions initiales quantifie le caractère chaotique du système. Il est évalué par les valeurs numériques des exposants de Lyapunov. De la sensibilité aux conditions initiales dépendent les possibilités de prévision de l'état du système. Certains phénomènes dynamiques non linéaires sont si sensibles aux conditions initiales que, même s'ils sont régis par des lois rigoureuses et parfaitement déterministes, les prédictions exactes sont impossibles. Une autre propriété des phénomènes chaotiques est qu'ils sont très sensibles aux perturbations. L'un des premiers chercheurs à s'en être aperçu fut Edward Lorenz qui s'intéressait à la météorologie et par conséquent aux mouvements turbulents d'un fluide comme l'atmosphère. Lorenz venait de découvrir que dans des systèmes non linéaires, d'infimes différences dans les conditions initiales engendraient à la longue des trajectoires totalement différentes. Il a illustré ce fait par l'effet papillon. Le battement d'ailes d'un papillon aujourd'hui à Tlemcen engendrerait une tempête le mois prochain à Québec. Il est clair que la moindre erreur ou imprécision sur la condition initiale interdit de décider à tout temps quelle sera la trajectoire effectivement suivie et, en conséquence, de faire une prédiction sur l'évolution à long terme du système. Une des propriétés essentielles du chaos est donc bien cette sensibilité aux conditions initiales que l'on peut caractériser en mesurant des taux de divergence des trajectoires.

II.3.6. Dimension de plongement (m)

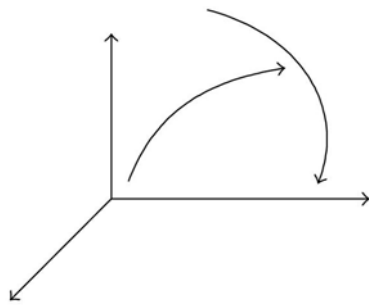
Pour avoir une représentation fidèle du véritable système dynamique, la dimension de plongement m (embedding delay en anglais) doit être suffisamment grande. Le théorème de Takens fournit une limite inférieure pour m . Laissez-nous comprendre cette limite. Nous notons que dans un espace de dimension m , un sous-espace de dimension d_1 et un autre sous-espace de dimension d_2 , se croisent de manière générique dans des sous-espaces de dimension $dI = d_1 + d_2 - m$

Si c'est négatif, alors il n'y a pas d'intersection des deux sous-espaces. Dans la Figure II.3 (a) on a $d_1 = d_2 = 1$ et $m = 2$, nous obtenons donc $dI = 0$, ce qui signifie que l'ensemble des intersections est constitué de points et que les intersections sont génériques, car de petites perturbations ne peuvent les supprimer. Dans la Figure II.3 (b), nous avons $d_1 = d_2 = 1$ et $m = 3$ on obtient ainsi $dI = -1 < 0$, ce qui signifie que deux courbes unidimensionnelles ne se coupent généralement pas dans un espace tridimensionnel.

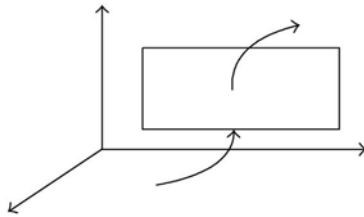
Dans la Figure II.3 (c), nous avons $d_1 = d_2 = 1$ et $m = 3$, et nous obtenons à nouveau $dI = 0$, ce qui signifie que les intersections sont génériques. Pour obtenir une correspondance un à un entre les points des ensembles invariants dans les espaces de phase réels et reconstruits, une auto-intersection ne doit pas se produire. Sinon, il y aura deux directions au niveau de l'auto-intersection, ce qui détruira la correspondance un à un [64].



(a)



(b)



(c)

Figure II. 3: Illustration schématique de l'intersection des deux sous-espaces.

(a) $d_1 = d_2 = 1$ et $m = 2$; (b) $d_1 = d_2 = 1$ et $m = 3$; (c) $d_1 = 1, d_2 = 2$ et $m = 3$.

II.3.7. Délai temporel (τ)

Le délai temporel donne les conditions dans lesquelles un système dynamique chaotique peut être reconstruit à partir d'une séquence d'observations de l'état d'un système dynamique. La reconstruction préserve les propriétés du système dynamique qui ne changent pas sous les changements de coordonnées lisses mais elle ne conserve pas la forme géométrique des structures dans l'espace des phases.

Le délai doit être choisi avec soin. Dans ce sens, le choix devrait remplir trois conditions :

(1) Il doit s'agir d'un multiple de la période d'échantillonnage, car nous ne disposons que de données à ce moment-là.

(2) Si c'est trop court, les coordonnées $x(t)$ et $x(t+\tau)$ ne seront pas assez indépendantes et l'attracteur reconstruit sera accumulé autour de la diagonale. C'est-à-dire que nous n'aurons vu aucune de ces dynamiques s'épanouir au cours de cette période.

(3) Enfin, les systèmes chaotiques étant intrinsèquement instables, si τ est très grande toute connexion entre les mesures $s(t)$ et $s(t+\tau)$ est numériquement équivalente à un caractère aléatoire les uns par rapport aux autres.

Par conséquent, le délai temporel doit être suffisamment grand pour être assez indépendant, mais pas trop important pour être complètement indépendant du point de vue statistique. Ceci est un problème difficile et peut être résolu par l'information mutuelle dont le premier minimum est le bon candidat de τ [64].

II.3.8. Exposants de Lyapunov

L'évolution d'un flot chaotique est difficile à appréhender, parce que la divergence des trajectoires sur l'attracteur est rapide, C'est pourquoi on essaye d'estimer ou même de mesurer la vitesse de divergence ou convergence, Cette vitesse s'appelle l'exposant de Lyapunov. L'exposant de Lyapunov sert à mesurer le degré de stabilité d'un système et permet de quantifier la sensibilité aux conditions initiales d'un système chaotique. Le nombre d'exposants de Lyapunov est égal à la dimension de l'espace des phases et ils sont généralement indexés du plus grand au plus petit $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots$. L'apparition du chaos exige que les exposants de Lyapunov doivent remplir trois conditions [65, 66] :

- Au moins l'un d'eux est positif pour expliquer la divergence des trajectoires.

- Au moins l'un d'eux est négatif pour justifier le repliement des trajectoires.
- La somme de tous les exposants est négative pour expliquer qu'un système chaotique est dissipatif, c'est-à-dire qu'il perd de l'énergie.

La valeur du plus grand exposant de Lyapunov quantifie le degré de chaos du système.

Une méthode d'approximation des exposants de Lyapunov est l'algorithme de Wolf [67]. Cet algorithme permet de calculer les exposants de Lyapunov à partir du calcul effectif de la divergence de deux trajectoires après t temps par rapport à la perturbation introduite parallèlement. Les étapes de l'algorithme sont :

1. Changement du paramètre de contrôle.
2. Choix aléatoire d'une condition initiale.
3. Création d'une nouvelle trajectoire à partir de la trajectoire courante à laquelle on ajoute une petite perturbation.
4. Evolution dans l'attracteur de ces deux trajectoires voisines et calcul de la moyenne de la divergence normalisée entre ces deux trajectoires.
5. Réajustement de l'écart, permettant ainsi à chaque pas de temps de l'évolution du point précédent le calcul d'une moyenne de la divergence.
6. Retour au point (5) effectué selon un nombre donné.
7. Retour au point (1).
8. Représentation du plus grand exposant de Lyapunov en fonction du paramètre de contrôle donné.

Les exposants de Lyapunov mesurent la force de divergence des trajectoires à partir de points initialement très proches. Ils indiquent donc la perte de pouvoir prédictif au cours du temps. En effet, si l'écart initial entre deux points très proches croît exponentiellement, une condition initiale mesurée avec une précision finie ne peut pas permettre de connaître la position future du système au-delà du court terme.

II.3.9. Le déterminisme

Un système est dit déterministe lorsqu'il est possible de prédire son évolution au cours du temps : la connaissance exacte de l'état d'un système à un instant donné permet le calcul précis de l'état du système à n'importe quel moment. Le lien entre ces deux notions paradoxales déterminisme et imprédictibilité se manifeste par la sensibilité aux conditions initiales [68].

Un système chaotique a des règles fondamentales déterministes et non probabilistes. Il est généralement régi par des équations différentielles non linéaires qui sont connues par des lois rigoureuses et parfaitement déterministes.

II.3. Les travaux antérieurs sur la chaotité

Le comportement chaotique nous permet de mieux comprendre l'évolution de la glycémie. Dans ce qui suit, nous donnons des travaux où les auteurs sont intéressés à la chaotité.

Au milieu des années quatre-vingt, Wolf et al. [67] ont proposé un algorithme permettant l'estimation de l'exposant de Lyapunov non-négatif d'une série temporelle expérimentale. Ainsi, la détermination des exposants de Lyapunov a permis, d'une part, de décider si la série temporelle est chaotique ou non et, d'autre part, évaluer le temps de Lyapunov correspondant à la limite de prédictibilité de la glycémie. Par la suite, cet algorithme a été publié pour la première fois dans le code Fortran, et de nombreuses autres versions ont été développées dans divers langages tels que C et C++ [69]. Récemment, ce code Fortran a été implémenté dans MatLab par Wolf, ainsi que dans Mathematica par Ruskeepaa en 2014.

Après que le mathématicien français Henri Poincaré avait découvert "le chaos déterministe" dans ses travaux séminaux concernant le mouvement des corps célestes [70], de nombreux scientifiques ont cherché des traces de comportement chaotique dans divers phénomènes. La signature du chaos est la propriété très connue de "sensibilité aux conditions initiales" qui rend le phénomène observé imprévisible à long terme.

Au début des années soixante, Edward Norton Lorenz a été le premier à identifier une telle fonction dans la météorologie [57]. Plus de dix ans plus tard, Robert May a démontré l'existence de « dynamiques complexes » (chaos) dans les modèles écologiques [71]. Au cours des décennies suivantes, les scientifiques ont mis en évidence un comportement chaotique dans le corps humain. En effet, selon Ives [72], d'innombrables boucles de rétroaction non linéaires régulent nos processus internes et nous maintiennent dans les limites étroites nécessaires à la survie. Malgré cette régulation, nos systèmes sont aperiodiques et imprévisibles à long terme. Ainsi, un exemple de chaos a été trouvé dans le cerveau [73], puis dans le battement du cœur [74, 75]. Bien que le diabète de type 1 soit largement et intuitivement considéré par les endocrinologues et les cliniciens comme un phénomène chaotique [76, 77, 78], cela n'a pas encore été validé par des méthodes numériques.

Dans [79], les chercheurs ont démontré le comportement chaotique d'un circuit RLC : circuit linéaire contenant une résistance électrique, une bobine d'inductance et un condensateur (capacité). La tension de sortie a été mesurée avec un oscilloscope numérique ou le taux d'échantillonnage est de 500 mesures par seconde. Ils ont utilisé des méthodes basiques d'analyse des séries temporelles non linéaires. Les méthodes d'information mutuelle et les voisins les plus proches sont utilisés pour obtenir le meilleur attracteur. Lorsque l'attracteur est reconstruit, le test de déterminisme est réalisé et le plus grand exposant de Lyapunov est calculé. Les auteurs ont montré que si le plus grand exposant de Lyapunov est positif, donc le comportement du système est chaotique.

Dans [80], Matjaz et al. ont analysé la dynamique de la marche humaine avec des séries temporelles non linéaires. Ils ont montré que les courts enregistrements continus de l'appareil humain possèdent des propriétés typiques des systèmes chaotiques déterministes. Pour promouvoir les applications de l'analyse des séries temporelles non linéaires à d'autres systèmes expérimentaux, ils ont fourni des programmes conviviaux pour chaque méthode mise en œuvre. En effet, ils ont analysé la marche humaine afin d'obtenir une vision plus approfondie de la dynamique du système locomoteur humain. En particulier, la méthode d'information mutuelle et la méthode du voisin le plus proche sont utilisés pour obtenir la meilleure reconstruction des attracteurs. Pour l'attracteur reconstruit, un test de déterminisme est effectué et le plus grand exposant de Lyapunov est calculé.

Dans [81], les auteurs ont analysé l'électrocardiogramme (ECG) humain avec des méthodes d'analyse appropriées. En particulier, la concentration est consacrée aux notions de déterminisme et stationnarité dans les données physiologiques. Après avoir trouvé la présence du déterminisme et de stationnarité dans l'électrocardiogramme étudié, ils ont calculé l'exposant maximal de Lyapunov, qui donne une idée sur la chaoticité du système. Ce travail présente des applications concrètes par des méthodes simples d'analyse de séries temporelles non linéaires sur l'électrocardiogramme humain. D'autre part, les méthodes décrites dans cet article représentent un excellent démarrage des études avancées, telles que les analyses d'ondelettes, le système cardio-respiratoire, et les applications de projections d'espace d'état non linéaires pour extraire l'ECG du fœtus à partir des enregistrements électrocardiographiques maternels.

Dans ce travail et avec une base de données de glycémie de douze patients diabétiques de type 1, nous soutenons la conclusion que le diabète de type 1 est un phénomène chaotique et nous fournissons le temps de Lyapunov et la limite de prédictibilité de ce phénomène. Ces résultats s'avèreront très utiles pour caractériser et prédire les variations de la glycémie.

Dans la suite, nous présentons, en détail, tous les résultats pour les données de glucose du patient 1. Ensuite, nous résumons brièvement les résultats de tous les douze patients. Nous appliquons également un test de déterminisme pour une série temporelle [82] pour affirmer enfin que le diabète de type 1 est un phénomène chaotique.

II.4. Détection du chaos dans la glycémie

Le capteur de glycémie qui contient une petite pointe flexible insérée sous la peau, mesure en continue la concentration de glycémie dans le liquide interstitiel et stocke les données pendant plusieurs jours. Le lecteur de glycémie est utilisé pour scanner le capteur et afficher la lecture de glucose en cours. Certains lecteurs sont également couplés à une pompe à insuline externe (Paradigm, VEOTM Medtronic ou Animas VibeTM de Novalab). Dans ce travail, nous avons choisi d'utiliser le système Abbott (Freestyle Navigator II) parce que le lecteur de glycémie enregistre les variations du glucose sanguin continuellement chaque 15 minutes pendant toute la journée pour quatorze jours consécutifs. Ceci représente, pour chaque patient, 96 valeurs de glycémie pendant 24 heures, c'est-à-dire 1344 données pendant 14 jours. Ainsi, douze patients diabétiques de type 1 ont accepté de nous fournir les enregistrements de leurs glycémie pendant quatorze jours consécutifs afin qu'ils puissent être analysés en anonyme.

À la suite des travaux de [83, 84, 85], résumés dans [69] nous considérons la reconstruction de l'attracteur dans un espace de phase m -dimensionnel à partir de la série temporelle $\{x_1, \dots, x_i, \dots, x_T\}$ des variations de la glycémie pour chaque patient. Ici, x_i désigne la glycémie en une minute. Selon [83], l'attracteur reconstruit du système original est donné par la séquence vectorielle

$$p(i) = (x_{i-(m-1)\tau}, \dots, x_{i-2\tau}, x_{i-\tau}, x_i) \quad (2)$$

τ représente le temps de retard (time delay) et m représente la dimension de plongement (embedding dimension). Le fameux théorème de Takens indique que pour un m assez grand, ceci signifie que l'attracteur construit selon l'équation (2) aura la même dimension que le système original. Pour reconstruire l'attracteur avec succès, les valeurs pertinentes de τ et m doivent être déterminées avec précision.

II.4.1. Délai temporel

Deux critères doivent être pris en compte pour l'estimation du délai temporel τ :



doit être suffisamment grand car les informations que nous obtenons en mesurant la valeur de x au temps $i + \tau$ devraient être significativement différentes de x au temps i .



ne doit pas être plus grand que le temps pendant lequel le système perd la mémoire de son état initial. Ceci est important pour les systèmes chaotiques, qui sont imprédictibles à long terme.

Fraser et al. [86] ont défini l'information mutuelle entre x_i et $x_{i+\tau}$ comme la quantité appropriée pour déterminer τ . L'information mutuelle entre x_i et $x_{i+\tau}$ mesure la quantité d'information selon l'expression suivante :

$$I(\tau) = - \sum_{h=1}^j \sum_{k=1}^j P_{h,k}(\tau) \ln \frac{P_{h,k}(\tau)}{P_h P_k} \quad (3)$$

- P_h et P_k désignent respectivement les probabilités estimées d'une valeur à l'intérieur de la h ième et du k ième .
- $P_{h,k}(\tau)$ est la probabilité qui estime que x_i dans h ième et $x_{i+\tau}$ dans la k ième.

Le choix optimal pour la temporisation est donné par le premier minimum de $I(\tau)$, car $x_{i+\tau}$ ajoute alors la plus grande quantité d'information à l'information x_i .

Pour la glycémie d'un patient DT1, le premier minimum est obtenu à $\tau = 20$, comme le montre la Figure II.2.

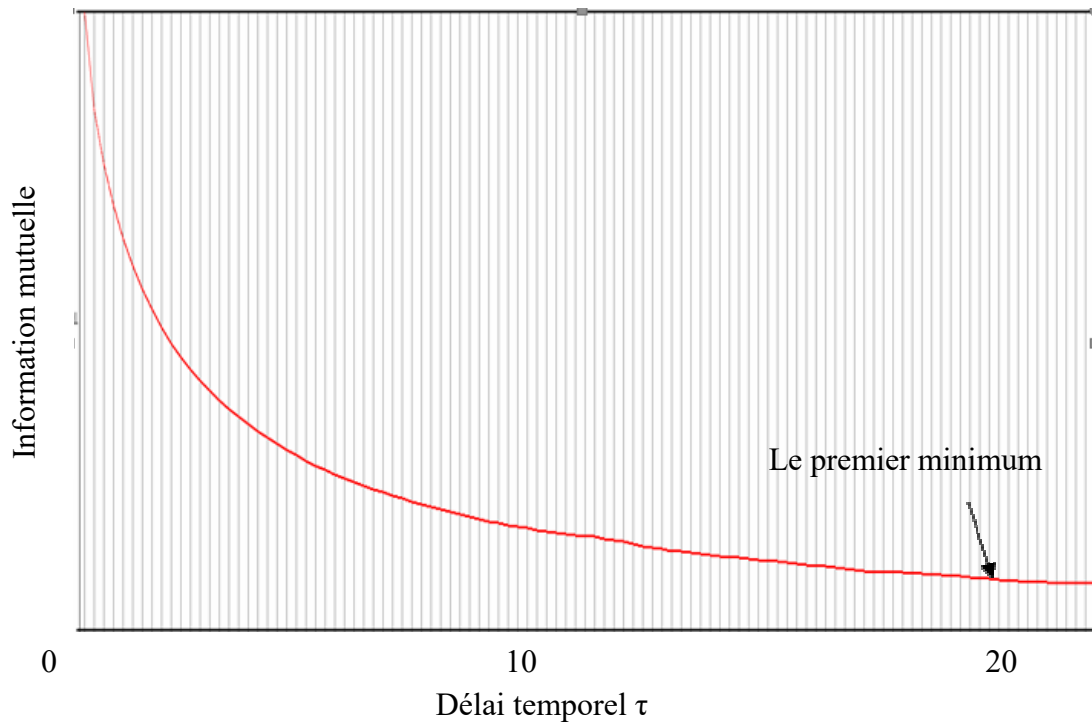


Figure II. 4 : Détermination du délai temporel.

L'information mutuelle a le premier minimum à $\tau = 20$

II.4.2. Dimension de plongement

La méthode des faux voisins les plus proches proposée par Kennel et al. [56] est utilisée pour déterminer l'embedding dimension m . Cette méthode est basée sur le fait que les points qui sont proches dans l'espace reconstruit, doivent rester suffisamment proches aussi pendant l'itération vers l'avant. Ainsi, la distance entre deux points de l'attracteur reconstruit ne peut pas croître plus que le seuil R_{tr} . Néanmoins, si un i ème point a un voisin proche qui ne remplit pas ce critère, alors ce dernier point est marqué comme ayant un faux voisin le plus proche. Pour calculer les faux voisins les plus proches, l'algorithme suivant est utilisé :

1)

pour un point $p(i)$ dans l'espace d'intégration, nous devons trouver un voisin $p(j)$ pour lequel $\|p(i) - p(j)\| < \epsilon$, où $\| \dots \|$ est la norme carrée et ϵ est une petite constante généralement pas plus grande que l'écart-type des données.

2)

la distance normalisée R_i entre les points $p(i)$ et $p(j)$ est calculée:

$$R_i = \frac{|x_{i+m\tau} - x_{j+m\tau}|}{\|p(i) - p(j)\|} \quad (4)$$

3)

si R_i est plus grand que le seuil R_{tr} , alors $p(i)$ a un faux voisin le plus proche. Selon Abarbanel et al. [85], $R_{tr} = 15$ s'est avéré être un bon choix pour la plupart des ensembles de données.

Les résultats de la méthode des faux voisins les plus proches sont présentés dans la figure II.3 ci-dessous. On peut bien observer que les faux voisins les plus proches (fnn) tombent à zéro pour $m = 5$. Cela signifie que l'évolution de la glycémie est un système de dimension 5. Par conséquent, la modélisation de ce système ne peut pas être faite avec moins de cinq équations différentielles.

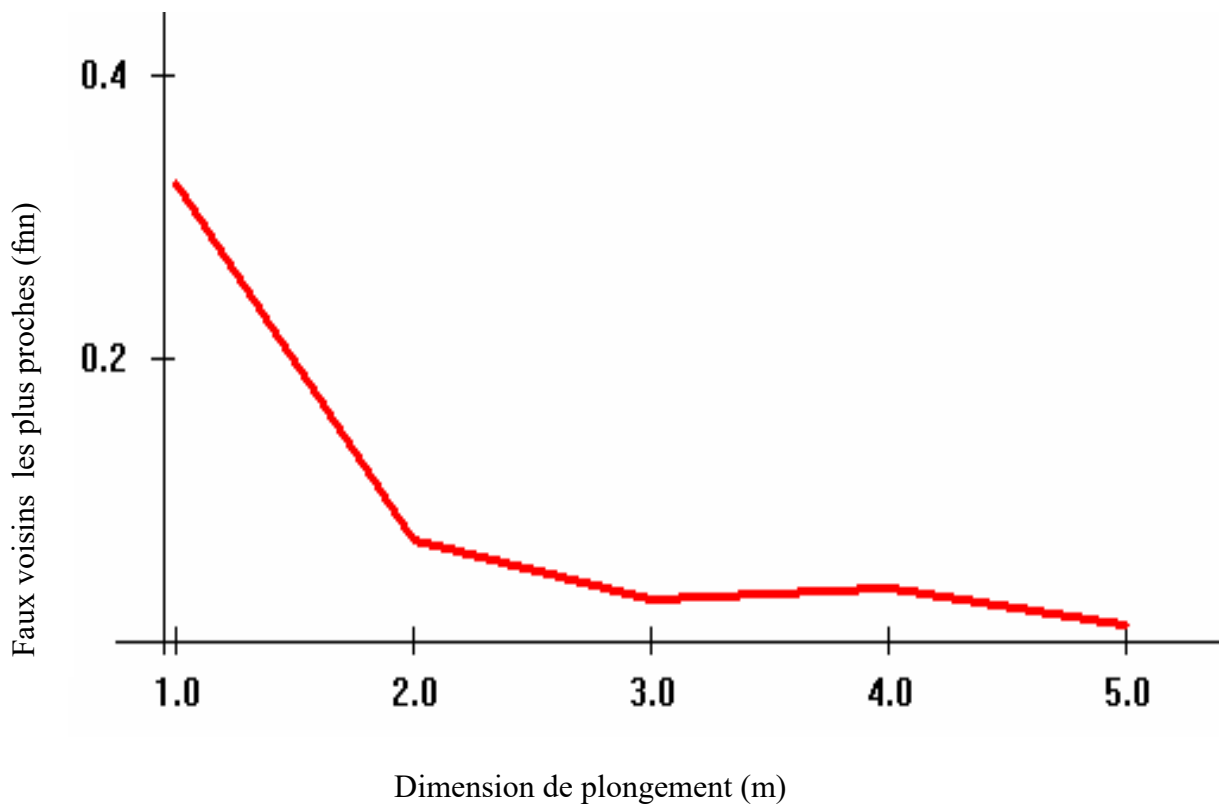


Figure II. 5 : Détermination de la dimension de plongement m par la méthode des faux voisins les plus proches (fnn).

Après avoir calculé le délai temporel τ et la dimension de plongement m , l'attracteur peut être reconstruit avec succès.

II.4.3. Reconstruction de l'attracteur

La reconstruction correcte de l'attracteur est une étape clé pour déterminer si le système observé expérimentalement provient d'un système chaotique, puisqu'il nous permet de calculer le plus grand exposant de Lyapunov.

Un exemple d'attracteur obtenue pour $m = 5$ et $\tau = 83$ est présenté par la Figure II.4.

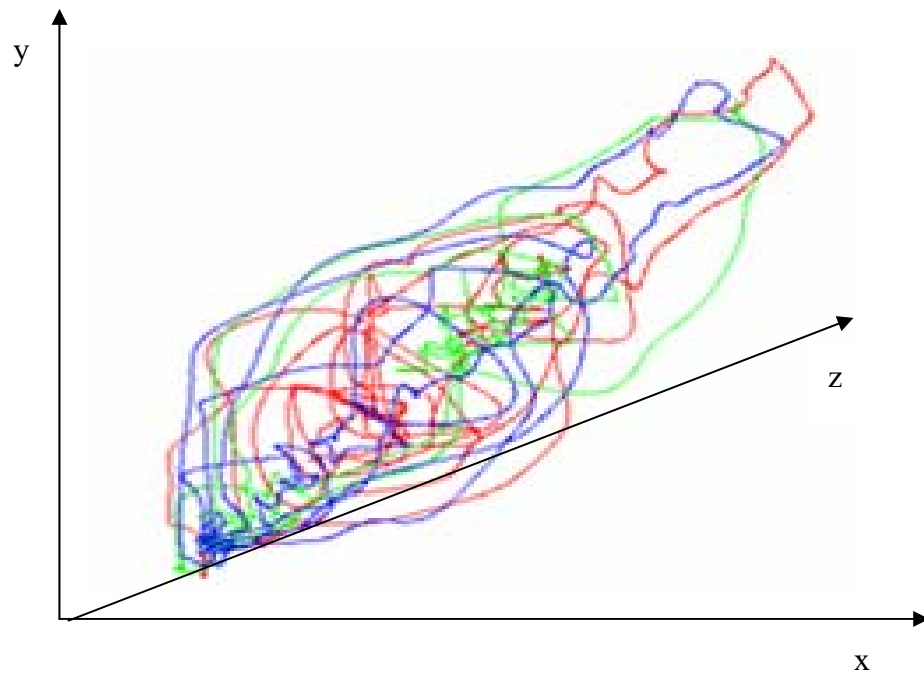


Figure II. 6 : Espace de phase reconstitué avec le délai temporel $\tau = 83$
et la dimension de plongement $m = 5$

II.4.4. Le test de déterminisme

Après avoir reconstruit notre attracteur, nous sommes en mesure d'effectuer le test de déterminisme [69] pour vérifier si la glycémie étudiée est issue d'un système déterministe.

Afin de confirmer que le diabète de type 1 est un phénomène chaotique, nous avons utilisé le test de déterminisme proposé par Kaplan et al. [82]. Le test du déterminisme est important car il nous permet de distinguer entre le chaos déterministe et le comportement aléatoire

irrégulier, qui ressemble souvent au chaos. Le programme de Matjaz Perc permet de calculer le facteur de déterminisme K qui est sensiblement inférieur à 1 pour un système avec une composante stochastique alors qu'il est proche de 1 pour un système avec une composante chaotique. Selon Kodba [69] l'aspect chaotique de l'attracteur reconstruit ne peut être attribué à des influences stochastiques.

Si le système est déterministe, il pourrait être décrit par un ensemble d'équations différentielles. Par conséquent, le test de déterminisme nous permet de construire le champ vectoriel du système directement à partir de la série temporelle et de tester si le champ vectoriel reconstruit assure l'unicité des solutions dans l'espace des phases.

II.4.5. Exposant Maximal de Lyapunov

L'exposant maximal de Lyapunov est une caractéristique du système dynamique et quantifie la force du chaos. En effet, dans les systèmes chaotiques, les trajectoires à proximité divergent exponentiellement et rapidement. L'exposant en moyenne de cette divergence est appelé l'exposant maximal de Lyapunov. Il décrit le taux moyen auquel la prédictibilité du système est perdue.

L'Exposant Maximal de Lyapunov (EML) détermine si le système est chaotique ou non. Si $EML > 0$, deux trajectoires initialement proches de l'attracteur divergent exponentiellement et rapidement avec le temps. Nous avons utilisé l'algorithme de Wolf et al. [67], dont les étapes sont :

1)

trouver le plus proche voisin du point initial $p(0) = (x_0, x_{0+\tau}, x_{0+2\tau}, x_{0+3\tau}, x_{0+4\tau})$, et calculer la distance euclidienne L_0 entre eux.

2)

itérer des points pour un temps d'évolution fixe t_{evol} , qui devrait être du même ordre de grandeur que le délai temporel τ , et trouver la distance finale entre les points évolués qui est L_{evol} . Si l'attracteur est chaotique, L_{evol} sera plus grand que L_0 .

3)

après chaque t_{evol} , nous cherchons un nouveau point dans l'espace de phase dont la

distance au point initial évolué est la plus faible possible, à condition que la séparation angulaire entre l'élément évolué et l'élément de remplacement soit faible.

Cette procédure est répétée jusqu'à ce que le point initial $p(0)$ atteigne la fin de la série temporelle. Ensuite, LLE_{max} est calculé selon l'équation :

$$LLE_{max} = \frac{1}{Mt_{evol}} \sum_{i=0}^M \ln \frac{L_{evol}^{(i)}}{L_0^{(i)}} \quad (5)$$

Avec M est le nombre total d'étapes de remplacement.

Le tableau II.1 montre les différents résultats de τ , m et LLE_{max} appliqués sur une série temporelle des valeurs de la glycémie de tous les patients de notre base de données, ces valeurs sont enregistré toute les 15 minutes. Notez que cette expérience a été réalisée en utilisant des données concaténées de 12 patients et considérée comme un seul patient.

Nombre des données	τ	m	EML	Limite de prédictibilité
16128	20	5	0,0221	45 min

Tableau II. 1 : Résultat du délai temporel τ , dimension de plongement m et de l'Exposant Maximal de Lyapunov (EML).

L'analyse des résultats enregistrés dans ce travail montre que EML est positif, ce qui indique le chaos du système de glycémie. Nous remarquons que la dimension de plongement est toujours égale à 5, ce qui signifie que nous pourrions modéliser le système de glycémie avec au moins cinq équations différentielles.

L'inverse de l'exposant Maximal Lyapunov est de 45 minutes, c'est le temps nécessaire pour que la valeur de la glycémie soit prédictible. D'autres travaux [87] ont déterminé le taux de divergence locale des trajectoires proches pour calculer l'Exposant Maximal de Lyapunov.

II.6. Discussion

Partant d'une base de données composée des patients diabétiques de type 1 portant un dispositif de surveillance continue de la glycémie CGM, nous avons utilisé des méthodes numériques pour analyser les variations continues de la glycémie pendant quatorze jours consécutifs. Néanmoins, en raison des apports stochastiques induits par les activités quotidiennes de tout être humain (travail, manger, marcher, sport, etc.), il n'a pas été possible de distinguer le chaos du bruit dans toute la série temporelle. Nous avons ensuite concaténé ces enregistrements pendant quatorze jours pour les 12 patients pour obtenir environ 16128 valeurs de glycémie, cette quantité de données était assez grande pour les calculs.

Nous avons utilisé l'information mutuelle moyenne pour étudier le délai τ pour chacun de nos douze patients. Nous avons pu montrer que les estimations de la dimension de corrélation et de l'exposant maximal de Lyapunov étaient invariantes par rapport à ces valeurs de τ . La méthode des faux voisins les plus proches a conduit à une détermination du dimension de plongement m . L'Exposant Maximal de Lyapunov est positif, ce qui affirme la chaotité du diabète de type 1.

II.7. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté l'historique de la théorie du chaos, quelques notions de base de la théorie du chaos et une sélection des travaux antérieurs sur la chaotité. Ensuite, nous avons étudié l'aspect chaotique de la glycémie dont nous avons calculé certains paramètres (délai temporel, dimension de plongement et l'Exposant Maximal de Lyapunov). Ces paramètres ont prouvé que la glycémie est bien un phénomène chaotique. Une fois que ce résultat a été confirmé par le test de déterminisme, nous avons calculé le temps de Lyapunov et nous avons trouvé que la limite de prédictibilité de ce phénomène est presque égale à 45 minutes. Ces résultats sont utiles pour caractériser et prédire les variations de la glycémie.

Le chapitre suivant est consacré pour la prédiction de la glycémie, dont nous allons présenter en premier lieu, une sélection des travaux antérieurs sur des méthodes utilisés pour la prédiction de la glycémie, et en deuxième lieu, nous avons proposés des approches plus précises pour la prédiction de la glycémie.

Chapitre III :

**Les approches de prédiction
de la glycémie**

III.1. Introduction

Habituellement, l'autosurveillance de la glycémie nécessite le prélèvement d'un échantillon de sang plusieurs fois par jour. La nécessité de réduire le nombre quotidien de mesures de la glycémie capillaire est due à la douleur associée à l'utilisation des aiguilles. De nos jours, la disponibilité des dispositifs de surveillance continue du glucose (CGM), placés sur le corps du patient, permet d'obtenir des informations de lecture de glucose sous-cutanée en temps réel, c'est-à-dire toutes les quelques minutes. Ces mesures en temps réel réduisent le besoin des piqûres douloureuses. La CGM est un dispositif minimalement invasif qui mesure le niveau de la glycémie en continue.

L'un des principaux problèmes dans le domaine de l'ingénierie biomédicale est le contrôle de la glycémie. Le diabétique doit décider la dose d'insuline appropriée à s'injecter en fonction du taux de glucose mesuré. C'est pour cette raison que dans ce travail de recherche, nous nous intéressons à la prédiction de la glycémie. En effet, une bonne gestion du diabète requière une prédiction précise et en continue de la glycémie.

Notre objectif dans ce chapitre est de chercher une méthode précise et performante pour la prédiction de la glycémie. Dans la première section, nous présentons une étude bibliographique sur les approches fréquemment utilisées pour la prédiction de la glycémie. Ainsi, dans la deuxième section, nous étudions les approches proposés dans ce travail pour la prédiction de la glycémie.

III.2. Les travaux antérieurs sur la prédiction de la glycémie

Les personnes diabétiques, en particulier celles qui souffrent du diabète de type 1, doivent mesurer fréquemment leurs taux de glucose afin d'ajuster le traitement nécessaire. Généralement, les valeurs de la glycémie sont mesurées manuellement au moyen d'un équipement spécialisé de surveillance du glucose. Au cours d'une telle mesure, le patient doit piquer son doigt, afin d'obtenir une petite goutte de sang qui est utilisée pour estimer la valeur de la glycémie. La piqûre des doigts peut être assez pénible et la répétition de cette procédure à plusieurs reprises pendant la journée est hautement indésirable.

Par conséquent, les évolutions récentes et rapides de la technologie du diabète ont conduit au développement des systèmes de surveillance de la glycémie connus sous le nom de systèmes

de mesure en continue du glucose (CGM) qui sont capables de mesurer et afficher les niveaux de glucose tissulaire en continu. En effet, ces dispositifs fournissent des surveillances du niveau de glucose sur une base automatisée. Cependant, il est généralement reconnu que la précision de CGM est inférieure à la précision des dispositifs d'auto-surveillance.

Les dispositifs CGM ont commencé à être développés dans les années 1980 et à partir de 2000, le premier commercial était disponible [88]. En effet, la technologie des CGM a ouvert plusieurs horizons dans l'analyse du DT1 [89]. En tant que solution de surveillance de la glycémie courante, le CGM fournit la valeur de la glycémie en temps réel tout au long de la journée et de la nuit, avec des intervalles de temps prédéfinis.

Pratiquement, comme le montre la figure III.1, le CGM peut devenir plus intelligent en leur fournissant des algorithmes de prédiction et de contrôle capables de générer des alertes en cas d'hypoglycémie ou hyperglycémie. Par conséquent, une prédiction précise de la glycémie prévient les complications du DT1 et améliore la qualité de vie et la santé.

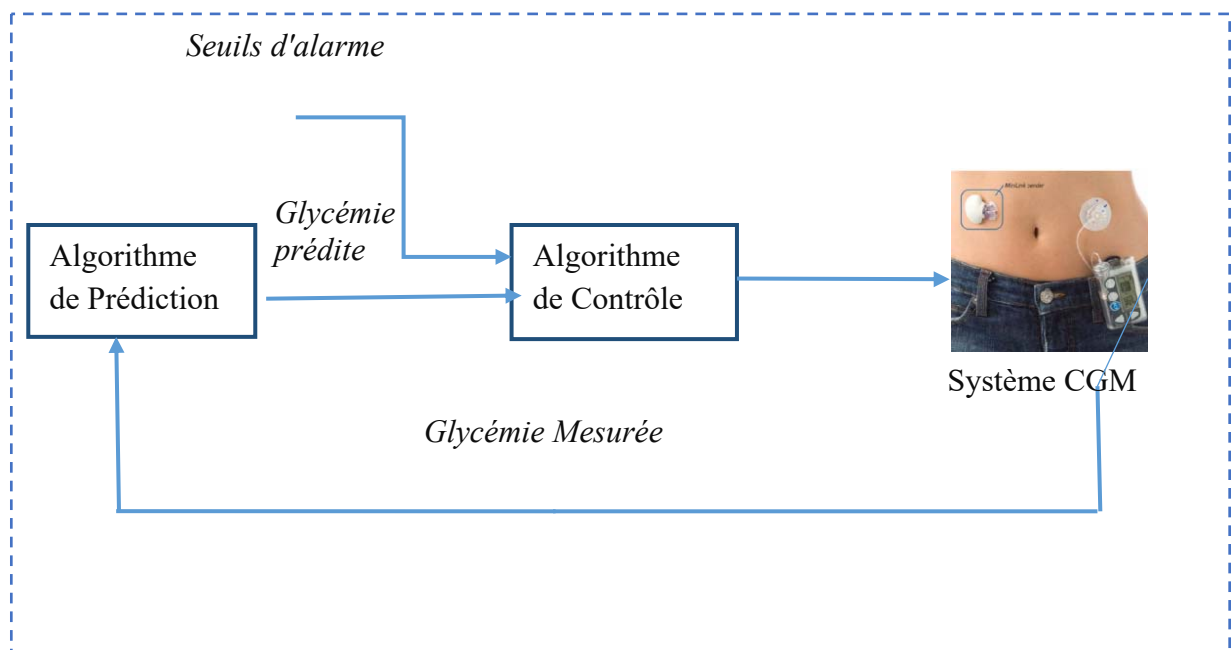


Figure III. 1 : Système de contrôle de la glycémie pour le DT1.

En outre, même s'il est possible que les systèmes de surveillance du glucose fournissent des résultats de test en temps réel, il reste souhaitable de prédire de manière plus fiable les fluctuations du niveau de glucose dans un proche avenir, par exemple vingt minutes ou une heure d'avance.

Deux directions pour la prédiction de la glycémie ont largement démontré leur efficacité :

- 1) Les méthodes de modélisation mathématique : comme le modèle de polynôme de premier ordre [90], le modèle Autorégressif (AR) [91] et la moyenne de déplacement Autorégressive Exogène (ARMAX) [91]. Bien que ces méthodes présentent une simple implémentation et un plan de décision moins compliqué, ils n'accomplissent pas les résultats attendus dans la réalité.
- 2) Les méthodes d'intelligence artificielle et les approches de reconnaissance de formes, comme les différents types des Réseaux de Neurones (NN) [92, 93, 94, 90, 95]. Malgré la complexité de ces méthodes, ils donnent des meilleurs résultats de prédiction comparés à d'autres méthodes. L'utilisation d'intelligence artificielle peut être étendue pour prédire précisément les valeurs de la glycémie [94].

III.2.1. Les méthodes mathématiques pour la prédiction de la glycémie

Les modèles mathématiques exigent une compréhension physiologique du métabolisme de la glycémie et de l'insuline dans le corps humain. Ils sont utiles pour réaliser des simulations de métabolisme en forme de modèle comportemental et pour étudier les processus physiologiques de la régulation de la glycémie. Les modèles physiologiques peuvent être divisés en deux types :

Le premier type de modèles est le modèle minimal, qui est capable de capturer les processus cruciaux de métabolisme de glucose et l'action d'insuline avec peu d'équations et des paramètres identifiables. Le deuxième type est le modèle complet, qui comprend toute la connaissance disponible du système physiologique et simule la reproduction exacte de la réponse métabolique d'un patient diabétique [96].

Jusqu'ici, il n'y a eu aucun conseil spécifique pour la sélection d'un modèle donné. Cependant, quelques études peuvent aider à cette sélection parce qu'ils comparent l'action d'insuline après le dîner et les modèles cinétique de glucose en termes de variabilité du patient, par exemple,

la sensibilité d'insuline, l'insuline basale et l'incertitude dans l'évaluation de consommation alimentaire [97] [98].

Au cours des dernières décennies, plusieurs chercheurs ont proposé les modèles d'action d'insuline et la cinétique de glucose en utilisant les données expérimentales pour mesurer la valeur de la glycémie, l'utilisation de glucose et l'absorption du repas et de l'insuline. Généralement ces modèles sont les modèles à compartiments (CM), qui décrivent les processus qui ne sont pas directement mesurables. Par conséquent la partie inaccessible d'un système est représentée par un certain nombre de compartiments connectés [99].

Les modèles physiologiques les plus populaires sont : le modèle de Dalla Man [100], le modèle d'Hovorka [101] et le modèle minimal de Bergman [102]. Ces modèles modélisent l'action d'insuline et le système cinétique de glucose. Ils tiennent compte des changements des variables, comme l'absorption d'insuline sous-cutanée, l'action de vidange gastrique (jeun), la digestion et l'absorption de glucose, la cinétique d'insuline et le métabolisme de glucose.

Plus précisément, le modèle de Dalla Man est composé des deux systèmes d'insuline et glucose qui présentent le contrôle de l'insuline dans l'utilisation et la production de glucose. Par contre le modèle minimal de Bergman utilise un modèle à trois compartiments pour représenter les concentrations d'insuline dans le plasma I, l'insuline éloignée (à distance) X et le taux de glucose dans le plasma G. Finalement, le modèle de Hovorka utilise deux compartiments qui représentent la cinétique de glucose. Pour ces modèles, les variables d'entrées comprennent les facteurs de la thérapie d'insuline externe et le contenu nutritionnel au cours du temps.

III.2.2. Les méthodes d'intelligence artificielle pour la prédiction de la glycémie

Généralement, pour les modèles basés sur les données, il n'existe pas une seule technique qui peut être identifiée comme le modèle le plus performant. L'évolution de l'approche basée sur les données montre que les chercheurs développent de nombreuses techniques d'apprentissage automatique. Les approches de modélisation des séries temporelles basées sur les modèles Autoregressive (AR) et Autoregressive Moving Average (ARMA) déterminent la valeur future de glucose. D'autres approches considèrent d'autres entrées supplémentaires, tels que le taux d'insuline dans le plasma ou les repas ingérés comme ARX et ARMAX.

Les méthodes d'intelligence artificielle sont souvent soutenues par des techniques d'apprentissage automatique. En effet, plusieurs approches ont été employé pour la tâche de la prédiction, dont on peut citer : les modèles de série temporelles, les modèles d'algorithmes génétiques, les modèles d'évolution, les filtres robustes, les modèles de logique floue, les approches de multi-modèles, les modèles de mélange gaussiens (GMM), l'apprentissage régularisé, l'apprentissage par renforcement, les filtres de Kalman, les modèles à vecteurs de support et les Réseaux de neurones Artificiels (ANN). Ces modèles permettent de produire des alertes d'hypoglycémie et hyperglycémie et sont basées sur la prédiction de la valeur de la glycémie.

Bien que de nombreux modèles de prédiction de la glycémie utilisent plusieurs entrées, certains travaux suggèrent que les informations sur les glucides ingérés, ainsi que les informations sur l'insuline injectée pourraient être redondantes [103], ce qui explique pourquoi certains travaux récents utilisent les données de glycémies comme seule contribution. D'autres études indiquent que l'utilisation d'entrées supplémentaires rend la tâche de prédiction plus difficile car la formalisation de ces entrées en termes mathématiques et leur extraction de signaux utiles n'est pas facile [104].

Dans la littérature, diverses approches ont été proposées pour prédire les taux de glycémie. L'une des premières recherches a été proposée par Bremer et Gough [105] en 1999. Les auteurs ont montré que les valeurs de glycémie pourraient être prédites en se basant uniquement sur des valeurs précédentes de la glycémie, donc on n'a pas besoin d'impliquer des modèles de distribution de glucose et d'insuline pour la prédiction de la glycémie.

Grâce au développement rapide des technologies, plusieurs techniques avancées ont été utilisées au cours de la dernière décennie. Sparacino et al. [106, 92] ont comparé la performance prédictive d'un modèle polynomial de premier ordre avec un modèle autorégressif de premier ordre (AR). Ces deux modèles ont été évalués en fonction des données des patients DT1 portant le système GlucoDay CGM, qui fournit des taux de glucose toutes les 3 minutes. Les résultats expérimentaux ont montré que le modèle AR était plus fiable pour obtenir une performance cliniquement significative, même avec des intervalles de prédiction de 30 et 45 minutes.

En 2005, Palerm et al. [107] ont utilisé le filtre de Kalman pour prédire les taux de glycémie, en se basant sur l'évolution de la glycémie et sur son taux de changement. Les auteurs ont prédit l'hypoglycémie avec des données d'un système CGM (Medtronic) et ont utilisé un horizon de prediction (HP) variable de 1 à 30 minutes. Ainsi, un seuil d'alarme de 70 mg / dL a été défini pour prévenir les patients. Statistiquement, la prédiction de l'hypoglycémie par le filtre de Kalman était sensible à 90% et spécifique à 79%. D'autre part, en raison de la non-linéarité des mesures de la glycémie, la solution optimale avec une variance minimale n'a pas été définie.

Quelques années plus tard, Pappada et al. [108, 109], ont proposé une approche des réseaux de neurones artificiels (ANN) générée à partir du logiciel NeuroSolutions pour prédire la glycémie sur une période de 50 à 180 minutes. Le réseau était un flux vers l'avant formé à l'aide de l'algorithme de rétro-propagation, de tel sorte que la phase d'apprentissage était lente et la convergence du réseau a été assurée après plusieurs itérations. Les données ont été acquises à partir de 18 patients en utilisant un CGM sur une période de 3 à 9 jours pour chaque patient, à un taux d'échantillonnage de 1 à 5 minutes. Le réseau des neurones est formé à l'aide de 17 patients. Les résultats expérimentaux ont montré que la prédiction du taux de glycémie était plus précise chez les cas hyperglycémiques et normoglycémiques que chez les cas hypoglycémiques. Ainsi, ils ont démontré que l'augmentation de l'horizon de prédiction HP a entraîné une diminution de la précision de prédiction.

Ensuite, Stahl et al. [91] ont utilisé des modèles mathématiques pour estimer les taux de glycémie des patients diabétiques. En effet, le système a été séparé en trois sous-systèmes: le sous-système de glucose, le sous-système d'insuline et le sous-système d'interaction insuline-glucose. Le sous-système de glucose présente l'absorption du glucose à partir de l'intestin après un repas. Le sous-système d'insuline décrit l'absorption de l'insuline injectée dans les dépôts sous-cutanés. Les interactions insuline-glucose ont été modélisées par des modèles de boîtes grises suite à des méthodes déjà développées dans la littérature. Malheureusement, une telle modélisation a été confrontée à de nombreuses difficultés : un échantillonnage non uniforme et limité, une non-linéarité sévère et une dynamique variable du temps. Par conséquent, les résultats expérimentaux ont montré qu'aucun des modèles proposés n'était capable de décrire précisément le système.

Pour de meilleurs résultats, Georga et al. [110] ont considéré la prédiction de la glycémie de DT1 comme problème de régression multivariée. Par conséquent, la Régression du Vecteur de Support (SVR) a été utilisée en donnant comme entrées la valeur de la glycémie, la concentration plasmatique d'insuline, la quantité du repas ingérée et les dépenses énergétiques. Pour une bonne évaluation, 27 patients avec des conditions libres ont été utilisés. Les résultats expérimentaux ont montré une erreur de prédiction moyenne de 7,62 mg / dL pour un horizon de prédiction (PH) de 120 minutes. Par conséquent, la disponibilité de données multivariées et leur combinaison peuvent augmenter la précision des prédictions.

En 2013, Turksoy et al. [111] ont introduit un modèle de série temporelle linéaire, qui utilise les valeurs précédentes de la glycémie et prédit les valeurs futures. Ces modèles s'appelaient des modèles ARMAX linéaires et étaient composés d'Autoregressive (AR), Moyenne Mobile (MA) et d'entrées externes (X). En effet, la glycémie est exprimée en fonction de la valeur de la glycémie passée et des lectures de signal d'activité physique. Les entrées du système étaient les données CGM, l'insuline à bord, les dépenses énergétiques et la réponse galvanique de la peau. Les résultats expérimentaux ont montré une erreur de prédiction moyenne de 11,7 mg / dL pour un PH de 30 minutes. Par conséquent, un système d'alarme hypoglycémique précoce a été défini pour alerter les patients et prévenir l'hypoglycémie avant qu'il se produise.

Par la suite, Zecchin et al. [112] ont proposé un algorithme de réseau neuronal de saut (jump neural network) avec un PH de 30 minutes et qui exploite les données de glycémies précédentes et les informations sur les glucides ingérés. Les résultats expérimentaux obtenus à partir de 10 sujets testés fournissent une moyenne de RMSE égale à 16,6 (mg / dL). Pour améliorer ces résultats, Zecchin et al. [113] ont testé le réseau de neurones de saut proposé pour 15 sujets DT1 pour la tâche de prédiction. En fait, les auteurs ont examiné 4 versions de prédicteurs selon le type des entrées utilisés : 1) uniquement les données CGM, 2) les données CGM et l'insuline, 3) les données CGM et les glucides ingérés, et 4) les données CGM, l'insuline et les glucides ingérés. Les performances de prédiction ont été évaluées à l'aide de l'erreur absolue moyenne (MAE) qui est égale à 14,3 (mg / dL) dans le scénario (1), 14,4 (mg / dL) dans le scénario (2), 13,5 (mg / dL) dans le scénario (3) Et 14.1 (mg / dL) dans le scénario (4). Ces résultats montrent que l'information sur le repas améliore la précision de la prédiction plus que l'information sur l'insuline.

Sandham et al. [114] ont appliqué l'ANN récurrent de Elman avec 95 neurones dans la couche cachée pour prédire la future valeur de la glycémie. Comme entrées, certains paramètres biomédicaux ont été extraits tels que le taux de glycémie, le stress, la maladie, l'exercice, l'insuline, l'alimentation et d'autres facteurs. Les données ont été divisées en deux : le sous-ensemble de l'apprentissage provenant de deux patients et le sous-ensemble de test provenant des patients restants. Ce travail était basé sur un nombre faible de cas et ceci est dû au manque de données sur les repas enregistrées par les patients.

Mougiakakou et al. [115] ont développé un système hybride pour la prédiction du taux de glycémie basé sur trois modèles à compartiments (CM) : deux modèles pour les effets d'insuline à court et à long terme pour DT1 et un modèle pour l'absorption du glucose à partir de l'intestin. Ensuite, une ANN récurrente est définie en fonction des estimations générées par les compartiments comme entrées pour assurer la prédiction. Les données ont été recueillies auprès de DT1 pendant 69 jours de mesures. En outre, des informations supplémentaires concernant la glycémie telles que les injections d'insuline et l'apport alimentaire ont été notées au petit-déjeuner, au déjeuner et au dîner. Les résultats expérimentaux ont été évalués par RMSE entre les prédictions ANN et les données réelles des patients qui sont utilisés pendant la phase d'apprentissage. En outre, les auteurs ont montré que l'ajout d'informations supplémentaires sur le patient améliorerait la précision de la prédiction.

Ensuite, Zarkogianni et al. [116] ont utilisé un système composé d'ANN et de CM pour faire la prédiction à court terme de la glycémie pour avoir la capacité de gérer les doses injectées d'insuline. Les données ont été fournies à partir d'un modèle mathématique de DT1, avec un taux d'échantillonnage de 3 minutes. Les résultats expérimentaux ont démontré que le système pouvait prédire le taux de glycémie avec des données réalistes sur l'apport alimentaire.

Pérez-Gandia et al. [117] ont utilisé un feed-forward ANN composé de 3 couches : les entrées étaient les taux de glycémie jusqu'à 20 minutes. Les données ont été obtenues auprès de 15 patients utilisant des CGM (9 portant le Guardian de Medtronic et 6 portant le FreeStyle Navigator d'Abbott) et les fréquences d'échantillonnage variaient de 5 à 15 minutes. L'ensemble d'apprentissage contenait des événements hypoglycémiques et hyperglycémiques. Les ANNs ont été formés pour prédire 15, 30 et 45 minutes dans le futur, pour une donnée de saisie de 24 heures. Les résultats ont été évalués par RMSE de la différence entre la valeur de la glycémie prédite et les données de la glycémie actuelle.

Dans ce travail, nous proposons d'utiliser les réseaux de neurones pour la prédiction du taux de glycémie des patients DT1. Motivé par les compétences des ANNs pour la modélisation des phénomènes non linéaire et non stationnaire. Les réseaux de neurones proposés, sont de type rétro-propagation, l'algorithme d'apprentissage utilisé est Levenberg Marquardt [118]. D'une part, notre défi est de prédire avec précision le taux de glycémie de DT1 et, d'autre part, de réduire le nombre d'entrées. En particulier, les mesures de la glycémie précédentes du même patient seront utilisées pour prédire les niveaux futurs de glycémie. Les résultats expérimentaux basés sur 12 patients montrent que la méthode proposée est capable d'évaluer avec précision le taux de glycémie.

III.3. Les approches proposées pour la prédiction de la glycémie

III.3.1. Prédiction de la glycémie en utilisant les Réseaux de neurones

III.3.1.1. Description des Réseaux de neurones proposés

Les réseaux neuronaux artificiels (ANN) ont été inspirés du cerveau humain qui effectue des calculs et qui est classé comme l'une des meilleures techniques de calcul souple. Les ANN ont été prouvés efficaces pour l'ajustement de fonctions non linéaires et la reconnaissance de modèles non linéaires [119].

Par conséquent, les réseaux de neurones ont été utilisés dans plusieurs domaines tels que l'aéronautique, l'automobile, le marketing, la défense, l'électronique, l'énergie et les télécommunications, etc. Suivant la littérature, l'application des ANN dépend du problème traité : il peut s'agir d'une application pour le filtrage, la prédiction, le contrôle et la reconnaissance de formes. Ainsi, il est clair que la mise en œuvre biomédicale des ANN est principalement significative et très prometteuse.

Généralement, les ANN sont constituées d'une couche d'entrée, d'une couche de sortie et de certaines couches cachées. Habituellement, le nombre de neurones dans la couche d'entrée est égal au nombre d'entrées et le nombre de neurones dans la couche de sortie est égal au nombre de sorties. Cependant, le nombre de couches cachées et le nombre de neurones dans chaque couche est généralement défini empiriquement : Plusieurs combinaisons d'apprentissage doivent être faites et une comparaison entre les différentes combinaisons peuvent donner de bonne structure, mais malheureusement, elle n'assure pas la meilleure

solution des ANN [120, 121]. Autre inconvénient, l'ensemble d'apprentissage des ANN doit être soigneusement fait pour assurer un ensemble de tests fiable et éviter les minimums locaux.

Dans cette thèse, deux objectifs sont ciblés :

- 1) Définir automatiquement la structure optimale des ANN utilisées et optimiser le nombre de neurones dans chaque couche.
- 2) Adopter les ANN proposés pour une prédiction précise de la glycémie.

a. La phase d'apprentissage

Pour compléter les objectifs déjà prédéfinis, nous proposons la structure des ANN illustrée à la Figure III.2. Ce réseau de neurones contient :

- ✓ Une couche d'entrée avec des neurones N_{bin} ,
- ✓ Une couche cachée avec des neurones N_{hid} ,
- ✓ Une couche de sortie avec un seul neurone.

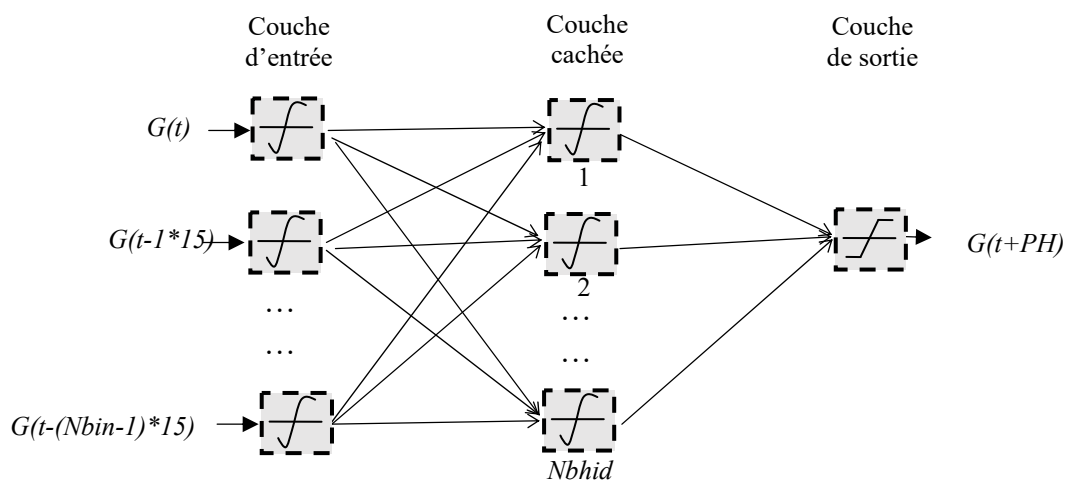


Figure III. 2 : Architecture des ANNs proposées.

L'idée principale des ANN est d'utiliser les mesures précédentes de N_{bin} pour prédire la valeur future. Ensuite, la valeur de la glycémie prédite sera utilisée en entrée avec les mesures

Nbin-1 précédentes pour prévoir la valeur suivante, et ainsi de suite. Plus précisément, cette approche ressemble à une fenêtre glissante avec une longueur de Nbin et avec une étape de glissement d'un incrément. Comme avantage, l'estimation des valeurs suivantes est incrémentale, adaptative et non linéaire grâce aux fonctions d'activation des non-linéarités dans les couches d'entrée et cachées. Les adaptations de poids sont faites en utilisant la fonction de transfert sigmoïde avec la tangente hyperbolique et une couche de sortie avec un nœud modélisé par une fonction d'activation linéaire.

L'algorithme de détermination de la structure ANN optimale est résumé par l'organigramme présenté dans la Figure III.3 où:

- ✓ **RMSE** est l'erreur quadratique moyenne,
- ✓ **min_RMSE** est la RMSE minimale que nous désirons atteindre,
- ✓ **Nbin** est le nombre de neurones dans la couche d'entrée,
- ✓ **Max_Nbin** est le nombre maximum de neurones dans la couche d'entrée,
- ✓ **Optimal_Nbin** est le nombre optimal de neurones dans la couche d'entrée,
- ✓ **Nbhid** est le nombre de neurones dans la couche cachée,
- ✓ **Max_Nbhid** est le nombre maximum de neurones dans la couche cachée,
- ✓ **Optimal_Nbhid** est le nombre optimal de neurones dans la couche cachée.

Principalement, les ANN utilisés ont trois couches: une couche d'entrée, une couche cachée où les adaptations de poids sont faites en utilisant la fonction de transfert sigmoïde avec la tangente hyperbolique et une couche de sortie avec un nœud modélisé par une fonction d'activation linéaire. Chaque couche a un poids provenant de la couche précédente et toutes les couches ont des biais. Le nombre d'époques d'apprentissage dépend du nombre de neurones dans la couche d'entrée (Nbin) et dans la couche cachée (Nbhid) qui est sélectionnée de manière adaptative selon l'algorithme précédent pour atteindre la valeur minimale prédéfinie RMSE (min_RMSE) et atteindre la convergence. Les poids et les biais sont initialisés et mise à jour de façon aléatoire selon l'algorithme d'apprentissage Levenberg Marquardt [118] pour une convergence rapide et une meilleure précision.

L'erreur entre la glycémie réelle et la glycémie prédite a été propagée de nouveau à chaque couche des ANN, et les poids optimaux pour l'erreur minimale sont déterminés. De plus, les valeurs des paramètres d'apprentissage sont 0,1 pour le coefficient de combinaison, 10^{-7} pour l'erreur de poids de gradient (gradient weight error) et 10^{-5} pour le but (Goal). L'apprentissage des ANN est arrêté lorsque la performance est égale au but (goal) ou lorsque 100 époques d'apprentissage ont été atteintes.

Les entrées des ANN sont les mesures de glycémie courantes $G(t)$ et $N_{bin}-1$ précédentes mesures de glycémie. La couche de sortie est un neurone qui contient la glycémie prédite $G(t + PH)$, où l'horizon de prédiction (HP) est défini par l'utilisateur avant l'apprentissage des ANN et il pourrait être 15, 30 et 45 minutes.

Optimal_Nbin et Optimal_Nbhid sont déterminés par un nouvel algorithme expliqué dans la Fig.III.3. Cet algorithme débute par la fixation du nombre de neurones cachés (Nbhid), puis l'augmentation du nombre d'entrées Nbin et le calcul du RMSE dans chaque incrémentation de Nbin. La valeur de RMSE calculé sera comparée à min_RMSE.

L'algorithme s'arrête dans 2 cas :

- 1) Si $RMSE \leq min_RMSE$
- 2) Si $Nb_hid \geq Max_Nbhid$.

Nous repérons qu'avec cette procédure nous garantissons la précision de la phase d'apprentissage des ANN proposées avec une erreur minimale, ce qui améliore la précision de la phase de test.

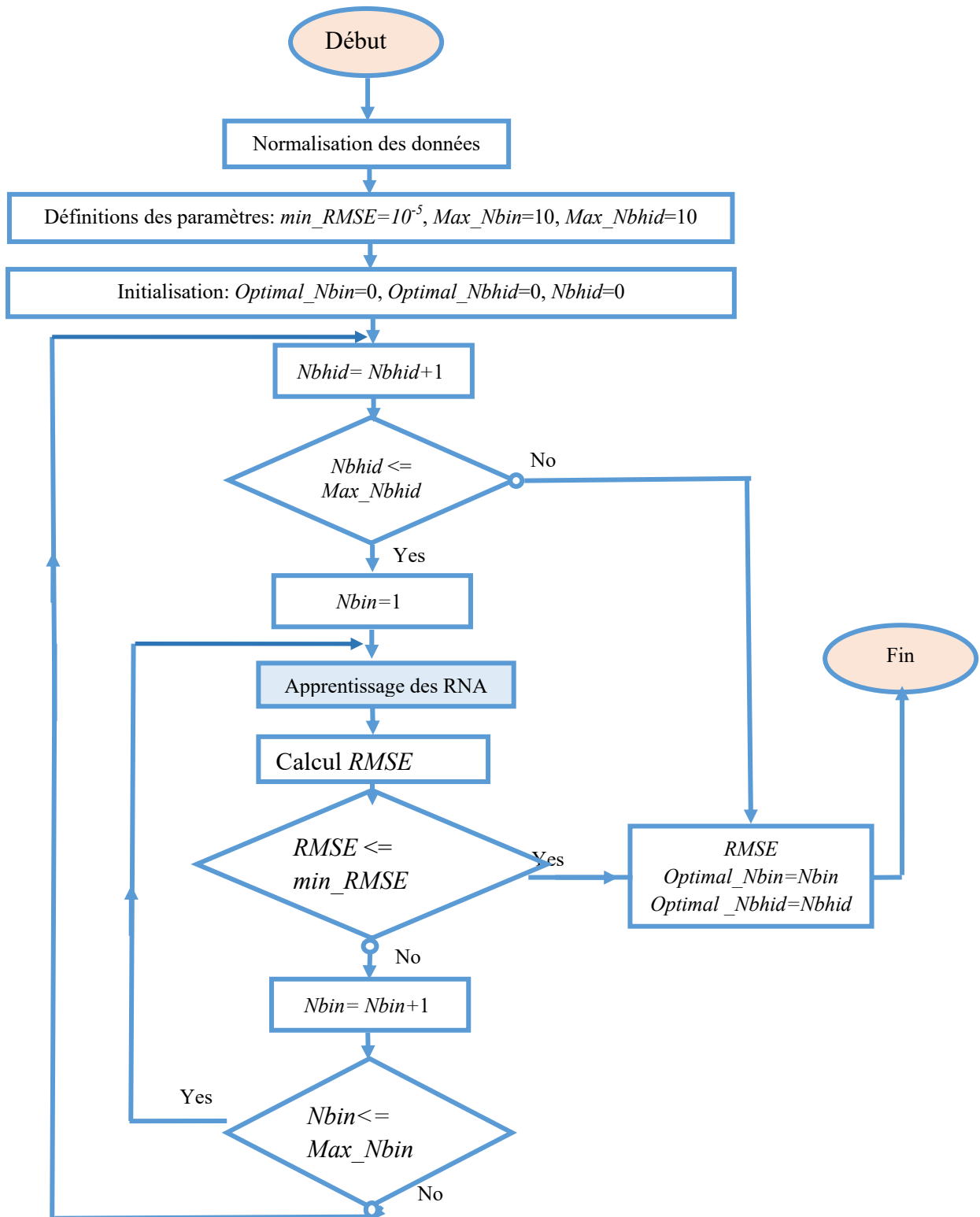


Figure III. 3 : Organigramme de la détermination de la structure des ANN optimales.

b. La phase de Test

Les données glycémiques ont été divisées en deux parties pour chaque patient: 2/3 des données (896 échantillons) pour l'étape d'apprentissage et 1/3 (448 échantillons) pour l'étape de test. Après avoir obtenu la structure optimale des ANN proposées, nous commençons l'étape de test avec différentes données non utilisées dans l'apprentissage.

Pour plus d'explications, considérons la Figure III.4. En effet, la série numérique traitée est montrée en utilisant la couleur bleue et marquée par 12 cercles. Le nombre de neurones dans la couche d'entrée est 4, donc $N_{bin} = 4$. La première case à gauche, représentée par des lignes continues, permet de prédire la cinquième valeur, représentée par un rectangle rouge.

L'évaluation de ces quatre mesures permettra de prédire une nouvelle valeur, représentée par des lignes roses.

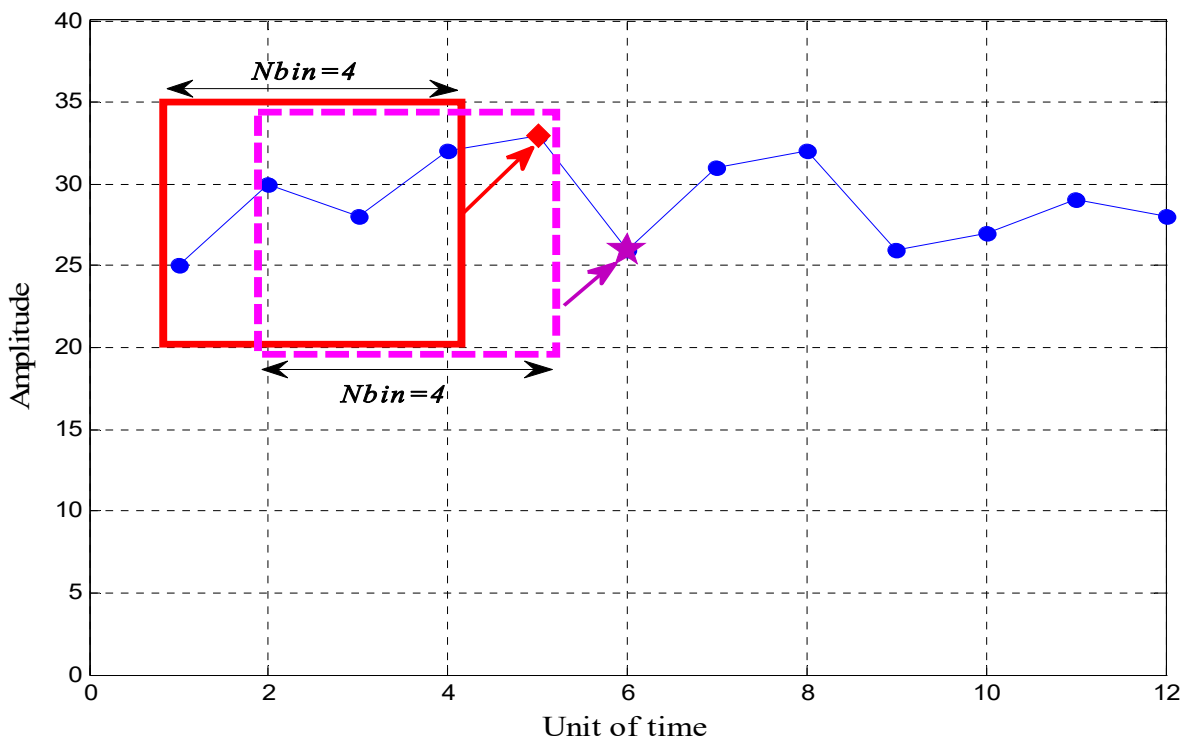


Figure III. 4 : Procédure de traitement numérique en ligne des ANN proposés.

III.3.1.2. Description de la base de données

Grâce à la nouvelle génération de dispositifs CGM, le diabétique peut contrôler son taux de glucose sanguin simplement en le positionnant facilement à l'aide d'un capteur et d'un lecteur.

Une étude des systèmes CGM existants a été présentée dans [54], donc pour des raisons financières, nous optons pour le CGM d'ABBOTT qui a une plus grande durée de vie du capteur et une plus grande taille de mémoire.

Les laboratoires d'ABBOTT, spécialiste de l'autosurveillance du diabète, propose depuis 2014 le système Freestyle Libre d'une nouvelle génération de dispositifs médicaux. Comme le montre la figure III.5, le FreeStyle Libre comprend un très petit capteur de glucose porté sous la peau, en particulier sur l'avant-bras du patient et connecté à un patch en plastique sur le corps. Le capteur a une taille de 35 mm x 5 mm, ce qui le rend pratique à porter sous les vêtements.

Il est déjà calibré dans le laboratoire, donc aucun doigt ne colle l'étalonnage requis qui élimine les piqûres douloureuses de doigt, ainsi le patient peut mener un style de vie actif. En effet, le capteur est conçu pour être porté pendant 14 jours. En outre, le Freestyle Libre comprend un lecteur sans fil, qui affiche des données glycémiques sur son écran tactile. De plus, le Freestyle Libre peut être téléchargé sur un logiciel compatible avec l'ordinateur. Le capteur utilise la technologie de communication sans fil NFC (Near Field Communication) pour communiquer avec le lecteur.

En effet, le capteur sous-cutané mesure le glucose dans le liquide interstitiel et non pas dans le sang. En conséquence, il y a un délai entre le glucose sanguin et le glucose interstitiel de 5 à 10 min [122, 93] : c'est le temps nécessaire pour la diffusion à travers le capteur et le délai de calcul causé par les filtrages appliqués par les CGM [94]. Par conséquent, il existe une forte corrélation entre le glucose interstitiel et le glucose sanguin [90], de sorte que l'estimation du glucose interstitiel impliquait automatiquement l'estimation du glucose sanguin [95].



Figure III. 5 : Le système Freestyle Libre.

Dans ce travail, les valeurs de la glycémie ont été enregistrées par les patients en utilisant le système Freestyle Libre. Ce système enregistre une mesure de glycémie chaque 15 minutes (96 échantillons par jour). Douze patients de type 1 (diabète insulino-dépendant) utilisaient le système Freestyle Libre pendant 14 jours. Par conséquent, pour chaque patient, nous avons 1344 valeurs de glycémie. Généralement, après avoir rencontré le clinicien de l'hôpital, le patient porte le capteur et continue sa vie quotidienne. Après 14 jours (durée de vie du capteur), il rencontre à nouveau le clinicien de l'hôpital pour changer le capteur et ainsi de suite.

La figure III.6 présente un exemple d'évolution de la glycémie enregistrée toutes les 15 minutes pendant 14 jours. On note que l'heure zéro des traces de glycémie commence dès le début de la surveillance lorsque le patient portait le système Freestyle.

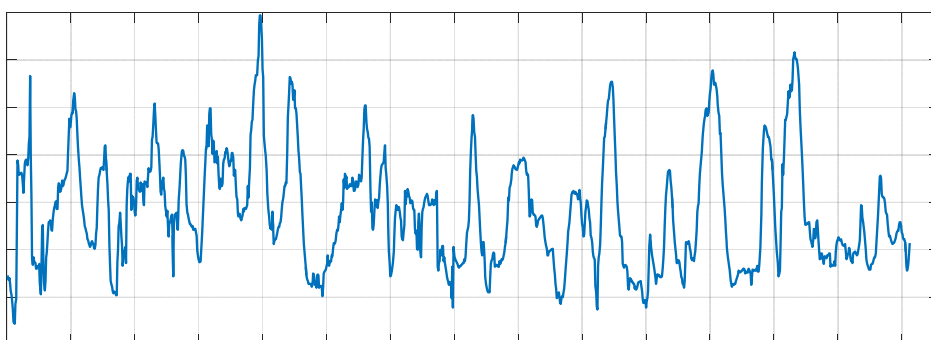


Figure III. 6 : Exemple de données glycémiques enregistrées par le système Freestyle Libre sur une période de 14 jours.

III.3.1.3. Evaluation des performances de la prédiction avec les ANN proposés

L'implémentation des ANN proposé [123, 124] pour les tâches de prédiction après 15 minutes (HP = 15) est résumée par Fig.III.2 et Fig.III.3. La deuxième étape, qui est la normalisation des données, a été effectuée en utilisant l'équation suivante:

$$G_n = \frac{G_i - G_{min}}{G_{max} - G_{min}} \quad (1)$$

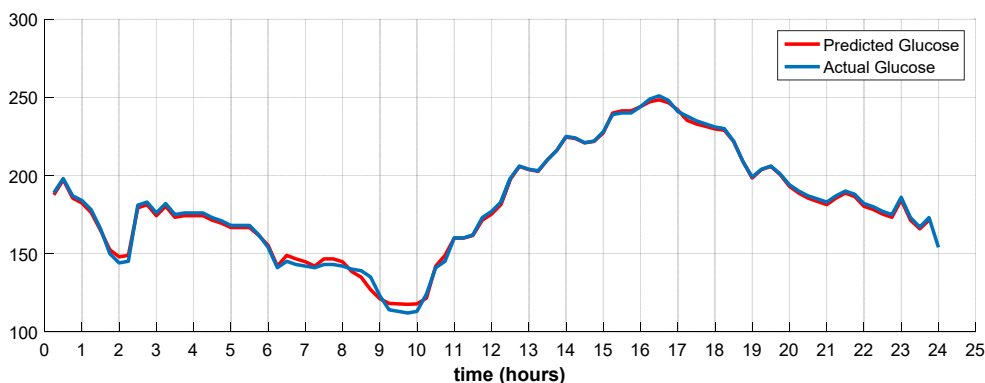
Où G_i est le taux de glucose sanguin au moment i , G_{min} et G_{max} désignent respectivement la valeur minimale et la valeur maximale des taux de glucose sanguin pour chaque patient.

Pour évaluer les performances de prédiction de la méthodologie proposée, la figure III.7 présente une comparaison entre les mesures de la glycémie initiale et les résultats de prédiction des ANN proposés de trois patients différents pour un Horizon de prédiction HP = 15 minutes.

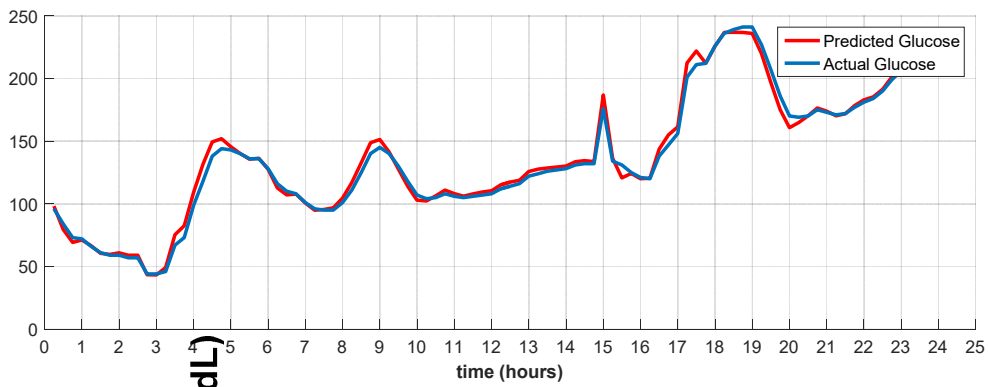
Comme le montre la figure III.7, l'erreur entre le niveau de glycémie mesuré et le niveau de glycémie prédit augmente principalement entre les pics et les nadirs.

Cela pourrait s'expliquer par la quantité limitée d'hypoglycémie et d'hyperglycémie dans les données d'apprentissage et par le type de maladie (diabète) qui peut être influencé par d'autres facteurs tels que les émotions, l'activité physique et le stress. Grâce à la Figure III.7, nous pouvons conclure que la stratégie des ANN proposés est très prometteuse et pourrait être potentiellement appliquée à d'autres tâches de prédiction de séries temporelles.

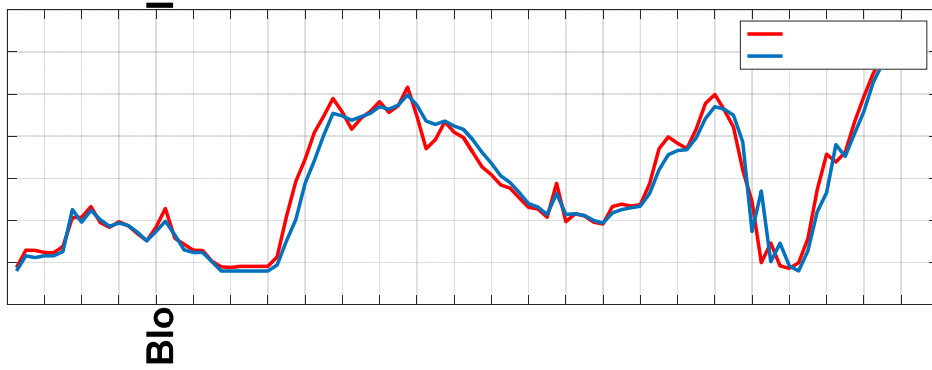
a)



b)



c)



d)

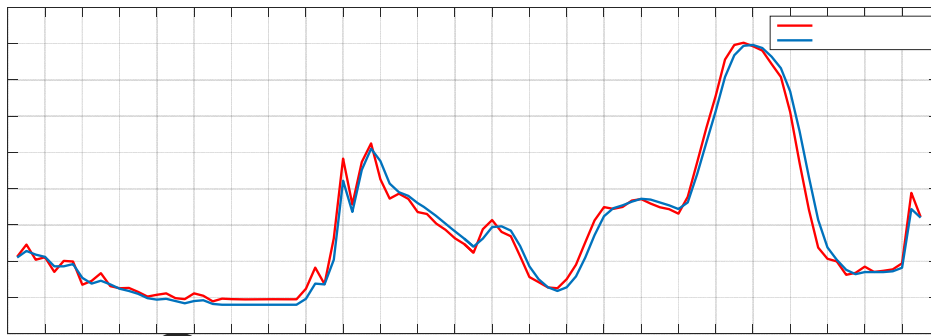


Figure III.7 : Prédiction de 24 heures du taux de glycémie pour HP = 15 min:

a) patient 1 b) patient 2, c) patient 3, d) patient 4.

Blood Glucose Levels (mg/dL)

300

250

200

150

100

50

0

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

time (hours)

Pour une meilleure évaluation, nous proposons d'utiliser l'ensemble de la base de données cliniques provenant de 12 patients. Ensuite, pour chaque patient, 70% des données ont été utilisées pour l'apprentissage des ANN et le reste (30%) a été utilisé pour le test. Ainsi, pour chaque patient, la glycémie est modélisée automatiquement et de manière adaptative par un ANN. Par conséquent, 12 ANN ont été obtenues.

Afin de quantifier les performances de prédiction, plusieurs critères ont été utilisés et définis dans la littérature [110, 125, 126]. Dans ce travail, nous avons utilisé l'erreur quadratique moyenne (RMSE), l'Erreur Moyenne de Pourcentage Absolu (MAPE) et le degré de fitness R^2 . Ces mesures étaient courantes dans la littérature en général pour les tâches de prédiction et en particulier pour la prédiction de la glycémie.

Le RMSE est important pour mesurer la précision de la prédiction, car il permet à l'erreur d'avoir la même ampleur que la quantité prédite [127]. Considérons une série de niveaux de glycémie (noté X) et ses mesures prédites (\hat{X}) d'une longueur égale à n . Le RMSE est exprimé comme suit:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_1^n (X_i - \hat{X}_i)^2} \quad (2)$$

Le MAPE est généralement utilisé pour définir la taille de l'erreur en termes de pourcentage. En outre, il ne doit pas être utilisé lorsqu'on travaille avec des données à faible volume. En outre, le MAPE n'est pas défini lorsque la valeur réelle est nulle, car elle est dans le dénominateur. Le MAPE est exprimé comme suit:

$$MAPE = \frac{100}{n} \sum_1^n \left| \frac{X_i - \hat{X}_i}{X_i} \right| \quad (3)$$

Le coefficient R^2 , également appelé degré de fitness, est exprimé par équ.4. \bar{X} est la moyenne des niveaux de glycémie pour chaque patient. De meilleures performances sont obtenues lorsque les valeurs de R^2 sont proches de 1. Idéalement, si $R^2 = 1$, la série originale et la série prédite seraient superposées.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_1^n (X_i - \hat{X}_i)^2}{\sum_1^n (X_i - \bar{X})^2} \quad (4)$$

La somme des carrés de l'erreur de prévision de glucose (**SSGPE** : Sum of Squares of the Glucose Prediction Error) qui mesure l'écart entre les données réelles et les données prédites [128]. Le SSGPE est exprimé comme suit:

$$SSGPE = \sqrt{\frac{\sum_1^n (X_i - \hat{X}_i)^2}{\sum_1^n X_i^2}} \quad (5)$$

L'analyse des erreurs relatives (e) qui donne une indication de la qualité d'une mesure par rapport à la taille des données mesurées [129]. L'expression de "e" est définie comme suit:

$$e = \frac{\sum_1^n \frac{\hat{X}_i - X_i}{X_i}}{n} * 100 \quad (6)$$

Le tableau III.1 résume la structure des ANN proposés (Optimal_Nbin, Optimal_Nbhid et les performances (RMSE, MAPE et R^2)) pour chaque patient. Nous notons que chaque patient a sa propre structure. En fait, le nombre de neurones dans les couches cachées dépend du patient lui-même et son style de vie. Donc, nous supposons que la glycémie dépend de plusieurs critères tels que l'âge, le sexe, les émotions, la dépense énergétique, la prise de repas et l'injection d'insuline. Par conséquent, chaque patient a sa propre structure des ANN.

Pour l'ensemble des données de 12 patients et PH=15 minutes, la moyenne de RMSE (mg / dL) est de 6,43 et la moyenne de MAPE est de 3,87%. En effet, RMSE variait de 1,14 mg / dL à 8,83 mg / dL, et MAPE variait de 0,56% à 5,83%. Inversement, les performances des ANN sont élevées chez les patients 1 et 3 et elles sont faibles chez les patients 6 et 7. Ceci est expliqué par une consommation incontrôlée d'aliments sucrés. En fait, les patients 6 et 7 ne suivent pas les instructions du médecin.

<i>Patient</i>	<i>Optimal_Nbin</i>	<i>Optimal_Nbhid</i>	<i>RMSE</i>	<i>MAPE</i>	<i>R²</i>	<i>SSGPE</i>	<i>e</i>
1	9	4	1.14	0.56	0.995	1.58	0.70
2	6	5	5.95	3.42	0.990	4.19	3.50
3	7	7	2.25	1.01	0.992	1.24	1.02
4	8	5	8.04	5.70	0.984	7.11	5.33
5	6	5	7.07	3.03	0.987	6.28	3.45
6	8	5	8.06	5.83	0.985	6.63	5.13
7	7	6	8.83	5.71	0.974	7.89	4.82
8	7	7	7.39	3.95	0.984	4.63	4.07
9	8	8	6.62	4.66	0.986	4.23	4.20
10	8	6	8.11	5.74	0.982	6.59	4.13
11	7	8	5.89	2.88	0.991	4.97	3.96
12	6	6	7.91	3.90	0.988	5.80	4.27

Tableau III. 1 : Structure et performances des ANN proposés
pour tous les patients (HP = 15 min).

<i>Patient</i>	<i>RMSE (mg/dL) à PH égal à</i>	
	<i>30 min</i>	<i>45 min</i>
1	1.96	2.24
2	6.43	7.02
3	3.02	3.46
4	9.28	9.78
5	10.33	10.69
6	8.59	9.48
7	10.05	10.72
8	8.42	9.05
9	7.75	8.83
10	9.01	10.21
11	6.22	6.88
12	8.37	9.23

Tableau III. 2 : RMSE des ANN proposés pour différents Horizons de Prédiction (HP)

Le tableau III.2 présente les performances RMSE des ANN pour chaque patient et pour différents HP. En effet, les moyennes obtenues de RMSE sont de 6,43 mg / dL, 7,45 mg / dL et 8,13 mg / dL pour HP respectivement 15 min, 30 min et 45 min, alors que RMSE des autres méthodes dans la littérature, vont de 5,7 à 43,9 mg / dL. Ces résultats ont confirmé notre

confiance dans les ANN proposés. En outre, nous notons que si nous augmentons HP, RMSE augmente et la précision de la prédiction diminue.

En outre, nous avons utilisé l'analyse de grille d'erreur de Clarke (CEGA) [130, 131, 91] qui est une technique courante pour évaluer la précision des algorithmes de prédiction de la glycémie, elle nous permet d'évaluer l'effet clinique des différences entre la glycémie réelle et la glycémie prédite. Chaque zone du diagramme a une signification :

- Zone A: caractérise les niveaux de glycémie prédites qui s'écartent de la glycémie réelle d'au plus 20%.
- Zone B: caractérise les niveaux de glycémie prédite qui s'écartent de la glycémie réelle de plus de 20%.
- Zone C: pour corriger les niveaux de glucose dans le sang, ce traitement pourrait faire baisser la glycémie à moins de 70 mg / dL ou dépasser 180 mg / dL.
- Zone D: caractérise "l'échec dangereux pour identifier et évalue les erreurs.
- Zone E: représente la fausse zone de traitement.

En bref, un pourcentage plus élevé dans la zone A, représente une meilleure précision de prédiction. Les diagrammes CEGA pour les patients 1 à 4 sont présentés par la figure III.8 ci-dessous.

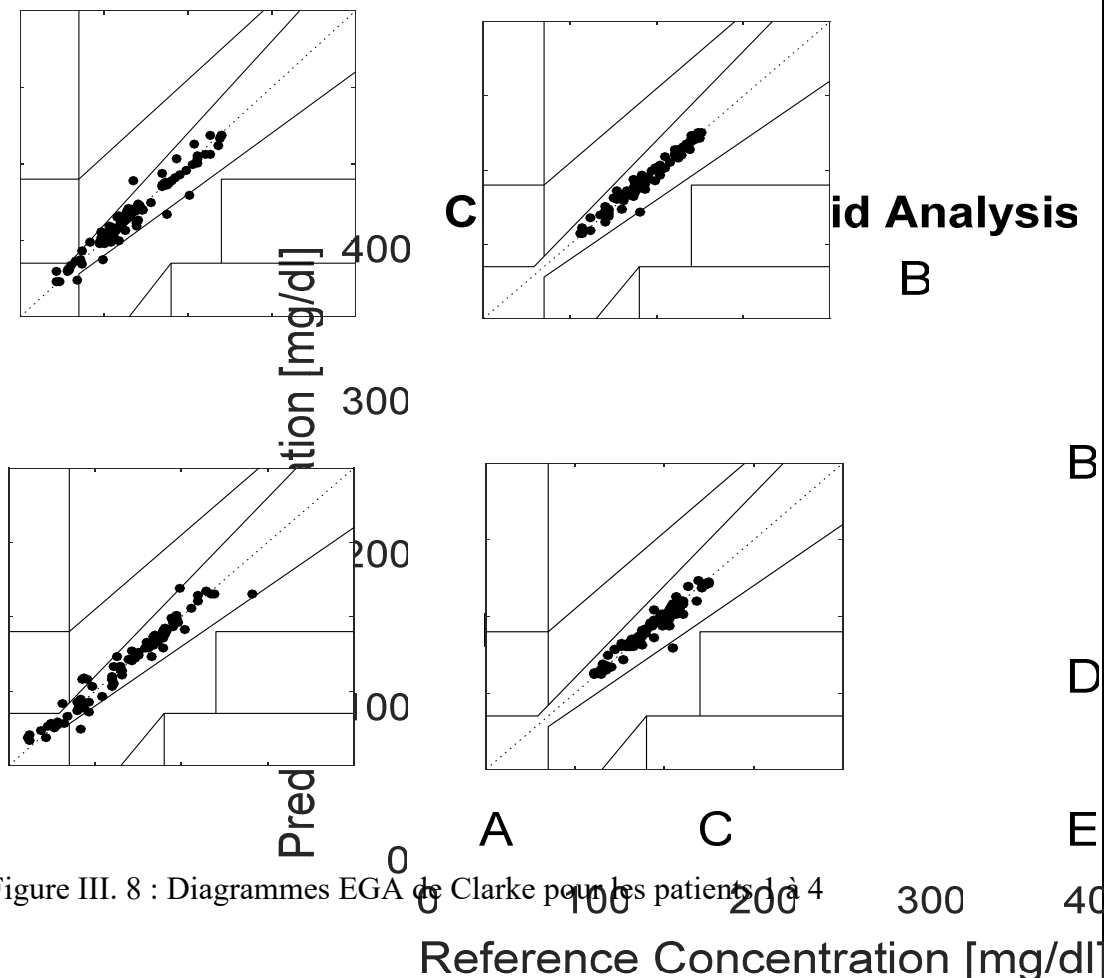


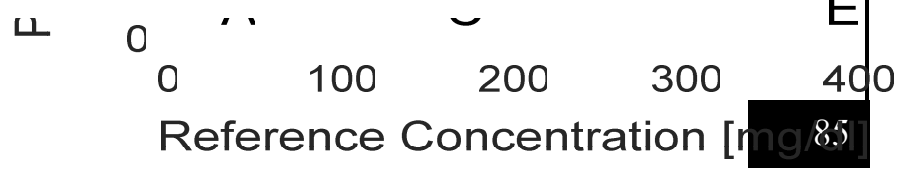
Figure III. 8 : Diagrammes EGA de Clarke pour les patients 1 à 4

Le CEGA a indiqué que la majorité des points sont situés dans la zone A, ce qui indique un résultat cliniquement satisfaisant, tandis qu'une petite quantité de points est impliquée dans les autres zones (B et D).

Clarke's Error Grid Analysis

III.3.1.4. Benchmarking avec d'autres méthodes de régression et des données standards de Machine Learning

Dans cette section, nous comparons les performances des ANN proposés et d'autres méthodes de régression: Régression de vecteur de support (SVR), AutoRegressive (AR) et Extreme Learning Machine (ELM) en utilisant des données de glycémies réelles et d'autres ensembles de données standards de Machine Learning: Abalone, Ozone, Servo et logement. Tous les ensembles de données proviennent du référentiel UCI des bases de données d'apprentissage automatique [132]. Les résultats sont présentés dans le tableau III.3 qui montre que généralement dans notre simulation, les ANN proposés peuvent atteindre des performances de



prédiction plus élevées que les autres méthodes simulées et pour différents ensembles de données de Machine Learning.

<i>Données</i> <i>Méthodes</i>	<i>Glycémie</i>	<i>Abalone</i>	<i>Ozone</i>	<i>Servo</i>	<i>Housing</i>
<i>ANN proposés</i>	6.43	3.36	20.43	1.81	0.22
<i>SVR</i>	9.44	4.02	27.48	2.07	0.98
<i>AR</i>	8.96	4.42	19.44	2.62	0.54
<i>ELM</i>	15.4	5.08	27.98	3.38	0.47

Tableau III. 3 : Comparaison de la méthode proposée avec d'autres méthodes de régression et des ensembles de données de Machine Learning en utilisant la RMSE.

III.3.1.5. Discussion et comparaison avec quelques travaux antérieurs

Bien que le développement rapide des systèmes CGM en tant que dispositif matériel et l'amélioration des algorithmes de prédiction, ce domaine reste un axe de recherche important. Les problèmes fondamentaux qui se posent actuellement dans l'industrie biomédicale sont : comment estimer les niveaux de glucose sanguin avant qu'ils n'atteignent un niveau critique entraînant de graves conséquences pour la sécurité humaine ? Donc, la question commune: Quelle est la méthode la plus efficace pour la prédiction de la glycémie?

Pour répondre à cette question, de nombreuses lignes de recherche ont été développées et de nombreuses techniques sont utilisées dans la littérature. Le tableau III.4 rapporte une comparaison de certaines méthodes.

Étude	Méthode	Entrées	Base de données	HP (min)	RMSE (mg/dL)
Sparcino et al. [133]	AR	Données de CGM	28 patients	30	18.78
				45	34.64
Pérez-Gandia et al. [134]	ANN(Rétro-propagation)	Données de CGM	6 patients	15	9.7
				30	17.5
				45	27.1
Mougiakakou et al. [135]	ANN Récurrent	Données de CGM, Insuline, CHO	4 patients	5	13.65
Pappada et al. [136]	ANN(Rétro-propagation)	Données de CGM, Insuline, Nutrition, Style de vie/Emotions	17 patients	75	43.9
Zecchin et al. [137]	ANN(Rétro-propagation), modèle polynomial	Données de CGM, taux de glycémie après un repas	15 patients	30	14
Turksoy et al. [138]	Modèle ARMAX Récurrent	Données de CGM, insuline, dépenses d'énergie, réponse galvanique de la peau	14 patients	30	11.7
Robertson et al. [139]	ANN Récurrent	Données de CGM, prise de repas, injections d'insuline.	2 patients	15	10.09
Georga et al. (2015) [140]	SVR— Forêts Aléatoires (RF)	Données de CGM, prise de repas, concentration d'insuline, dépenses d'énergie, temps	15 patients	30	5.7
				60	6.4
Méthode proposée	ANN(Rétro-propagation)	Données de CGM	12 patients	15	6.43
				30	7.45
				45	8.13
				60	9.03

Tableau III. 4 : Comparaison avec quelques travaux antérieurs rapportés dans la littérature.

Comme le montre le tableau III.4, deux directions pour la prédiction de la glycémie ont largement démontré leur efficacité:

- ✓ La modélisation mathématique: comme le modèle polynomial de premier ordre [90], AutoRegressive (AR) [89] et AutoRegressive Moving Average eXogenous (ARMAX) [91]. Malgré le fait que ces méthodes présentent une mise en œuvre simple et un schéma de décision non compliqué, elles ne répondent pas aux attentes dans la vie réelle, en particulier dans des conditions de glycémie très variables.
- ✓ Les outils d'intelligence artificielle et les approches de reconnaissance de formes: tels que les différents types de réseaux de neurone (RN) [92, 93, 94, 90, 95]. Malgré la complexité de ces méthodes, elles présentent de meilleurs résultats de prédiction par rapport aux autres méthodes. L'utilisation de l'intelligence artificielle peut être étendue pour prédire avec précision les niveaux de glycémie [94]. Cependant, différentes stratégies basées sur les réseaux de neurones ont été proposées. Ci-dessous, les détails de certaines stratégies clarifient la nouveauté de notre méthode proposée.

Dans leur article, Sandham et al. [114] ont appliqué les ANN récurrent d'Elman avec 95 neurones dans la couche cachée pour prédire la future valeur de la glycémie. Les entrées sont : la glycémie, le stress, la maladie, l'exercice, l'insuline, l'alimentation et d'autres facteurs. Les données du diabétique ont été divisées en deux: Le sous-ensemble d'apprentissage provient de deux patients qui ont utilisé des tests sanguins de piqûre au doigt et le sous-ensemble de tests provenant des patients restants.

Mougiakakou et al. [115] ont développé un système hybride de prédiction du niveau de glycémie basé sur trois modèles compartimentaux (MC) : deux modèles pour les effets de l'insuline à action courte et longue pour le DT1 et un modèle pour l'absorption du glucose dans l'intestin. Ensuite, un ANN récurrent est définie en fonction des estimations générées par les modèles compartimentaux pour assurer la prédiction. Les données ont été recueillies auprès du DT1 pendant 69 jours de mesures. En outre, des informations supplémentaires concernant la glycémie, telles que les injections d'insuline et la prise d'aliments, ont été relevées au petit-déjeuner, au déjeuner et au dîner. Les résultats expérimentaux ont été évalués en tant que RMSE entre les prédictions ANN et les données réelles des patients qui sont utilisés pendant la phase d'apprentissage.

Ensuite, Zarkogianni et al. [116] ont utilisé un système composé des ANN et de MC pour prédire la glycémie à court terme et avoir la capacité de conseiller sur les doses d'insuline. Les données ont été fournies à partir d'un modèle mathématique du DT1, avec un taux d'échantillonnage de 3 minutes. Les résultats expérimentaux ont démontré que le système pouvait contrôler le niveau de glucose dans le sang avec des données réalistes sur l'ingestion de repas.

Pérez-Gandia et al. [117] ont utilisé les RN de rétro propagation composé de 3 couches, les entrées sont les valeurs de la glycémie jusqu'à 20 minutes. Les données ont été obtenues à partir de 15 patients portant des CGM (9 portant le Guardian de Medtronic et 6 portants le FreeStyle Navigator d' Abbott), et les fréquences d'échantillonnage allaient de 5 à 15 minutes. L'ensemble d'apprentissage contenait à la fois des événements hypoglycémiques et hyperglycémiques. Les ANN ont été formés pour prédire 15, 30 et 45 minutes dans le futur, pour une entrée de données de 24 heures. Les résultats ont été évalués en tant que RMSE de la différence entre la valeur sanguine prédite et les données non utilisées pendant l'ensemble d'apprentissage des ANN.

Dans ce travail, une nouvelle stratégie pour la prédiction de la glycémie est proposée. En effet, les ANN proposés sont adaptatif et ainsi chaque patient a un nombre optimal d'entrées et un nombre optimal de neurones dans la couche cachée, pour une phase optimale d'apprentissage. Cette recherche a deux objectifs principaux: (1) augmenter la performance de prédiction par les ANN adaptatif, (2) améliorer la qualité de vie des patients DT1 en limitant les données d'entrée et en évitant l'intervention humaine.

Selon le tableau III.4, les résultats expérimentaux montrent que la méthode que nous proposons surpasse toutes les autres méthodes sauf celle de Georga et al. . Cependant, les résultats de notre méthode ont été calculés uniquement sur la base de données provenant des CGM. C'est un avantage important, car dans les applications réelles, les industries biomédicales veulent concevoir un système de prédiction prenant en compte uniquement les données de CGM pour ne pas fatiguer le patient par le calcul et enregistrements quotidiennes des aliments ingérés et insuline injectés. Par conséquent, il en résulte un système autonome.

L'importance de notre contribution est d'étudier uniquement les données CGM en tant qu'entrées, tandis que d'autres méthodes ont utilisé les activités physiques, la prise de repas, l'injection d'insuline et les facteurs émotionnels comme entrées. En effet, il est évident que des

informations supplémentaires au système améliorent la précision de l'algorithme de prédiction, mais cela dérange le patient qui sera obligé d'introduire ses données 3 ou 4 fois par jour, ce qui influe sur sa production et ses activités quotidiennes. Par conséquent, ce travail vise à valider un système autonome sans intervention humaine.

La méthode proposée est efficace pour évaluer la glycémie en utilisant uniquement des données de CGM comme entrées. En fait, notre objectif est de mettre en œuvre ce programme dans un système d'alerte autonome pour alerter le DT1 en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

L'algorithme de prédiction de la glycémie est utile pour le système d'alerte personnel du diabète. La méthode proposée pourrait être intégrée dans un système CGM en tant que partie d'un sous-système de contrôle. En effet, l'architecture de la méthode proposée implique que les données soient collectées auprès de chaque patient pendant une période définie et ensuite l'apprentissage et le test.

III.3.2. Prédiction en utilisant Régression à Vecteur de support basé sur l'algorithme d'évolution différentiel

III .3.2.1. Régression à Vecteur de support

La Régression à Vecteur de Support (SVR) est une extension des Machines à Vecteurs de Support SVM, initialement proposé par Drucker et al. [141]. C'est une technique puissante pour l'analyse prédictive des données grâce à de nombreuses applications dans divers domaines d'étude tels que la prédiction de la fréquence des taches solaires, les contextes biologiques, le génie civil, la compression et le suivi des images [142]. La SVR est basée sur la théorie du principe de minimisation des risques structurels. En fait, elle estime une fonction en minimisant une limite supérieure de l'erreur de généralisation [143].

Pour revenir au point de vue mathématique du SVR, l'idée principale est de réduire l'erreur tolérée en maximisant la marge hyper-plane. Pour l'exemple de la glycémie, la valeur prédite au temps $t + HP$ (en supposant que t est l'instant courant et HP est l'horizon de prédiction) est exprimée par la fonction ci-dessous:

$$f(x) = f(x_1, \dots, x_N) \quad (7)$$

La proposition de SVR est de mapper les entrées x dans un espace de caractéristiques de dimension supérieure avec un mappage non linéaire et de compléter une régression linéaire dans cet espace de caractéristiques. Conformément à la technique SVR [144], la fonction de prédiction $f(x)$ donnée en eq.7 est spécifiée par la forme linéaire suivante:

$$f(x) = w^T \phi(x) + b \quad (8)$$

Où $\phi(x)$ est une transformation d'espace caractéristique fixe, w est la matrice de poids et b est le biais. Par ailleurs, l'algorithme SVR vise à résoudre un problème de régression non linéaire en mappant les données d'apprentissage x_i (où $i = \{1, \dots, N\}$ et N est la taille de l'ensemble de données d'apprentissage) dans un nouvel espace entre l'entrée x_i et la sortie y_i qui devient linéaire.

Pour obtenir des solutions dispersées, une fonction de perte insensible à ε est définie lorsque l'erreur augmente linéairement avec la distance au-dessus de la région insensible. Néanmoins, les erreurs supérieures à $\pm\varepsilon$ sont traitées en introduisant les variables ξ_i et ξ_i^* et pour chaque point de données x_i . L'apprentissage du SVR signifie résoudre le problème d'optimisation suivant :

$$\text{Minimiser } C^* \sum_{i=1}^N (\xi_i + \xi_i^*) + \frac{1}{2} \|w\|^2$$

$$\text{Sous réserve de } \begin{cases} y_i \leq f(x_i) + \varepsilon + \xi_i \\ y_i \geq f(x_i) - \varepsilon - \xi_i \\ \xi_i, \xi_i^* \geq 0 \end{cases} \quad (9)$$

La constante C définit le compromis entre l'uniformité de la fonction $f(x)$ et la quantité jusqu'à laquelle les écarts supérieurs à ε sont tolérés. Dans ce travail, nous avons utilisé la fonction de base radiale (RBF) comme fonction du noyau, qui est définie dans:

$$k(x_i, x_j) = \exp(-\|x_i - x_j\|^2 / 2\gamma^2) \quad (10)$$

où γ est le paramètre du noyau qui est toujours supérieur à zéro.

Selon la théorie de Karush-Kuhn-Tucker (condition KKT) et pour résoudre le problème d'optimisation, la fonction de régression qui prédit le nouveau point x peut être définie par [144]:

$$f(x) = \sum_{i=1}^N (a_i - a_i^*) k(x, x^i) + b \quad (11)$$

où (a_i, a_i^*) sont les multiplicateurs de Lagrange et k est la fonction noyau utilisée pour calculer la similarité entre les deux vecteurs d'entrée (x et x^i) dans l'espace transformé.

Pour une meilleure clarification, la figure III.9 montre la solution finale pour les variables d'entrée après le mappage à un espace de Hilbert Kernel reproducteur (KHS) et une régression linéaire. Tous les échantillons en dehors d'une marge fixe, appelés vecteurs de support, sont dessinés avec des cercles doubles bleus sur cette figure.

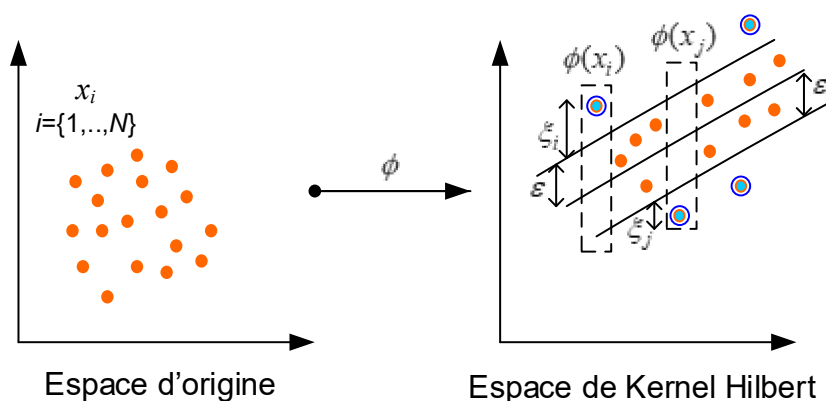


Figure III. 9 : Schéma illustratif du modèle SVR.

Généralement, le SVR a été appliqué dans la prédiction de séries temporelles [145]. Cependant, il existe un problème exposé dans l'application pratique de SVR, qui est la sélection de ses paramètres pour atteindre les meilleures performances. Par conséquent, nous proposons de combiner la méthode SVR avec un algorithme d'optimisation pour estimer parfaitement les paramètres (C, ϵ et γ). Nous proposons l'algorithme d'Evolution Différentielle (DE) qui améliore impeccablement la précision de la prédiction [146, 147]. La section suivante décrit brièvement l'algorithme DE.

III.3.2.2. Algorithme d'évolution différentielle

L'algorithme d'évolution différentielle (DE) est un nouveau type de techniques évolutives. Il a été initialement proposé par Storn et Price en 1995 [148]. L'algorithme DE maintient la stratégie de recherche globale basée sur la population, et il est jugé comme robuste et encore plus comme un optimiseur global général [149]. DE présente un algorithme basé sur la population, qui a des étapes de mutation, de croisement et de sélection à travers des générations répétées jusqu'à ce que la condition d'arrêt soit atteinte [150, 151]. Les différentes étapes de l'algorithme DE sont résumées comme suit [152] :

Étape 1: Initialisation

Chaque génération de population peut être présentée par le paramètre vectoriel suivant:

$$x_{i,G} = (x_{1i,G}, x_{2i,G}, \dots, x_{Di,G})_{(i=1,2,\dots, NP)} \quad (12)$$

où $x_{ji,G}$ est la jème composante du ième individu dans la génération G^{th} , NP est la taille de la population qui est inchangée dans le processus d'optimisation, et D est la dimension du vecteur.

La sélection de la population initiale est faite aléatoirement dans les limites de contrainte suivante:

$$x_{ji,G} = \text{rand}_{[0,1]} \times (x_j^{(H)} - x_j^{(L)}) + x_j^{(L)} \quad (13)$$

où $\text{rand}_{[0,1]}$ est un nombre aléatoire compris entre 0 et 1, $x_j^{(L)}$ est la limite inférieure du jème composant, $x_j^{(H)}$ est la limite supérieure du jème composant.

Étape 2: La mutation

Notons par vecteur cible le vecteur dans la population actuelle. Pour chaque vecteur cible, le vecteur mutant $v_{i,G+1}$ est généré comme suit:

$$v_{i,G+1} = x_{1i,G} + F \times (x_{2i,G} - x_{3i,G}) \quad (14)$$

où r_1 , r_2 , et r_3 sont des indices aléatoires dans l'intervalle $[1, NP]$, et F est le facteur d'échelle dans l'intervalle $[0, 1]$ qui contrôle la différence entre $x_{r_2,G}$ et $x_{r_3,G}$.

Étape 3: Le croisement

L'objectif principal de cette étape est d'augmenter la diversité de la population. Par conséquent, un nouveau vecteur est créé. Ce vecteur est bien connu en tant que vecteur d'essai $U_{ji,G+1}$, qui est exprimé comme suit:

$$U_{ji,G+1} = \begin{cases} V_{ji,G+1}, & \text{if } \{(rand(b(j)) \leq C_r) \text{ or } (j = randn(j))\} \\ X_{ji,G+1}, & \text{if } \{(rand(b(j)) > C_r) \text{ and } (j \neq randn(j))\} \end{cases} \quad (15)$$

où j est l'indice de l'élément pour tout vecteur, $rand(b(j))$ est un nombre aléatoire dans l'intervalle $[0, 1]$, $randn(j)$ est un nombre aléatoire dans l'intervalle $[1, D]$ et C_r est la probabilité de croisement dans l'intervalle $[0, 1]$.

Pour plus de détails, un exemple de processus de croisement avec des variables à six dimensions est représenté par la Figure III.10.

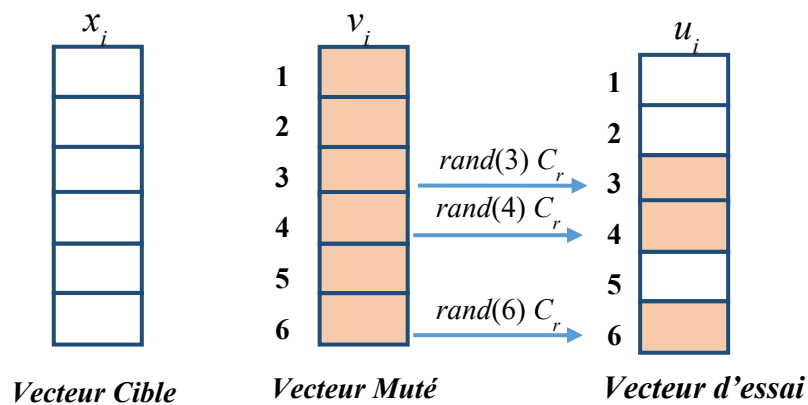


Figure III. 10 : Un exemple du processus de croisement pour les variables en six dimensions.

Étape 4: La sélection

Cette étape est basée sur l'algorithme glouton pour sélectionner les individus en compétition dans la génération suivante. Le principe de cette opération est la comparaison entre les valeurs

de fitness de la fonction de chaque individu. Ainsi, si le vecteur d'essai a une valeur de fonction objective inférieure à celle de son parent, le vecteur d'essai substitue la position du vecteur cible. Pour une fonction de fitness donnée f , l'opérateur de sélection est exprimé par l'expression suivante:

$$X_{i,G+1} = \begin{cases} U_{i,G}, & \text{if } f(U_{i,G}) \leq f(X_{i,G}) \\ X_{i,G}, & \text{else} \end{cases} \quad (16)$$

III.3.2.3. Combinaison de l'algorithme SVR et DE pour les tâches de prédiction

Les étapes du modèle SVR basé sur l'algorithme DE sont montrées comme suit:

➤ *Étape 1: Initialisation:*

L'initialisation des paramètres de l'algorithme DE dépend du problème traité. Dans ce travail, ces paramètres sont supposés être: la taille de la population ($NP = 10$), la génération d'évolution ($G = 200$), l'échelle de mutation ($F = 0,6$) et la probabilité de croisement ($Cr = 0,9$).

➤ *Étape 2: Optimisation basée sur DE*

La génération initiale de l'algorithme DE est générée selon l'Eq.11. Notez que les deux paramètres sensibles de SVR qui affectent les variables de population de l'algorithme DE sont le paramètre de régularisation (C) et le paramètre de noyau (γ). De plus, la fonction de fitness utilisée dans l'algorithme DE est représentée comme suit:

$$f(C, \gamma, \varepsilon) = \frac{1}{n} \sum_1^n \left| \frac{R_i(C, \gamma, \varepsilon) - F_i(C, \gamma, \varepsilon)}{R_i(C, \gamma, \varepsilon)} \right| \times 100\% \quad (11)$$

Où R_i est la valeur réelle, F_i est la valeur prédictive, et n est la taille de l'ensemble de données d'apprentissage. Les paramètres optimaux C et γ seront trouvés après les étapes standard de l'algorithme DE: mutation, croisement et sélection.

➤ *Étape 3: Prévission avec le modèle SVR*

Après avoir atteint les paramètres optimaux grâce à l'algorithme DE, les valeurs prédites du modèle SVR sont obtenues. Brièvement, pour illustrer les différentes

étapes de la combinaison proposée du modèle SVR et de l'algorithme DE, nous présentons l'organigramme représenté par la figure III.11.

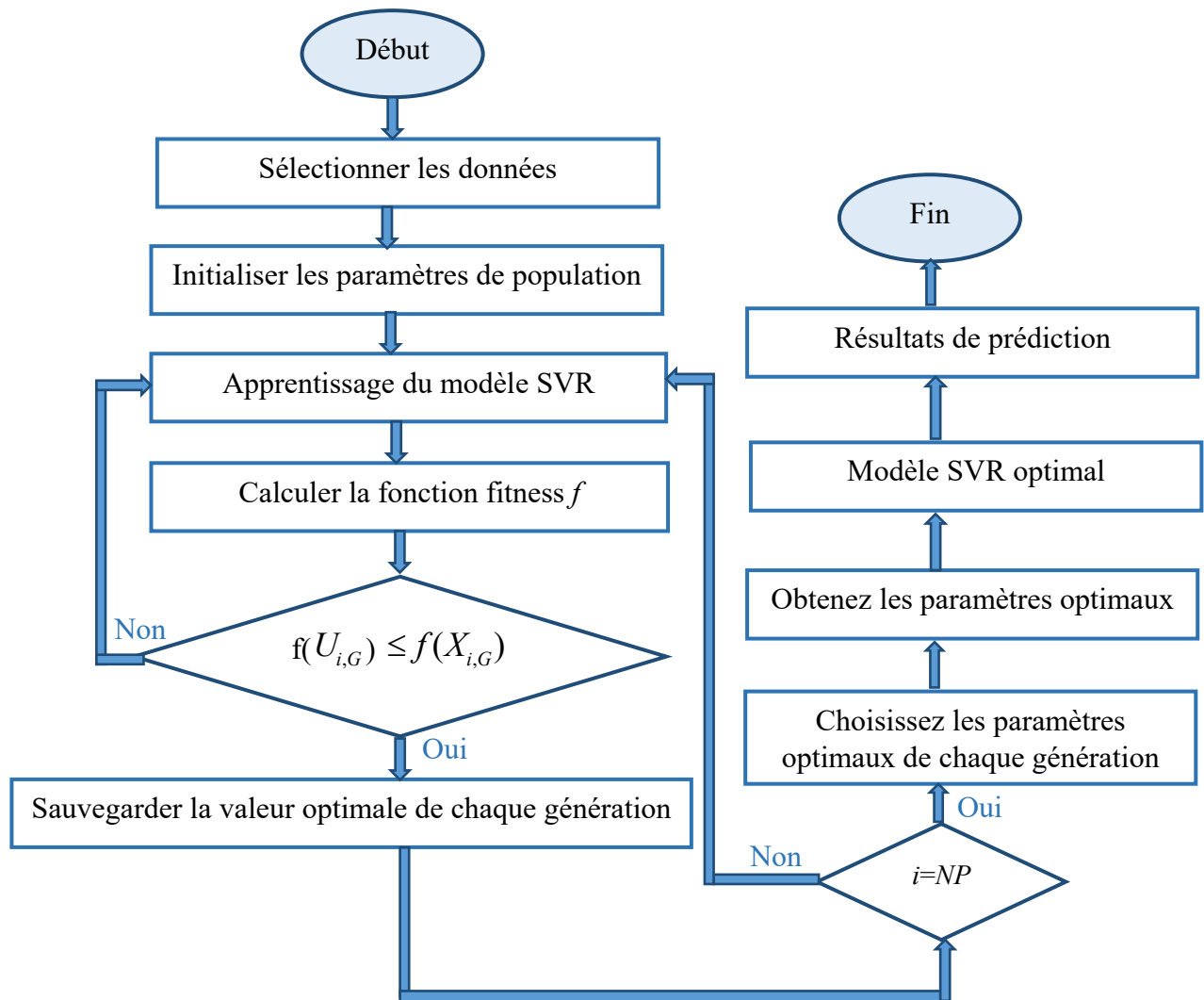


Figure III. 11 : Organigramme du modèle SVR basé sur l'algorithme DE.

III.3.2.4. Description de la base de données

Les dispositifs de surveillance continue du glucose (CGM) ont commencé à être développés en 1980, et à partir de 2000 le premier dispositif commercial était disponible sur le marché communautaire [153, 154]. Par conséquent, la technologie CGM a ouvert plusieurs horizons dans l'analyse du DT1. En fait, le diabétique peut surveiller son niveau de glucose sanguin simplement en le positionnant facilement à l'aide d'un capteur, d'un transmetteur et d'un

glucomètre. Les dispositifs CGM contiennent un capteur inséré sous la peau du patient pendant plusieurs jours pour mesurer en continu le glucose interstitiel, qui est transmis à un dispositif d'affichage des données.

Dans cette étude, les taux de glucose dans le sang ont été enregistrés dans le Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon La Seyne, France (CHITS) en utilisant le système CGM Freestyle Navigator (ABBOTT Laboratories). Ce système donne une valeur unique de glycémie toutes les 15 minutes (96 valeurs par jour). La base de données entière est composée de 12 DT1. Particulièrement, après que le patient a rencontré le clinicien, il tient le capteur CGM et poursuit sa vie quotidienne. Après 14 jours (durée de vie du capteur), il rencontre à nouveau le clinicien de l'hôpital pour changer le capteur.

III.3.2.5. Evaluation des performances de la prédiction en utilisant la combinaison de SVR et DE

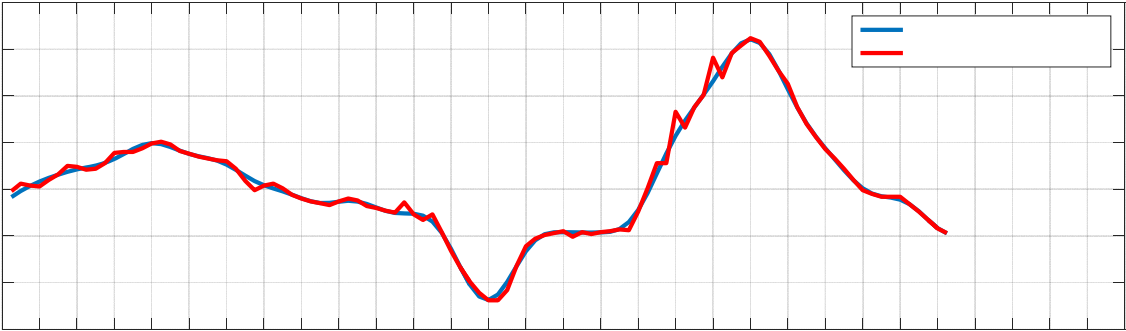
Pour chaque patient, nous avons utilisé 70% de ses données glycémiques enregistrées pour l'étape d'apprentissage et nous proposons de prédire les 30% suivants de données glycémiques. L'étape d'apprentissage permet de construire le modèle adéquat en définissant la relation entre les mesures d'entrée et de sortie du modèle SVR. Pendant cette phase, l'algorithme DE déterminera automatiquement les paramètres du modèle de SVR (C , ϵ et γ). En effet, il effectue trois opérations différentes, qui sont la mutation, le croisement et la sélection pour une optimisation précise des paramètres du modèle. Ensuite, le modèle peut être défini en optimisant les paramètres se conformant à la fonction de moindre condition physique. Lors de l'étape de test, les 30% restants de données seront utilisés pour vérifier les performances de l'approche proposée.

La sortie de la combinaison DE-SVR proposée est la glycémie prédite au temps $t + HP$, où l'horizon de prévision (HP) est défini par l'utilisateur avant l'apprentissage du SVR et il pourrait être de 15, 30, 45 et 60 minutes [155].

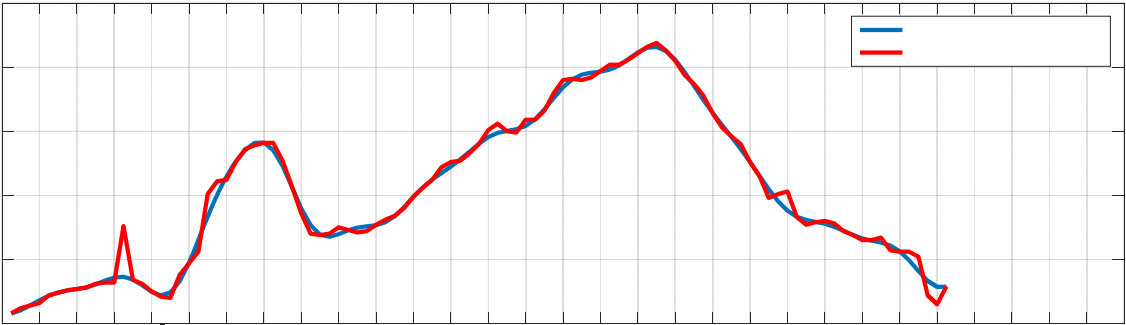
Afin d'évaluer les performances de prédiction de l'approche proposée, la figure 6 présente une comparaison entre les résultats réels de prédiction de la glycémie et de la SVR pour trois patients différents et pour $HP = 15$ min. Nous notons que l'erreur entre la glycémie prévue et réelle augmente principalement entre les pics et les nadirs. Cela pourrait s'expliquer par la quantité limitée d'hypoglycémie et d'hyperglycémie dans les données d'entraînement. De plus,

cela est dû au type de diabète qui peut être influencé par d'autres facteurs tels que l'activité physique, les émotions et le stress. Grâce à la figure III.12, nous affirmons que la stratégie SVR proposée est précise et pourrait être potentiellement appliquée aux tâches de prédiction biomédicale et à la prédiction de séries temporelles.

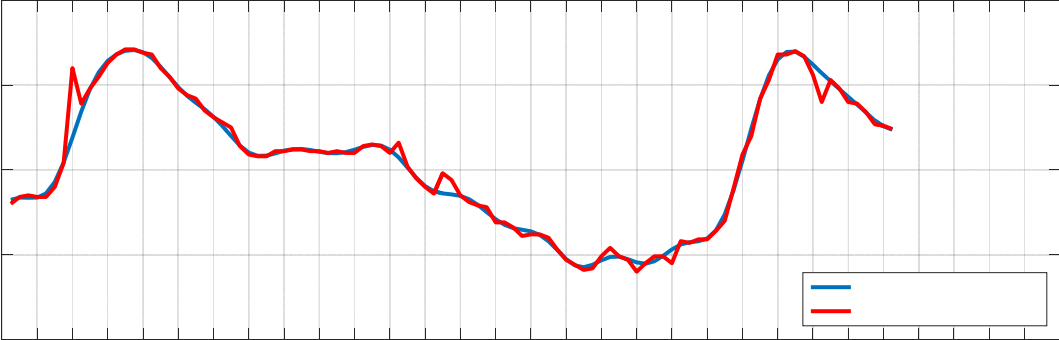
a)



b)



c)



Glucose L
200
150

11 12 13 14
Time

Glucose (mg/dL)
350
300

d)

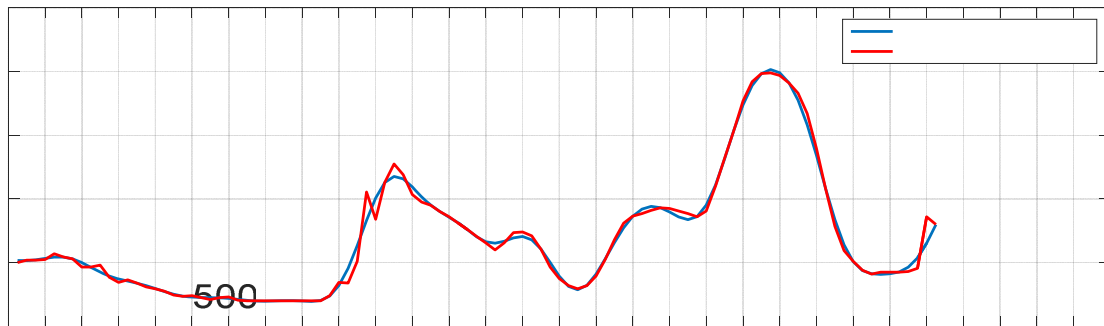


Figure III. 12 : résultats de la prédiction de la glycémie par le modèle SVR pour HP = 15 min: a) patient 1 ($C = 557.32$, $\varepsilon = 0.68$, $\gamma = 6.07$), b) patient 2 ($C = 562.14$, $\varepsilon = 0.65$, $\gamma = 6.03$), c) patient 3 ($C = 559.57$, $\varepsilon = 0.62$, $\gamma = 6.02$), d) patient 4 ($C = 558.12$, $\varepsilon = 0.64$, $\gamma = 6.04$)

Pour plus de pertinence et une meilleure évaluation des performances, nous proposons d'utiliser toute la base de données cliniques dérivée de 12 patients. Ainsi, pour chaque patient, l'algorithme DE a fixé les paramètres optimaux et le SVR a été entraîné automatiquement. Par conséquent, 12 modèles DE-SVR ont été obtenus.

Pour quantifier la performance de prédiction, plusieurs mesures ont été utilisées et définies dans la littérature [156, 157, 158]. Dans ce travail, nous avons utilisé l'erreur quadratique moyenne (RMSE), l'erreur moyenne absolue de pourcentage (MAPE) et le degré de condition physique (R^2). Ces mesures étaient généralement courantes dans la littérature pour les tâches de prédiction et en particulier pour la prédiction de la glycémie.

Sur la base des critères statistiques présentés précédemment, le tableau III.5 résume les résultats de DE-SVR pour la prédiction de la glycémie de 12 patients. Pour l'ensemble des données de test et pour HP = 15 min, la moyenne de RMSE (mg / dL) était de 9,44, la moyenne de MAPE était de 3,74% et la moyenne du coefficient R^2 était de 0,971. Individuellement, l'évaluation de la performance du modèle pour chaque patient montre que le RMSE variait de 5,17 mg / dl à 18,28 mg / dL, MAPE variait de 1,50% à 6,66% et R^2 variait de 0,88 à 0,994.

Le tableau III.6 comprend les performances RMSE pour l'algorithme DE-SVR avec 12 patients et différents HP. En effet, les moyennes obtenues de RMSE sont respectivement de 9,44 mg / dL, 10,78 mg / dL, 11,82 mg / dL et 12,95 mg / dL, pour PH = 15 min, 30 min, 45 min et 60 min. Ces résultats renforcent la validité de la combinaison DE-SVR proposée. Comme prévu, nous notons qu'une augmentation considérable de RMSE est observée avec une augmentation de HP.

<i>Patient</i>	<i>RMSE</i>	<i>MAPE</i>	<i>R²</i>
1	5.27	1.52	0.992
2	5.87	1.77	0.990
3	5.17	1.50	0.982
4	8.37	3.5	0.971
5	18.28	3.74	0.88
6	9.12	4.38	0.973
7	12.84	5.65	0.984
8	12.22	6.66	0.955
9	12.19	4.68	0.959
10	9.47	3.84	0.989
11	7.53	3.49	0.994
12	7.05	4.17	0.989

Tableau III. 5 : Résultats d'évaluation des performances DE-SVR pour tous les patients (HP = 15 min).

<i>Patient</i>	<i>RMSE (mg/dL) pour un HP =</i>		
	<i>30 min</i>	<i>45 min</i>	<i>60 min</i>
1	6.14	7.27	8.15
2	7.03	8.12	9.76
3	5.96	7.46	8.38
4	9.28	9.78	11.02
5	20.11	20.89	21.54
6	11.23	12.48	13.61
7	13.88	14.74	15.36
8	14.01	15.05	16.43
9	13.75	15.03	16.56
10	10.59	11.34	12.63
11	9.08	10.26	11.38
12	8.36	9.43	10.61

Tableau III. 6 : RMSE de DE-SVR pour différents horizons de prévision (PH)

En conclusion, les performances de modélisation du DE-SVR étaient élevées pour le patient 1 et le patient 3 et elles étaient faibles pour les patients 5 et 7. Ceci est dû à l'important non-stationnaire de ces deux cas, qui est expliqué par le clinicien comme un non contrôle de la consommation d'aliments sucrés. Ces observations ont révélé que la combinaison DE-SVR proposée présente une méthodologie puissante pour la prédiction de la glycémie.

III.3.2.6. Discussion et comparaison avec quelques travaux antérieurs

Dans ce travail, une étude de la prédiction des niveaux de glucose dans le sang pour les patients atteints de DT1 a été présentée. L'élément fondateur de cette étude est que la tâche de prédiction a été réalisée uniquement avec des données CGM en tant qu'entrées. La technique SVR proposée peut approximer les changements non linéaires de la glycémie, avec une

précision donnée, tout en surveillant la complexité du modèle pour éviter un ajustement excessif.

Malgré le développement rapide des systèmes CGM en tant que dispositif matériel, l'évolution des algorithmes et stratégies de prédiction garde un important travail de recherche. Le problème essentiel auquel est actuellement confronté un secteur varié des industries est d'améliorer d'une part la précision de la prédiction et de minimiser les erreurs, et d'autre part assurer la prédiction de la glycémie avec précision uniquement en utilisant des données CGM en entrée. Ainsi, une question commune est toujours proposée : Quelle est la méthode la plus efficace pour la prédiction de la glycémie en utilisant uniquement des données CGM en entrée? Pour répondre à cette question, de nombreuses lignes de recherche ont été développées et de nombreuses méthodes ont été utilisées dans la littérature. Le tableau III.7 résume une comparaison de la méthode proposée avec certaines méthodes rapportées dans la littérature.

Étude	Méthode	Entrées	Base de données	HP (min)	RMSE (mg/dL)
Mougiakakou et al. [135]	Réseaux des neurones	Données CGM, CHO, Insuline	4 type 1 diabetes	5	13.65
Sparcino et al. [133]	AR	Données CGM	28 type 1 diabetes	30 45	18.78 34.64
Pérez-Gandia et al. [134]	Réseaux des neurones	Données CGM	6 type 1 diabetes	15 30 45	9.7 17.5 27.1
Robertson et al. [139]	RN Recurrent	Données CGM, prise de repas, injections d'insuline.	2 type 1 diabetes	15	10.09
Pappada et al. [136]	Réseaux de neurones	Données de CGM, temps, insuline, nutrition, facteurs émotionnels	17 type 1 diabetes	75	43.9
Zecchin et al. [137]	NN de rétropropagation et le premier ordre du modèle	Données CGM, taux de glucose d'apparition après un	15 DT1	30	14

	polynomial	repas			
Turksoy et al. [138]	Modèle ARMAX Récurrent	Données CGM, insuline à bord, dépense énergétique, réponse cutanée galvanique	14 DT1	30	11.7
Georga et al.(2013) [156]	SVR	Données CGM, insuline, CHO, exercice, temps	27 DT1	15	5.21
Georga et al. (2015) [140]	SVR— Random Forests (RF)	Données CGM, ingestion de repas, concentration d'insuline, dépenses d'énergie, temps	15 DT1	30	5.7
La méthode proposée	SVR basé sur l'algorithme DE	Données de CGM	12 DT1	15 30 45 60	9.44 10.78 11.82 12.95

Tableau III. 7 : Comparaison avec certains travaux antérieurs rapportés dans la littérature.

Une comparaison directe des résultats présentés n'est pas juste parce que plusieurs facteurs influent sur la performance de la prédiction de la glycémie, comme le nombre d'entrées, la taille de la base de données utilisée et la durée de l'horizon de prédiction (HP). En se basant sur le tableau III.7, les résultats expérimentaux montrent que la méthode proposée SVR-DE surpasse toutes les autres méthodes sauf Georga et al. [140, 156]. Cependant, les résultats expérimentaux de notre méthode ont été calculés sur la seule base des données CGM. C'est un avantage important car, dans une application réelle, il est vraiment très pratique de concevoir un système de prédiction prenant en compte uniquement les données CGM, ce qui résulte un système autonome et sans aucune intervention humaine.

La figure III.13 explique la différence entre la méthode proposée et les autres méthodes existant dans la littérature. En effet, les autres méthodes ont pris en compte les activités physiques, la prise de repas, l'injection d'insuline et les facteurs émotionnels, par contre notre

algorithme n'utilise que des données CGM, ce qui rend le système automatique et sans intervention humaine.

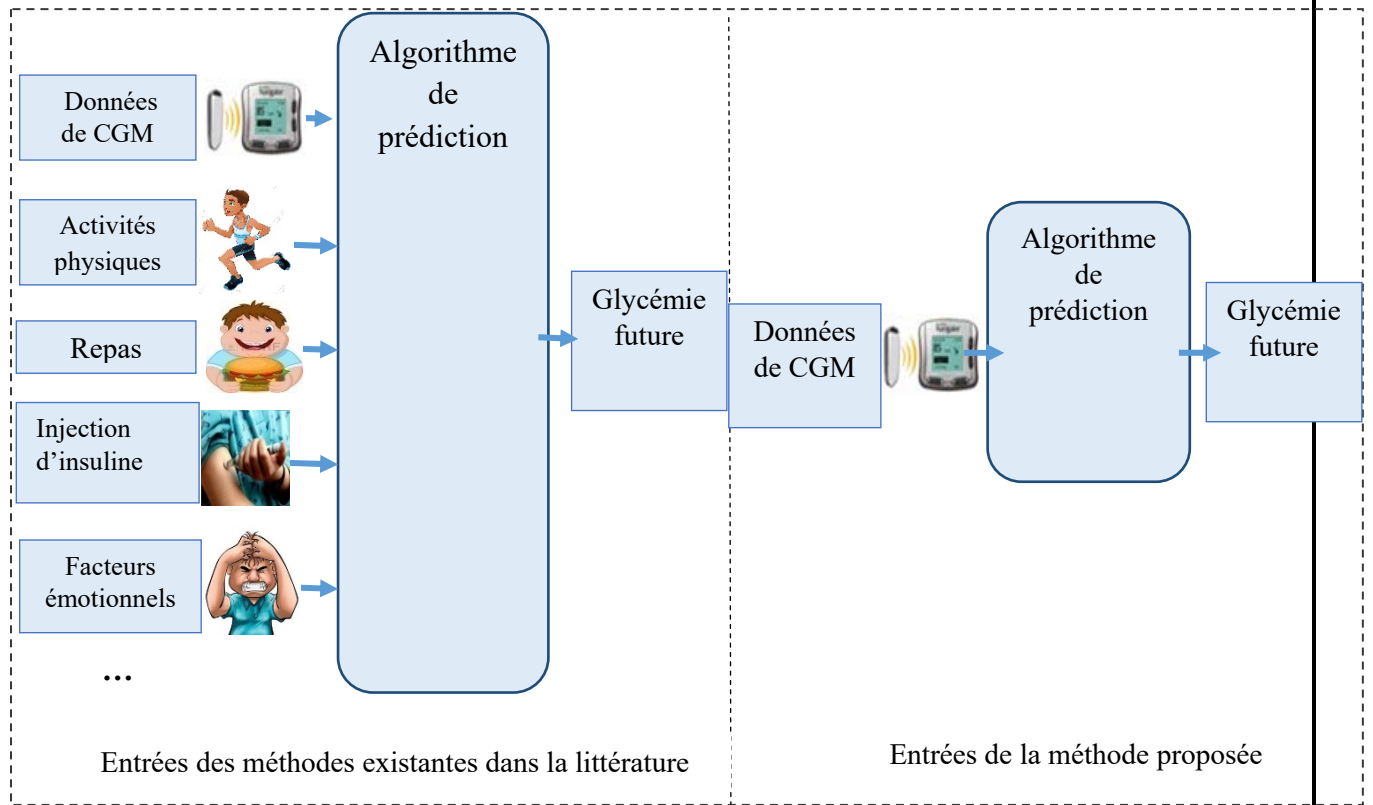


Figure III. 13 : Importance de la méthode proposée par rapport aux nombre d'entrées.

C'est vrai que plus d'informations comme entrées dans le modèle, telles que les détails de style de vie et l'état psychologique, améliorent la précision de l'algorithme de prédiction. Cependant, dans l'application réelle, c'est inconfortable et ennuyeux pour le patient qui sera obligé de présenter ses informations 3 ou 4 fois par jour, ce qui influence certainement sur ses activités quotidiennes et son efficacité de production. Par conséquent, notre objectif dans ce travail est d'utiliser uniquement les données CGM comme entrées et obtenir des performances précises de prédiction. Les avantages offerts par l'algorithme de prédiction de la glycémie proposé sont extrêmement bénéfiques pour les DT1 et pour une utilisation quotidienne. En fait, la méthode suggérée pourrait être intégrée dans les dispositifs CGM, ce qui permettrait de prédire l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie et permettrait aux patients d'éviter les fluctuations de la glycémie, améliorant ainsi la sécurité globale, la qualité de vie et la santé. Idéalement, ceux-ci incluraient la CGM intelligente, qui est un système capable de générer des alertes lorsque les concentrations de glucose dépassent les seuils normaux [159].

III.4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé deux approches de prédiction de la glycémie. La première approche est basée sur les réseaux de neurones. En utilisant uniquement des données CGM, une nouvelle stratégie ANN adaptative est proposée. En effet, en optimisant l'architecture des ANN pour chaque patient, nous avons montré que les prédictions deviennent significativement plus précises. L'importance de ce travail est mise en évidence en développant un algorithme spécial pour déterminer la structure optimale d'un ANN précis. Comparée aux modèles mathématiques et aux techniques d'apprentissage automatique établies dans la littérature, la méthode proposée présente plusieurs avantages tels que la précision et l'adaptabilité. Ainsi, des expériences montrent la capacité des ANN proposés pour une meilleure prédiction du niveau de la glycémie.

Par la suite, une deuxième approche a été proposée. Cette approche est basée sur un SVR pondéré basé sur l'algorithme DE pour prédire avec succès le niveau de glucose dans le sang. L'algorithme DE est utilisé pour optimiser les paramètres SVR et estimer les valeurs efficaces pour la prédiction. En comparant aux techniques établies dans la littérature, la méthode proposée présente de nombreux avantages tels que la précision, l'adaptabilité et la facilité de mise en pratique. Selon les résultats expérimentaux, la combinaison proposée de l'algorithme d'optimisation SVR avec DE présente une meilleure précision de prédiction grâce à son efficacité dans la modélisation de séries de données non linéaires et complexes. En conclusion, ces deux approches proposées pour la prédiction pourraient être ajoutées au dispositif de mesure en continue du glucose CGM, et ça sera une CGM intelligente.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Apports de cette thèse

L'objectif principal de cette thèse était d'aider le DT1 à contrôler et stabiliser son taux de glycémie. Pour cela, une analyse de l'évolution de la glycémie est nécessaire, ensuite et après l'enregistrement des valeurs de la glycémie à l'aide des CGM, une bonne méthode de prédiction de la glycémie est indispensable pour que le patient puisse ajuster la dose d'insuline injecté sur la base de ses valeurs prédites.

Pour cela, nous avons focalisé dans le premier chapitre notre étude sur le principe de la régulation de la glycémie, dont nous avons présenté l'homéostasie glycémique, l'évolution de la glycémie, les organes responsables dans la régulation de la glycémie, et les ensembles des mécanismes pour la régulation de la glycémie. Ainsi, pour mieux comprendre le diabète, nous avons présenté des généralités sur le diabète : histoire du diabète, répartition du diabète dans le monde, les types de diabète et la différence entre eux, les moyens de traitement du diabète de type 1 et les matériels techniques utilisés pour la gestion du diabète.

Dans le deuxième chapitre, nous avons étudié l'évolution de la glycémie, de ce fait nous avons présenté l'historique de la théorie du chaos, quelques notions de base de la théorie du chaos. Ensuite, nous avons montré que la glycémie a un aspect chaotique. Par conséquent, la glycémie est imprédictible à long terme, dont la limite de prédictibilité est presque égale à 45 minutes.

Le troisième chapitre a été une continuation du travail présenté dans le chapitre précédant. En effet, après la détermination de la limite de prédictibilité, nous étudions les approches de prédiction de la glycémie. En effet, une vaste recherche bibliographique a été lancée sur tous les méthodes de prédiction de la glycémie dont on a les méthodes mathématiques et les méthodes d'intelligence artificielle. Dans ce travail, deux approches de prédiction de la glycémie ont été proposées. La première approche est une nouvelle ANN adaptative. En effet, en optimisant l'architecture des ANN pour chaque patient. La précision des ANN proposées est discutée sur la base de certains critères statistiques tels que RMSE et MAPE. La moyenne obtenue de RMSE est de 6,43 mg / dL, et la moyenne de MAPE est de 3,87 % pour PH = 15 min. En comparant avec les autres modèles techniques établies dans la littérature, la méthode proposée présente plusieurs avantages tels que la précision et l'adaptabilité. Ainsi, les

expériences montrent la capacité des ANN proposés pour une meilleure prédiction du niveau de la glycémie.

La deuxième approche est un SVR pondéré basé sur l'algorithme DE, La moyenne obtenue de RMSE était de 9,44 mg / dL pour un HP égal à 15 min. Une comparaison avec les techniques établies dans la littérature, la méthode proposée présente de nombreux avantages tels que la précision, l'adaptabilité et la facilité de mise en pratique. Selon les résultats expérimentaux, la combinaison proposée de l'algorithme d'optimisation SVR avec DE présente une meilleure précision de prédiction grâce à son efficacité dans la modélisation de séries de données non linéaires et complexes.

Cette recherche a deux objectifs principaux: (1) augmenter la performance de prédiction par la proposition des méthodes précises, (2) améliorer la qualité de vie des patients DT1 en limitant les données d'entrée et en évitant l'intervention humaine. Par conséquent, nous avons utilisé uniquement des données CGM comme entrées et nous avons obtenu des performances précises de prédiction. Les avantages offerts par les algorithmes de prédiction de la glycémie proposés sont extrêmement bénéfiques pour les DT1 et pour une utilisation quotidienne. En fait, les méthodes suggérées pourraient être intégrée dans les dispositifs CGM, ce qui permettrait de prédire l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie et permettrait aux patients d'éviter les fluctuations de la glycémie, améliorant ainsi la sécurité globale, la qualité de vie et la santé. Idéalement, ceux-ci incluraient la CGM intelligente, qui est un système capable de générer des alertes lorsque les concentrations de glucose dépassent les seuils normaux

Perspectives de ce travail

Les résultats de prédiction de la glycémie trouvés, répondent certainement aux exigences des endocrinologues. Néanmoins, les travaux présentés dans cette thèse peuvent être poursuivis de différentes manières afin de les améliorer et de réduire le taux d'erreur lors de la prédiction amenant ainsi à un contrôle plus fiable du DT1. Nous présentons ici quelques axes de recherches qui nous paraissent intéressants à entamer ultérieurement :



u que nous avons trouvé une estimation du temps de prédiction égale à 45 minutes, il semble que certaines corrélations pourraient être mises en évidence entre les variations de la glycémie chez les patients diabétiques de type 1 et le sommeil. Cela ferait l'objet d'un nouveau protocole de recherche dans lequel les patients diabétiques de type 1 portant un dispositif de surveillance continue du glucose CGM et subiront une polysomnographie (un examen médical consistant à enregistrer, au cours du sommeil du patient, plusieurs variables physiologiques :rythme respiratoire, rythme cardiaque, électroencéphalogramme, électromyogramme des muscles des bras ou des jambes...)

- Les ANN doivent être évaluées sur une plus grande base de données de patients DT1 et sur une longue période, ce qui augmente la généralisation du modèle comme c'est démontré dans [160]. Ainsi, les ANN pourraient également être testées sur des patients qui sont supervisés pendant différentes périodes pour explorer la cohérence des résultats et l'influence des changements physiologiques.
- Une vaste validation clinique de l'algorithme de prédiction SVR serait poursuivie pour une application potentielle réelle et la validation du système. En outre, SVR pourrait également être testée sur des patients qui sont supervisés pendant différentes périodes pour explorer la cohérence des résultats et l'influence des changements physiologiques.
- Bien que nous ayons utilisé des techniques d'apprentissage automatique bien établi, d'autres approches d'apprentissage automatique devraient être appliquées et comparées spécialement en termes de précision. Ces techniques vont nous donner la possibilité de concevoir un système CGM intelligent qui mesure et prédit la valeur de la glycémie.

Sommaire

Introduction Générale.....	6
Contexte.....	7
Problématique et objectifs de la thèse	8
Structure de la thèse.....	9
Contributions	10
Chapitre I : Régulation de la glycémie et le diabète	11
<i>Chapitre I</i>	11
La régulation de la glycémie et le diabète.....	11
I.1. Introduction	12
I.2. La régulation de la glycémie	12
I.2.1. L'homéostasie glycémique	12
I.2.2. Evolution de la glycémie	13
I.2.3. Les organes responsables dans la régulation de la glycémie.....	14
I.2.3.1. Organes producteurs de glucose	14
a. Le foie	14
b. Les reins	15
c. L'intestin.....	15
I.2.3.2. Organes utilisateurs de glucose.....	15
a. Le cerveau.....	15
b. Les globules rouges.....	16
c. Les muscles squelettiques et le tissu adipeux	16
d. Les reins	16
I.2.4. Ensemble des mécanismes pour la régulation de la glycémie.....	17
I.2.4.1. Activité du foie	17
I.2.4.2. Activité des hormones pancréatiques.....	17
I.2.4.3. Activité du système nerveux	18
I.3. Le diabète	20
I.3.1. Définition.....	20
I.3.2. Histoire du diabète.....	20
I.3.3. Répartition du diabète dans le monde.....	21

I.3.4. Les types de diabète.....	22
I.3.4.1. Le diabète de type 1	23
I.3.4.2. Le diabète de type 2	25
I.3.5. Complications liées au diabète	26
I.3.5.1. Complications à court terme	26
I.3.5.2. Les complications à long terme	27
I.3.5.3. Prévention des complications liées au diabète.....	28
I.3.6. Les moyens de traitement pour le diabète de type 1.....	29
I.3.6.1. L'insuline	29
I.3.6.2. L'insulinothérapie	30
a. Les insulines analogues rapides	31
b. Les insulines analogues intermédiaires.....	31
c. Les insulines analogues lentes	32
I.3.7. Les Matériels techniques	33
I.3.7.1. Stylo à insuline.....	33
I.3.7.2. Pompe à insuline	33
I.3.7.3. Lecteur à insuline.....	34
I.3.7.4. Les Systèmes de mesure en continue du glucose (CGM).....	34
I.4. Conclusion.....	35
<i>Chapitre II:</i>	37
La chaotité de la glycémie.....	37
II.1. Introduction.....	38
II.2. Historique de la théorie du chaos.....	38
II.3. Quelques notions de base de la théorie du chaos.....	40
II.3.1 Définition du chaos	40
II.3.2. Système dynamique.....	41
II.3.3. Espace des phases.....	43
II.3.4. Attracteur.....	44
II.3.5. Sensibilité aux conditions initiales.....	45
II.3.6. Dimension de plongement (m).....	46
II.3.7. Délai temporel (τ).....	49
II.3.8. Exposants de Lyapunov	49

II.3.9. Le déterminisme	50
II.3. Les travaux antérieurs sur la chaotité.....	51
II.4. Détection du chaos dans la glycémie	53
II.4.1. Délai temporel.....	54
II.4.2. Dimension de plongement.....	55
II.4.3. Reconstruction de l'attracteur	57
II.4.4. Le test de déterminisme.....	57
II.4.5. Exposant Maximal de Lyapunov.....	58
II.6. Discussion	60
II.7. Conclusion	60
<i>Chapitre III :</i>	61
Les approches de prédiction de la glycémie.....	61
III.1. Introduction	62
III.2. Les travaux antérieurs sur la prédiction de la glycémie	62
III.2.1. Les méthodes mathématiques pour la prédiction de la glycémie	64
III.2.2. Les méthodes d'intelligence artificielle pour la prédiction de la glycémie	65
III.3. Les approches proposées pour la prédiction de la glycémie	70
III.3.1. Prédiction de la glycémie en utilisant les Réseaux de neurones.....	70
III.3.1.1. Description des Réseaux de neurones proposés.....	70
III.3.1.2. Description de la base de données.....	75
III.3.1.3. Evaluation des performances de la prédiction avec les ANN proposés.....	78
III.3.1.4. Benchmarking avec d'autres méthodes de régression et des données standards de Machine Learning.....	85
III.3.1.5. Discussion et comparaison avec quelques travaux antérieurs.....	86
III.3.2. Prédiction en utilisant Régression à Vecteur de support basé sur l'algorithme d'évolution différentiel	90
III.3.2.1. Régression à Vecteur de support.....	90
III.3.2.2. Algorithme d'évolution différentielle.....	93
III.3.2.3. Combinaison de l'algorithme SVR et DE pour les tâches de prédiction.....	95
III.3.2.4. Description de la base de données.....	96
III.3.2.5. Evaluation des performances de la prédiction en utilisant la combinaison de SVR et DE.....	97
III.3.2.6. Discussion et comparaison avec quelques travaux antérieurs.....	101

III.4. Conclusion	105
Conclusion Générale	106
Perspectives de ce travail.....	109
Glossaire.....	114
Liste des Figures.....	116
Liste des Tableaux.....	118
Index.....	119
Bibliographie.....	120

Glossaire

ADA	Association Américaine des D iabètes
ANN	R éseaux de N eurones A rtificiels
AR	A uto R égressif
ARMA	M oyenne M obile A utorégressive
ARMAX	M oyenne M obile A utorégressive E xogène
CEGA	Analyse de G rille d' E rreur de C larke
CGM	Systèmes de M esure en C ontinue du G lucose
CM	M odèles à C ompartiments
DE	algorithme d' E volution D ifférentielle
DID	D iabète I nsulino- D épendant
DNID	D iabète N on I nsulino- D épendant
DT1	D iabète de T ype 1
e	E rreurs relatives
ELM	E xtrême L earning M achine
FID	F édération F rançaise des D iabétiques
GMM	M odèles de M élange G aussiens
HP	H orizon de P rédiction
KHS	H ilbert K ernel R eproducteur
MAE	E rreur A bsolue M oyenne
MAPE	E rreur M oyenne de P ourcentage A bsolu
MLE	E xposant M aximal de L yapunov
NN	R éseaux de N eurones

Nbhid Nombre de Neurones dans la Couche Cachée
Nbin Nombre de Neurones dans la Couche d'Entrée
R² Degré de Fitness
RMSE Erreur Quadratique Moyenne
SSGPE Somme des Carrés de l'Erreur de Prédiction de Glucose
SVR Régression du Vecteur de Support

Liste des Figures

Chapitre 1

Figure I. 1 : Evolution de la glycémie en fonction des différentes périodes temporelles	13
Figure I. 2 : La répartition de la production et de la consommation de glucose en période post	16
Figure I. 3 : Les cellules de Langerhans.....	18
Figure I. 4 : Mécanismes de la régulation de la glycémie.....	19
Figure I. 5 : Prévalence mondiale du diabète en 2000 et 2030 [17].....	22
Figure I. 6 : Répartition géographique du diabète de type 1 selon les pays [35]	24
Figure I. 7 : Les complications à long terme liées au diabète.	28
Figure I. 8 : Rôle de l'insuline.....	30
Figure I. 9 : Stylo à insuline	33
Figure I. 10 : L'appareil de mesure en continue du glucose CGM	34

Chapitre 2

Figure II. 1: L'attracteur de Lorenz	40
Figure II. 2: Trajectoires dans l'espace des phases associées à des régimes dynamiques simples.....	44

Figure II. 3: Illustration schématique de l'intersection des deux sous-espaces. (a) $d_1 = d_2 = 1$ et $m = 2$; (b) $d_1 = d_2 = 1$ et $m = 3$; (c) $d_1 = 1$, $d_2 = 2$ et $m = 3$	48
--	----

Figure II. 4 : Détermination du délai temporel. L'information mutuelle a le premier minimum à $\tau = 20$	55
Figure II. 5 : Détermination de la dimension de plongement m par la méthode des faux voisins les plus proches (fnn).	56
Figure II. 6 : Espace de phase reconstitué avec le délai temporel $\tau = 83$ et la dimension de plongement $\tau = 83$	57

Chapitre 3

Figure III. 1 : Système de contrôle de la glycémie pour le DT1.....	63
Figure III. 2 : Architecture des ANNs proposées.....	71
Figure III. 3 : Organigramme de la détermination de la structure des ANN optimales.	74
Figure III. 4 : Procédure de traitement numérique en ligne des ANN proposés.....	75
Figure III. 5 : Le système Freestyle Libre.....	77
Figure III. 6 : Exemple de données glycémiques enregistrées par le système Freestyle Libre sur une période de 14 jours.	77
Figure III. 7 : Prédiction de 24 heures du taux de glycémie pour HP = 15 min: a) patient 1 b) patient 2, c) patient 3, d) patient 4.....	79
Figure III. 8 : Diagrammes EGA de Clarke pour les patients 1 à 4.....	85
Figure III. 9 : Schéma illustratif du modèle SVR.	92
Figure III. 10 : Un exemple du processus de croisement pour les variables en six dimensions.	94
Figure III. 11 : Organigramme du modèle SVR basé sur l'algorithme DE.....	96
Figure III. 12 : Résultats de la prédiction de la glycémie par le modèle SVR pour HP = 15 min: a) patient 1 ($C = 557.32, \varepsilon = 0.68, \gamma = 6.07$), b) patient 2 ($C = 562.14, \varepsilon = 0.65, \gamma = 6.03$), c) patient 3 ($C = 559,57, \varepsilon = 0.62, \gamma = 6.02$), d) patient 4 ($C = 558.12, \varepsilon = 0.64, \gamma = 6.04$).....	99
Figure III. 13 : Importance de la méthode proposée par rapport aux nombre d'entrées.....	104

Liste des Tableaux

Chapitre 1

Tableau I. 1 : Comparaison entre diabète de type 1 et diabète de type 2 [10].	26
Tableau I. 2 : Tableau récapitulatif de l'action des insulines analogues rapides, intermédiaire et lentes.....	32
Tableau I. 3 : Les différents systèmes de mesure de la glycémie dans le marché	35

Chapitre 2

Tableau II. 1 : Résultat du délai temporel τ , dimension de plongement m et de l'Exposant Maximal de Lyapunov (EML).	59
---	----

Chapitre 3

Tableau III. 1 : Structure et performances des ANN proposés pour tous les patients (HP = 15 min).	83
Tableau III. 2 : RMSE des ANN proposés pour différents Horizons de Prédiction (HP)	83
Tableau III. 3 : Comparaison de la méthode proposée avec d'autres méthodes de régression et des ensembles de données de Machine Learning en utilisant la RMSE.	86
Tableau III. 4 : Comparaison avec quelques travaux antérieurs rapportés dans la littérature..	87
Tableau III. 5 : Résultats d'évaluation des performances DE-SVR pour tous les patients (HP = 15 min).	100
Tableau III. 6 : RMSE de DE-SVR pour différents horizons de prévision (PH).....	101
Tableau III. 7 : Comparaison avec certains travaux antérieurs rapportés dans la littérature.	103

Index

C

Chaos.....38, 124, 125, 126

D

Délai temporel.....47, 52, 111

déterminisme 40, 49, 51, 52, 56, 57, 59, 111

diabète de type 1 1, 7, 12, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 34, 38, 50, 51, 52, 56, 59, 61, 106, 110, 115, 117, 119, 121, 122, 123

dimension de plongement..... 38, 46, 52, 55, 56, 58, 59, 115, 117

E

évolution différentielle..... 92, 111

Exposant Maximal de Lyapunov..... 38, 57, 58, 59, 111, 113, 117

G

glycémie 1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 28, 30, 34, 35, 37, 38, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 76, 77, 79, 80, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 96, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 115, 116, 117, 123

I

insuline.. 1, 7, 8, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 52, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 81, 86, 87, 88, 101, 102, 106, 110, 115, 123

P

prédiction .. 1, 2, 8, 9, 10, 40, 46, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 77, 79, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 96, 98, 100, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 111, 112, 116

R

Régression à Vecteur de support 89, 111

réseaux de neurones9, 66, 69, 87, 104

S

Systèmes de mesure en continue du glucose 34, 110

Bibliographie

- [1] C. LÉVY-MARCHAL, L'augmentation d'incidence du diabète de type 1: faits et spéculations, 2014.
- [2] F. R. Hansen et K. Overgaard, «Medicinsk afdeling C,» *Psychiatry*, vol. 22, pp. 47-54, 2007.
- [3] B. Guerci, P. Bohm, C. Halter et C. Bourgeois, «Capteurs de glucose et mesure continue du glucose: Glucose sensor and continuous glucose measurement,» *Médecine des maladies métaboliques*, vol. 4, pp. 157-168, 2010.
- [4] J. E. Shaw, R. Sicree et P. Z. Zimmet, «Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030,» *Diabetes research and clinical practice*, vol. 87, pp. 4-14, 2010.
- [5] Association., «American Diabetes Association Diabetes basics: Diabetes statistics. American Diabetes,» 2011.
- [6] F. Andreelli et J. Girard, «Régulation de l'homéostasie glucidique,» chez *Traité de Diabétologie (tome 1), chapter (2), Métabolisme énergétique et physiologie*, In Grimaldi., 2009, pp. 22 - 40.
- [7] P. V. Röder, B. Wu, Y. Liu et W. Han, «Pancreatic regulation of glucose homeostasis.,» *Experimental & molecular medicine*, vol. 48, n° 13, p. 219, 2016.
- [8] A. D. Association, "Diagnosis and classification of diabetes mellitus," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 1, p. 62–69, Jan. 2011.
- [9] C. S. Thakkar, R. Kshirsagar, V. Naik, A. Ghosh, V. Vijayakumar, A. Saklani et A. Kulkarni-Almeida, «5E)-9-oxooctadec-10-en-12-ynoic acid from *Ixora brachiata* Roxb. increases glucose uptake in L6 myotubes by activating the PI3K pathway,» *Fitoterapia*, 2016.
- [10] C. Richard et J. Heimann, *Diabétologie et maladies du métabolisme et de la nutrition*, France: Cours 2ème année médecine, 2013.
- [11] Z. Punthakee, R. Goldenberg et P. Katz, «Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome,» *Canadian journal of diabetes*, vol. 42, pp. S10-S15, 2018.

- [12] S. JE, R. Sicree et P. Zimmet , «Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030,» *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 87, pp. 4-14, 2010 .
- [13] A. Ampbell, «The diabetes pandemic.,» *Alternative Medicine*, vol. 26, p. 24, 2016.
- [14] Kessler L, P. Bucher , L. Milliat-Guittard , P. Benhamou , T. Berney , A. Penfornis , L. Badet , C. Thivolet , F. Bayle , J. Oberholzer , E. Renoult , M. Brun , G. Rifle , C. Atlan , C. Colin et P. Morel , «Influence of islet transportation on pancreatic islet allotransplantation in type 1 diabetic patients within,» *Transplantation*, vol. 77, pp. 1301- 1304, 2004.
- [15] E. Ryan, B. Paty, P. Senior, D. Bigam, E. Alfadhli, N. Kneteman, J. Lakey et A. Shapiro, «Fiveyear follow-up after clinical islet transplantation,» *Diabetes*, vol. 54, pp. 2060-2069, 2005.
- [16] A. Davalli, L. Scaglia, D. Zangen, J. Hollister et S. Bonner-Weir, «Vulnerability of islets in the immediate posttransplantation period. Dynamic changes in structure and function,» *Diabetes.*, vol. 45, pp. 1161-1167, 1996.
- [17] P. Hossain, B. Kavar et M. El Nahas, «Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge,» *N Engl j med*, vol. 356, pp. 213-215, 2007.
- [18] F. Al-Maskari, M. El-Sadig et E. Obineche , «Prevalence and determinants of microalbuminuria among diabetic patients in the United Arab Emirates,» *BMC nephrology*, vol. 9, p. 1, 2008.
- [19] D. P. Group, « Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999,» *Diabetic Medicine*, vol. 23, n° %18, pp. 857-866., 2006.
- [20] S. J.E, R. Sicree et P. Zimmet , «Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030,» *Diabetes Res Clin Pract.*, vol. 87, pp. 4-14, 2010.
- [21] D. Atlas, «International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.,» 2015.
- [22] A. D. Association, «Standards of medical care in diabetes,» *Diabetes Care 34 Suppl 1*, pp. S11-61, 2011.
- [23] A. D. Association, «Diagnosis and classification of diabetes mellitus.,» *Diabetes Care 29*, pp. S43-48, 2006.
- [24] M. Rodier, «Le diabète de type 1,» vol. 25, n° %12, p. 95, 2001.
- [25] M. MP, G. Omenn et M. Pietropaolo , «Immunology and genetics of type 1 diabetes,»

Mt Sinai J Med, vol. 75, pp. 314-327, 2008.

- [26] J. Wens, P. Sunaert, F. Nobels, L. Feyen, P. Van Crombruggen, H. Bastiaens et P. Van Royen, *Diabète sucré de type 2*, Société scientifique de médecine générale.
- [27] E. J. Mayer-Davis, J. Lawrence, D. Dabelea, J. Divers et S. Isom, «Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012,» *New England Journal of Medicine*, vol. 376, n° 115, pp. 1419-1429., 2017.
- [28] I. D. Federation, «IDF DIABETES ATLAS,» Seventh Ed. 2015.
- [29] L. G et J. Dioux , «Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies,» *Human molecular genetics 17 Review*, pp. 116-121, 2008.
- [30] F. Pociot et A. Lernmark, «Genetic risk factors for type 1 diabetes,» *The Lancet*, vol. 387, n° 10035, pp. 2331-2339, 2016.
- [31] J. H et D. Hober , «Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes,» *Diabetes Metab 34*, pp. 537-548, 2008.
- [32] S. G, C. Patterson et G. Dahlquist , «Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology?,» *Pediatr Diabetes*, vol. 8, pp. 6-14, 2007.
- [33] H. SG et D. Lee , «What is the role of human contamination by environmental chemicals in the development of type 1 diabetes?,» *J. Epidemiol Community Health*, vol. 66, pp. 479-481, 2012.
- [34] G. Gorochov et T. Papo, *Immunologie, Intermed. Doin*, 24, 2001.
- [35] P. A. D. Valencia, «Épidémiologie du diabète de type 1: incidence mondiale et ses déterminants,» Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, 2015.
- [36] V. Marine , «Le diabète de type 2 et le déficit en vitamine D,» UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé, 2013.
- [37] T. R. Harrison et D. L. Longo, *Harrison's Manual of Medicine*, McGraw-Hill Medical, 16 edition, 2015.
- [38] S. H. J. & A. J. Schulze, *Basisbog i medicin og kirurgi*. T. Schroeder (Ed.), Munksgaard., 2012.
- [39] C. VanPutte, *Seeley's anatomy & physiology*, McGraw-Hill Higher Education, 2016.
- [40] R. A. Meyers, *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and molecular Medicine*,

Verlag: Wiley-VCH, 2 edition, 2004.

- [41] C. VanPutte, «Seeley's anatomy & physiology,» *McGraw-Hill Higher Education*, 2016.
- [42] A. Langlois, «Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation: approche génétique ou pharmacologique?,» Strasbourg, 2008.
- [43] N. Soltani, «Prevention of Diabetes Complications.,» *INTECH Open Access Publisher.*, 2011.
- [44] S. Efrat, «Beta cell expansion for therapeutic compensation of insulin resistance in type 2 diabetes,» *International Journal of Experimental Diabesity Research*, vol. 4, pp. 1-5, 2003.
- [45] H. Lodish, *Molecular cell biology*, Macmillan, 2008.
- [46] A. Grimaldi, C. Sachon, M. Halbron, A. Sola et F. Elgrably, «Insulino-thérapie du diabète de type 1. , chapter (5), Clinique et traitement,» chez *Traité de Diabétologie (tome 1)*, Flammarion Médecine Sciences, Grimaldi, A, 2009, p. 134–150.
- [47] «parlons diabete,» [En ligne]. Available: <http://parlonsdiabete.com/a-savoir-sur-linsuline.html>. [Accès le 17 aout 2016].
- [48] V. Battu, «Les insulines.,» *Actualites pharmaceutiques*, vol. 52, pp. 55-59, 2013.
- [49] M. Gerson, «Détémir et glargine:analogues lents de l'insuline(thérapeutique),» 2005, pp. 106-109.
- [50] L. Ratheau, N. Jeandidier, F. ., Moreau, S. Sigrist, et Pinget, «How technology has changed diabetes management and what it has failed to achieve,» 2011.
- [51] H. Hanaire, «External insulin pump treatment in the day-to-day management of diabetes: benefits and future prospectives,» 2011.
- [52] M. F. Rossier, «Les lecteurs de glycémie étalonnés sur plasma: un biais vraiment nécessaire?,» pp. 16-17, 2007.
- [53] B. A. Ilham , «Développement d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique appliqué aux patients diabétiques de type 1,» SUPÉLEC,France, 2013.
- [54] T. Hamdi, V. Di Costanzo, F. Fnaiech, E. Moreau, R. Naeck and J. M. Ginoux, "Glycemic Evolution of Type 1 Diabetic Patients is a Chaotic Phenomenon," *Industrial Electronics Society, IECON 2016-42nd Annual Conference of the IEEE*, pp. 5177-

5181, 2016.

- [55] T. Bailey, B. Bode, M. Christiansen, L. J. Klaff et S. Alva, «The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System,» *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 17, pp. 787-794, 2015.
- [56] M. Kennel, R. Brown et H. Abarbanel, «Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction,» *Physical Review*, vol. 45, pp. 3403-3411, 1992.
- [57] E. Lorenz, «“Deterministic non-periodic flow,» *Journal of the Atmospheric Sciences*, vol. 20, pp. 130-141, 1963.
- [58] Y. V. Andreyev, Y. Belsky, A. Dmitriev et D. Kuminov, «Information processing using dynamical chaos: neural networks implementation,» *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 7, pp. 290-299, 1996.
- [59] J. Gleick, *La théorie du chaos: vers une nouvelle science*, Albin Michel, 1989.
- [60] L. B. Smith et E. Thelen, «Development as a dynamic system,» *Trends in cognitive sciences*, vol. 7, n° 18, pp. 343-348, 2003.
- [61] T. D. Mbong, M. Siewe et C. Tchawoua, «The effect of nonlinear damping on vibrational resonance and chaotic behavior of a beam fixed at its two ends and prestressed,» *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 22, n° 11-3, pp. 224-228, 2015.
- [62] D. RUELLE et F. TAKENS, «On the nature of turbulence,» *Commun Math Phys*, vol. 20, pp. 167-192, 1971.
- [63] K. ALLIGOOD, T. D. SAUER et J. A. YORKE, «Chaos : an Introduction to Dynamical Systems,» *Springer-Verlag édition*, 1996.
- [64] Z. Liu, «Chaotic time series analysis,» *Mathematical Problems in Engineering*, vol. 2010, 2010.
- [65] L. Hongre, P. SAILHAC, M. Alexandrescu et J. Dubois, «Nonlinear and multifractal approaches of the geomagnetic field,» *Physics of the earth and planetary interiors*, vol. 110, n° 13-4, pp. 157-190, 1999.
- [66] M. ROSENSTEIN, J. COLLINS et C. DE LUCA, «A practical method for calculating largest Lyapunov exponents for small data sets,» *Physica*, vol. 65, n° 11-2, pp. 117-134, 1993.

- [67] A. Wolf, J. Swift, H. Swinney et J. Vastano, «Determining Lyapunov exponents from a time series,» *Physica*, vol. 16, pp. 285-317, 1985.
- [68] A. Favre, H. Guitton, J. Guitton et J. C. Hunt, «Chaos and determinism: Turbulence as a paradigm for complex systems converging toward final states.,» *Johns Hopkins University Press.*, 1995.
- [69] S. Kodba, M. Perc et M. Marhl, «Detecting chaos from a time series,» *Eur. J. Phys*, vol. 26, pp. 205-215, 2005.
- [70] H. Poincaré, «Les méthodes nouvelles de la mécanique céleste: Méthodes de MM. Newcomb, Glydén, Lindstedt et Bohlin,» *Gauthier-Villars, Paris*, vol. 2, pp. 93-99, 1893.
- [71] R. May, «Simple mathematical models with very complicated dynamics,» *Nature* , vol. 261, pp. 459-467, 1976.
- [72] C. Ives, «Human beings as Chaotic Systems,» *Life Science Tehcnology*, pp. 1-7, 2004.
- [73] A. Babloyantz, J. Salazar et . C. Nicolis, «Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle,» *Physics Letterz A*, vol. 111, pp. 152-156, 1985.
- [74] D. di Bernardo et M. G. Signorini, «A model of two nonlinear coupled oscillators for the study of heartbeat dynamics,» *International journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 8, pp. 1975-1985, 1998.
- [75] M. G. Signorini, S. Cerutti et D. di Bernardo, «Simulations of heartbeat dynamics: a nonlinear model,» *Int. J. Bifurcation and Chaos*, vol. 10, pp. 1725-1731, 1998.
- [76] A. Berg et D. Sacks, «Haemoglobin A1c analysis in the management of patients with diabetes: from chaos to harmony,» *J. Clin. Pathol*, vol. 61, pp. 983-987, 2008.
- [77] D. Goldstein et . R. Little, «Bringing Order to Chaos: Standardizing the Hemoglobin A1C Assay,» *Contemp. Int. Med*, vol. 9, pp. 27-32, 1997.
- [78] R. Little, C. Rohlfing et D. Sacks, «Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care,» *Clin Chem.*, vol. 57, pp. 205-214, 2011.
- [79] S. Kodba, M. Perc et M. Marhl, «Detecting chaos from a time series,» *European journal of physics*, vol. 26, pp. 205-215, 2004.
- [80] M. Perc, «The dynamics of human gait.,» *European journal of physics*, vol. 26, p. 525, 2005.

- [81] M. (. Perc, «Nonlinear time series analysis of the human electrocardiogram,» *European Journal of Physics*, vol. 26, p. 757, 2005.
- [82] D. Kaplan et L. Glass, «Direct test for determinism in a time series” *Physical Review Letters*,» vol. 68, pp. 427-430, 1992.
- [83] F. Takens, «Detecting strange attractors in turbulence,» *Dynamical systems and turbulence, Warwick 1980*, pp. 366-381, 1981.
- [84] T. Sauer, J. Yorke et M. Casdagli, «Embedology,» *J. Stat. Phys*, vol. 65, pp. 579-616, 1991.
- [85] H. Abarbanel, *Analysis of Observed Chaotic Data*, New York, Springer-Verlag, 1996.
- [86] A. Fraser et H. L. Swinney, «Independent coordinates for strange attractors from mutual information,» *Phys. Rev. A* 33, pp. 1134- 1140, 1986.
- [87] J. M. Ginoux, H. Ruskeepää, M. Perc, R. Naeck, V. Di Costanzo, M. Bouchouicha, F. Fnaiech, M. Sayadi et T. Hamdi, «Is type 1 diabetes a chaotic phenomenon?,» *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 111, pp. 198-205, 2018.
- [88] C. Djakouré-Platonoff, R. Radermercker, G. Reach, G. Slama and J. Selam, "Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions," *Diabetes and Amp ; Metabolism*, vol. 28, pp. 159-162, 2003.
- [89] P. Y. Benhamou, B. Catargi, B. Delenne, B. Guerci, H. Hanaire and N. Jeandidier, "Real time continuous glucose monitoring (cgm) integrated into the treatment of type 1 diabetes : Consensus of experts from sfd, evadiac and sfe," *Diabetes and Metabolism*, vol. 38, pp. 67-83, 2012.
- [90] N. Sachedina and J. Pickup, "Performance Assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its Use for Measurement of Glycaemic Control in Type 1 Diabetic Subjects," *Diabetic Medicine*, vol. 20, no. 12, pp. 1012-1015, 2003.
- [91] F. Stahl and R. Johansson, "Diabetes Mellitus Modeling and Short-term Prediction Based on Blood Glucose Measurements," *Mathematical Biosciences*, no. 217, pp. 101-117, 2009.
- [92] G. Sparacino, S. Zanderigo, A. Aran and C. Cobelli, "Continuous glucose monitoring and hypo/hyperglycemia," *Diabetes Res. Clin. Pract*, vol. 74, no. 2, p. S160–S163, 2006.
- [93] B. P. Kovatchev, D. Shields and M. Breton, "Graphical and Numerical Evaluation of

- Continuous Glucose Sensing Time Lag," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 11, no. 3, p. 139–143, Mars. 2009.
- [94] G. Schmelzeisen-Redeker, A. Staib, M. Strasser, U. Muller and M. Schoemaker, "Overview of a Novel Sensor for Continuous Glucose Monitoring," *Diabetes Sci Technol.*, vol. 7, pp. 808-814, 2013.
- [95] P. Rossetti, J. Bondia, J. Vehí and C. Fanelli, "Estimating Plasma Glucose from Interstitial Glucose: The Issue of Calibration Algorithms in Commercial Continuous Glucose Monitoring Devices," *sensors*, vol. 10, no. 12, pp. 10936-10952, 2010.
- [96] C. Cobelli, C. D. Man, G. Sparacino et L. Magni, «Diabetes : Models , Signals , and Control,» *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 2, p. 54–96, 2009.
- [97] N. P. Balakrishnan, G. P. Rangaiah et L. Samavedham, «Review and Analysis of Blood Glucose (BG) Models for Type 1 Diabetic Patients,» *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 50, n° %121, p. 12041–12066, 2011.
- [98] M. Garcia-Jaramillo, R. Calm , J. Bondia et J. Vehi, «Prediction of postprandial blood glucose under uncertainty and intra-patient variability in type 1 diabetes: a comparative study of three interval models,» *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 108, n° %11, pp. 224-233, 2012.
- [99] M. A. Garcia Jaramillo, «Prediction of postprandial blood glucose under intra-patient variability and uncertainty and its use in the design of insulin dosing strategies for type 1 diabetic patient,» *Philosophy*, p. 1–153, 2011.
- [100] C. D. Man, R. A. Rizza et C. Cobelli, «Meal simulation model of the glucose-insulin system,» *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, n° %110, p. 1740–1749, 2007.
- [101] R. Hovorka, V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. Orsini Federic, T. R. Pieber, H. C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering et M. E. Wilinska, «Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes,» *Physiological measurement*, vol. 25, n° %14, pp. 905-920, 2004.
- [102] R. N. Bergman, Y. Z. Ider et C. R. Bowden, «Quantitative estimation of insulin sensitivity,» *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, vol. 236, n° %16, pp. E667-677, 1979.
- [103] Y. Lu, A. V. Gribok, W. K. Ward et J. Reifman, «The importance of different frequency bands in predicting subcutaneous glucose concentration in type 1 diabetic patients,» *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, n° %18, p. 1839–1846, 2010.
- [104] C. Zecchin, «Online Glucose Prediction in Type 1 Diabetes by Neural Network

Models,» *Univ. Degli Stud. Di Padova. Sch. Inf. Eng. Sect. Bioeng. XXVI Ser.*, January 2014.

- [105] T. Bremer and D. Gough, "Is blood glucose predictable from previous values? A solicitation for data," *Diabetes*, vol. 44, p. 445–451, 1999.
- [106] G. Sparacino, F. Zanderigo, S. Corazza, A. Maran, A. Facchinetti and C. Cobelli, "Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series," *IEEE Trans. Biomed.Eng.*, vol. 54, no. 5, p. 931–937, May 2007.
- [107] C. Palerm, J. Willis, J. Desemone and B. Bequette, "Hypoglycemia prediction and detection using optimal estimation," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 7, no. 1, p. 3–14, 2005.
- [108] S. Pappada, B. Cameron, P. Rosman, R. Bourey, T. Papadimos, W. Oloruntu and M. Borst, "Neural network-based real-time prediction of glucose in patients with insulindependent diabetes," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 13, no. 2, p. 135–141, 2011.
- [109] S. M. Pappada, B. D. Cameron and P. M. Rosman, "Development of a Neural Network for Prediction of Glucose," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 2, no. 5, September 2008.
- [110] E. I. Georga, C. Vasilios, D. Ardigo, M. Marina, I. Zavaroni, D. Polyzos and d. Fotiadis, "Multivariate Prediction of Subcutaneous Glucose Concentration in Type 1 Diabetes Patients Based on Support Vector Regression," *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 17, no. 1, pp. 71-81, January 2013.
- [111] K. Turksoy, E. Bayrak, L. Quinn, E. Littlejohn, D. Rollins and A. Cinar, "Hypoglycemia Early Alarm Systems Based on Multivariable," *Ind Eng Chem Res*, vol. 52, p. 12329–12336, 2013.
- [112] C. Zecchin, A. Facchinetti, G. Sparacino and C. Cobelli, "Jump Neural Network for Online Short-time Prediction of Blood Glucose from Continuous Monitoring Sensors and Meal Information," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 113, no. 1, pp. 144-152, 2014.
- [113] C. Zecchin, A. Facchinetti, G. Sparacino and C. Cobelli, "How Much Is Short-Term Glucose Prediction in Type 1 Diabetes Improved by Adding Insulin Delivery and Meal Content Information to CGM Data? A Proof-of-Concept Study," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 10, no. 5, pp. 1149-1160, 2016.
- [114] W. Sandham, D. Nikolettou, D. Hamilton, K. Patterson, A. Japp and C. Macgregor, "Blood glucose prediction for diabetes therapy using a recurrent artificial neural network," *Proceedings of the 9th European Signal Processing Conference (EUSIPCO*

- '98), vol. 11, p. 673–676, 1998.
- [115] S. G. Mougiakakou, K. Proutzou and K. S. Nikita, "A real time simulation model of glucose-insulin metabolism," *Proceedings of the 27th Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE-EMBS '05)*, vol. 1, p. 298–301, September 2005.
- [116] K. Zarkogianni, S. G. Mougiakakou, A. Proutzou and A. Vazeou, "An insulin infusion advisory system for type 1 diabetes patients based on non-linear model predictive control methods," *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, p. 5972–5975, 2007.
- [117] C. Pérez-Gandia, A. Facchinetti, G. Sparacino, C. Cobelli, E. J. Gomez, M. Rigla, A. de Leiva and M. E. Hernando, "Artificial Neural Network Algorithm for Online Glucose Prediction from Continuous Glucose Monitoring," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 12, no. 1, p. 81–88, 2010.
- [118] F. Xingang, L. Shuhui, M. FAIRBANK, D. C. Wunsch et E. Alonso, «Training recurrent neural networks with the Levenberg–Marquardt algorithm for optimal control of a grid-connected converter,» *IEEE transactions on neural networks and learning systems*, vol. 26, n° 19, pp. 1900-1912, 2015.
- [119] F. Stulp and O. Sigaud, "Many Regression Algorithms, One Unified Model: A Review," *Neural Networks*, vol. 69, pp. 60-79, 2015.
- [120] N. Fnaiech, F. Fnaiech, B. W. Jarvis et M. Cheriet, «The combined statistical stepwise and iterative neural network pruning algorithm,» *Intelligent Automation and Soft Computing*, vol. 15, n° 14, pp. 573-589, 2009.
- [121] N. Fnaiech, F. Fnaiech et B. W. Jarvis, «Feed Forward Neural Networks Pruning Algorithms,» chez *Handbook of Electrical Engineering*, IEEE_IES K10149_col15.ind15, February 2011, pp. 15-1, 15-16.
- [122] A. Basu, S. Dube et M. Slama, «Time Lag of Glucose From Intravascular to Interstitial Compartment,» *Humans Diabetes.*, vol. 62, pp. 4083-4087, 2013.
- [123] J. B. Ali, T. Hamdi, N. Fnaiech , V. Di Costanzo et F. Fnaiech, «Continuous blood glucose level prediction of Type 1 Diabetes based on Artificial Neural Network,» *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 2018.
- [124] T. Hamdi, J. Ben Ali, N. Fnaiech, V. Di Costanzo, F. Fnaiech, et J. M. Ginoux, «Artificial neural network for blood glucose level prediction,» *Smart Monitored and Controlled Cities (SM2C), 2017 International Conference*, pp. 91-95, 2017, February.

- [125] T. Koutny, "Glucose Predictability, Blood Capillary Permeability, and Glucose Utilization Rate in Subcutaneous, Skeletal Muscle, and Visceral Fat Tissues," *Computers in Biology and Medicine*, no. 43, p. 1680–1686, 2013.
- [126] Y. Hayashia and R. Setiono, "Combining Neural Network Predictions for Medical Diagnosis," *Computers in Biology and Medicine*, no. 32, p. 237–246, 2002.
- [127] J. Han, J. Pei and M. Kamber, "Data Mining : Concepts and Techniques," in *Elsevier*, 2011.
- [128] M. Eren-Oruklu, A. Cinar, L. Quinn et D. Smith, «Estimation of future glucose concentrations with subject-specific recursive linear models,» *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 11, pp. 243-253, 2009.
- [129] Y. Wang, X. Wu et X. Mo, «A novel adaptive-weighted-average framework for blood glucose prediction.,» *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 15, pp. 792-801, 2013.
- [130] S. Sivananthan, V. Naumova, C. Man, A. Facchinetti, , E. Renard, C. Cobelli et S. Pereverzyev, «Assessment of blood glucose predictors: the prediction-error grid analysis.,» *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 13, pp. 787-796, 2011.
- [131] B. P. Kovatchev, L. Gonder-Frederick, D. Cox et W. Clarke, «Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose–error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data,» *Diabetes Care*, vol. 27, pp. 1922-1928, 2004.
- [132] C. Blake et C. Merz, «UCI repository of machine learning databases,» University of California, Irvine, USA, 1998.
- [133] G. Sparacino, F. Zanderigo, S. Corazza, A. Maran, A. Facchinetti et C. Cobelli, «Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series,» *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, n° 15, p. 931–937, May 2007.
- [134] C. Pérez-Gandia, A. Facchinetti, G. Sparacino, C. Cobelli, E. J. Gomez, M. Rigla, A. de Leiva et M. E. Hernando, «Artificial neural network algorithm for online glucose prediction from continuous glucose monitoring,» *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 12, n° 11, p. 81–88, 2010.
- [135] S. G. Mougiakakou, A. Prountzou, D. Iliopoulou, K. S. Nikita, A. Vaze et C. S. Bartsocas, «Neural network based glucose-insulin metabolism models for children with type 1 diabetes,» *Proc. 28th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, p. 3545–3548, Aug./Sep 2006, New York.

- [136] S. Pappada, B. Cameron, P. Rosman, R. Bourey, T. Papadimos, W. Oloruntu et M. Borst, «Neural network-based real-time prediction of glucose in patients with insulindependent diabetes,» *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 13, p. 135–141, 2011.
- [137] C. Zecchin, A. Facchinetti, G. Sparacino, G. De Nicolao et C. Cobelli, «Neural network incorporating meal information improves accuracy of short-time prediction of glucose concentration,» *IEEE Trans Bio-Med Eng*, vol. 59, p. 1550–1560, 2012.
- [138] K. Turksoy, E. Bayrak, L. Quinn, E. Littlejohn, D. Rollins et A. Cinar, «Hypoglycemia early alarm systems based on multivariable,» *Ind Eng Chem Res*, vol. 52, p. 12329–12336, 2013.
- [139] G. Robertson, E. D. Lehmann, W. Sandham et D. Hamilton, «Blood Glucose Prediction Using Artificial Neural Networks Trained with the AIDA Diabetes Simulator: A Proof-of-Concept Pilot Study,» *Journal of Electrical and Computer Engineering*, vol. 2011, p. 2, 2011.
- [140] E. I. Georga, V. Protopappas, D. Polyzos et D. Fotiadis, «Evaluation of short-term predictors of glucose concentration in type 1 diabetes combining feature ranking with regression models,» *Medical & biological engineering & computing*, vol. 53, pp. 1305–1318, 2015.
- [141] H. Drucker, C. Burges, L. Kaufman, A. Smola et V. Vapnik, «Support vector regression machines,» *Advances in neural information processing systems*, pp. 155–161, 1997.
- [142] K. P. Soman, R. Loganathan and V. Ajay, "Machine Learning with SVM and other kernel methods," *Prentice Hall*, 2009.
- [143] N. Nuryani, S. S. Ling et H. T. Nguyen, «Electrocardiographic signals and swarm-based support vector machine for hypoglycemia detection,» *Ann Biomed Eng*, vol. 40, p. 934–945, 2012.
- [144] A. J. Smola et B. Scholkopf, «A tutorial on support vector regression,» *Stat. Comput.*, vol. 14, p. 199–222, Aug. 2004.
- [145] W. Weiwei, «Time series prediction based on SVM and GA,» *Conf Proc Electron Measure Instrum*, pp. 2-307–2-310, 2007.
- [146] R. Storn, «Differential evolution: A simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces,» *J. Glob. Opt*, vol. 11, p. 341–359, Dec. 1997.
- [147] M. A. Elaziz et S. Mirjalili, «A hyper-heuristic for improving the initial population of whale optimization algorithm,» *Knowledge-Based Systems*, vol. 172, pp. 42–63, 2019.

- [148] R. Storn et K. Price, «Differential evolution-a simple and efficient adaptive scheme for global optimization over continuous spaces,» *Berkeley: ICSI*, vol. 3, 1995.
- [149] L. Xuemei, L. Jin-hu, D. Lixing, , X. Gang et L. Jibin, «Building cooling load forecasting model based on LS-SVM,» *Asia-Pacific Conf. Inf. Process.* , vol. 1, pp. 55–58,, 2009.
- [150] S. W. Fei et Y. Sun, «Forecasting dissolved gases content in power transformer oil based on support vector machine with genetic algorithm,» *Electr. Power Syst. Res.*, vol. 78, p. 507–514, 2008.
- [151] G. Tan, J. Yan et C. Gao , «Prediction of water quality time series data based on least squares support vector machine,» *Procedia Eng.* , vol. 31, p. 1194–1199, 2012.
- [152] W. Sun et Y. Liang, «Research of least squares support vector regression based on differential evolution algorithm in short-term load forecasting model,» *JOURNAL OF RENEWABLE AND SUSTAINABLE ENERGY* , vol. 6, n° %15, p. 053137, 2014.
- [153] C. Djakouré-Platonoff, R. Radermercker, G. Reach, G. Slama et J. Selam, «Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions,» *Diabetes and Amp ; Metabolism*, vol. 28, pp. 159-162, 2003.
- [154] P. Y. Benhamou, B. Catargi, B. Delenne, B. Guerci et H. Hanaire, «Real time continuous glucose monitoring (cgm) integrated into the treatment of type 1 diabetes : Consensus of experts from sfd, evadiac and sfe,» *Diabetes and Metabolism*, vol. 38, pp. 67-83, 2012.
- [155] T. Hamdi, J. Ben Ali, V. Di Costanzo, F. Fnaiech, E. Moreau, et J. Ginoux, «Accurate prediction of continuous blood glucose based on support vector regression and differential evolution algorithm,» *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, vol. 38, pp. 362-372, 2018.
- [156] E. I. Georga, C. Vasilios, D. Ardigo, M. Marina, I. Zavaroni, D. Polyzos et d. Fotiadis, «Multivariate Prediction of Subcutaneous Glucose Concentration in Type 1 Diabetes Patients Based on Support Vector Regression,» *IEEE JOURNAL OF BIOMEDICAL AND HEALTH INFORMATICS*, vol. 17, pp. 71-81, JANUARY 2013.
- [157] T. Koutny, «Glucose predictability,blood capillary permeability,and glucose utilization ratein subcutaneous,skeletal muscle,and visceral fat tissues,» *Computers in Biology and Medicine*, vol. 43, p. 1680–1686, 2013.
- [158] Y. Hayashia et R. Setiono, «Combining neural network predictions for medical diagnosis,» *Computers in Biology and Medicine* , n° %132 , p. 237–246, 2002.

- [159] B. Bode, K. Gross, N. Rikalo, S. Schwartz, T. Wahl, C. Page, T. Gross et J. Mastrototaro, «Alarms based on realtime sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: The guardian continuous monitoring system,» *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 6, p. 105–113, 2004.
- [160] A. Aliberti, I. Pupillo, S. Terna, E. Macii et S. Di Cataldo, «A Multi-Patient Data Driven Approach to Blood Glucose Prediction,» *IEEE Access*, May 2019.