



HAL
open science

Modélisation et régulation de la glycémie dans la maladie du diabète

Louis Cassany

► **To cite this version:**

Louis Cassany. Modélisation et régulation de la glycémie dans la maladie du diabète. Automatique. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT : 2022BORD0224 . tel-03783467

HAL Id: tel-03783467

<https://theses.hal.science/tel-03783467v1>

Submitted on 22 Sep 2022

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

SCIENCES PHYSIQUES ET DE L'INGÉNIEUR

AUTOMATIQUE, PRODUCTIQUE, SIGNAL ET IMAGE, INGÉNIERIE

COGNITIVE

Par **Louis CASSANY**

Modélisation et régulation de la glycémie dans la maladie du diabète

Sous la direction de : **David HENRY**

Co-directeur : **Jérôme CIESLAK**

Co-encadrant : **David GUCIK-DERIGNY**

Soutenue le 18/07/2022

Membres du jury :

M. Vincent Cocquempot, professeur des universités, Université de Lille	Rapporteur/Président du jury
M. Mickaël Rodrigues, maître de conférence (HDR), Université de Lyon	Rapporteur
Mme. Magalie Thomassin, maître de conférence, Université de Lorraine	Examinatrice
M. Bogdan Catargi, professeur des universités/Praticien hospitalier, CHU de Bordeaux	Examineur
M. Didier Theilliol, professeur des universités, Université de Lorraine	Examineur
M. David Henry, professeur des universités, Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Jérôme Cieslak, maître de conférence (HDR), Université de Bordeaux	Co-directeur de thèse
M. David Gucik-Derigny, maître de conférence, Université de Bordeaux	Co-encadrant de thèse

Modélisation et régulation de la glycémie dans la maladie du diabète

Résumé : Aujourd’hui, les technologies de mesure CGM (*Continuous Glucose Monitoring*) et d’insulinothérapie par pompe à insuline révolutionnent le traitement du diabète. Les capteurs sont toutefois limités à la mesure de glucose et les algorithmes d’insulinothérapie sont ainsi limités. L’action menée par le consortium de recherche constitué de l’IMS (Laboratoire de l’Intégration du Matériau au Système), du CBMN (laboratoire de Chimie et Biologie des Membranes et Nano-objets) et du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Bordeaux, rassemble des diabétologues et des spécialistes de la biologie des îlots pancréatiques, de la micro-électronique et de l’automatique, pour développer un nouveau dispositif de mesure et de contrôle de glycémie qui inclut la prise en compte de différentes hormones dans la mesure. Les travaux de cette thèse s’inscrivent dans ce contexte. Le travail de thèse consiste à utiliser les outils de la commande robuste pour établir de nouveaux algorithmes d’insulinothérapie (contrôle de pompe à insuline) permettant de s’adapter aux grandes variabilités des patients (âge, poids...) et des conditions de vie (sport, sommeil, repas de famille, etc.). La démonstration « in silico » des solutions développées est effectuée à l’aide du simulateur UVA/PADOVA, simulateur Matlab/Simulink certifié par la FDA (*Food and Drug Administration*) pour les essais pré-cliniques.

Mots-clés : Automatique, Modélisation, Commande robuste, Commande H_∞ .

Glycemia modelisation and regulation in type-1 diabetes

Abstract: Recent advancements in CGM sensors (Continuous Glucose Monitoring) and insulin pumps considerably improved the treatment of diabetes. However, CGM sensors can only measure the blood glucose level, limiting the insulin therapy algorithms. The IMS laboratory (Integration: from Material to Systems), the CBMN laboratory (Chemistry, Biology of Membranes and Nano-objects) and the CHU (University Hospital Center) gather specialists in diabetes, pancreatic islet biology, microelectronics and automatic control in order to develop new solutions for glycemic measurement and regulation for patients with diabetes. The work of this thesis falls within this context. The goal is to use the tools of the robust control theory in order to develop new insulinotherapy algorithms that can adapt to the physiological variability of the patient (age, weight...). These algorithms will be evaluated in the UVA/Padova simulator, currently the only simulator approved by the FDA (Food and Drug Administration) for “in silico” pre-clinical tests.

Keywords: Control theory, Modelisation, Robust control, H_∞ control.

Laboratoire IMS

UMR 5218 Université de Bordeaux, France.

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier mon directeur de thèse David Henry, Jérôme Cieslak mon co-directeur de thèse et David Gucik-Derigny, co-encadrant de ma thèse, pour leur encadrement, leurs conseils et leur aide tout au long de ces 3 années. Je remercie chaleureusement David G et Jérôme pour m'avoir aidé à m'intégrer au début de la thèse et pour leur patience, leurs remarques judicieuses et accompagnement constant tout au long de mes travaux de recherche. Je remercie également particulièrement David Henry pour son soutien, son aide, sa confiance à mon égard et pour l'opportunité qui m'a été donné de travailler à ses côtés.

Je remercie madame Magalie Thomassin, monsieur Bogdan Catargi et monsieur Didier Theilliol pour avoir accepté d'être examinateurs lors de la soutenance de ma thèse. Mes remerciements s'adressent aussi à monsieur Vincent Cocquempot et monsieur Mickael Rodrigues pour m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de mes travaux de thèse.

Je tiens également à remercier mes amis et collègues du groupe automatique et du laboratoire, pour leur accueil, leur soutien et leur amitié. Merci à André et Stéphane de m'avoir accompagné dans mes premières heures de cours en tant qu'enseignant à l'université. Je remercie Pierre, Alexandre, Louise, Mélodie, Loïc, Jean-François, Martin, Irryhl et tout les autres qui ont contribué à l'ambiance agréable de ces 3 années de thèse.

Merci également à tous les collègues de l'ANR DIABLO [7] pour l'accueil dans l'équipe et pour l'opportunité d'effectuer mon travail de thèse au sein de ce projet fascinant. Je remercie également les porteurs français et mexicains des projets ECOS Nord (M18M01) et SEP-CONACYT-ANUIES (296692) pour l'opportunité d'avoir pu travailler avec une équipe de chercheurs mexicains : thank you Roberto, Hector and Alejandra for your collaboration on many papers and special thanks to you again Alejandra and Jorge (as well as the IPN) for your warm welcome during my stay in Mexico city.

Enfin, je remercie toute ma famille sans qui je ne serai probablement pas arrivé au bout de cette thèse. Merci à mes frères, mes sœurs et ma mère de m'avoir supporté et encouragé lors de cette période particulière de pandémie. Merci également à mon père pour m'avoir transmis son goût de la science et surtout des remerciements particuliers à Mélanie, ma fiancée, pour son soutien, son encouragement, sa bonne humeur et surtout sa patience tout au long de la thèse.

Liste des publications de l'auteur

Revue internationale :

- Loïc Olçomendy, Louis Cassany, Antoine Pirog, Roberto Franco, Emilie Puginier, Manon Jaffredo, David Gucik-Derigny, Héctor Ríos, Alejandra Ferreira de Loza, Julien Gaitan, Matthieu Raoux, Yannick Bornat, Bogdan Catargi, Jochen Lang, David Henry, Sylvie Renaud, Jérôme Cieslak. « Towards the integration of an islet-based biosensor in closed-loop therapies for patients with Type 1 Diabete ». *Front. Endocrinol.* doi : 10.3389/fendo.2022.795225.
- Loïc Olçomendy, Antoine Pirog, Fanny Lebreton, Manon Jaffredo, Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, et al. « Integrating an Islet-Based Biosensor in the Artificial Pancreas : In Silico Proof-of-Concept ». *IEEE Transactions on Biomedical Engineering, IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 69, no 2 (février 2022) : 899-909.
- Roberto Franco, Alejandra Ferreira de Loza, Héctor Ríos, Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, David Henry, et Loïc Olçomendy. « Output-Feedback Sliding-Mode Controller for Blood Glucose Regulation in Critically Ill Patients Affected by Type 1 Diabetes ». *IEEE Transactions on Control Systems Technology* 29, no 6 (novembre 2021) : 2704-11.
- Roberto Franco, Héctor Ríos, Alejandra Ferreira de Loza, Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, et David Henry. « Parameter Identification and State Estimation for a Diabetic Glucose-insulin Model via an Adaptive Observer ». *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 24 janvier 2022, rnc.6030.

Conférences internationales avec actes :

- Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, David Henry, Roberto Franco, Alejandra Ferreira de Loza, Hector Ríos, et al. « A Robust Control solution for Glycaemia Regulation of Type-1 Diabetes Mellitus ». In *IEEE European Control Conference. IEEE European Control Conference*. Rotterdam, Netherlands : IEEE, 2021.
- Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, David Henry, Roberto Franco, Alejandra Ferreira de Loza, Hector Ríos, et al. « A Robust H_∞ Control Approach for Blood Glucose Regulation in Type-1 Diabetes ». In *11th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*, édité par IFAC, Vol. *11th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*. Ghent, Belgium : IFAC, 2021.
- Roberto Franco, Héctor Ríos, Alejandra Ferreira de Loza, Denis Efimov, Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, et David Henry. « Blood Glucose Regulation in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus : A Robust MRAC Approach ». In *60th IEEE Conference on Decision and Control*. Austin, United States : IEEE, 2021.

Table des matières

Introduction	1
1 Le diabète de type 1, spécificités, traitements et solutions actuelles	3
1.1 Introduction à la maladie du diabète	4
1.2 Le pancréas artificiel	6
1.2.1 Capteurs CGM	7
1.2.2 Actionneurs	9
1.2.3 Algorithmes	10
1.3 Formulation du problème de régulation avec pancréas artificiel	13
1.3.1 Architecture de régulation	13
1.3.2 Signal de bolus	14
1.3.3 Modèles du patient diabétique	15
1.3.4 État de l’art des différents correcteurs pour réguler la glycémie	20
1.4 Positionnement et objectifs de la thèse	32
1.4.1 Limitations et contexte	32
1.4.2 Objectifs et contributions de la thèse	35
2 Éléments de théorie pour la synthèse d’une commande robuste H_∞ et l’analyse de performance par μ-analyse	37
2.1 Outils et notions pour la commande robuste H_∞	38
2.1.1 Notations	38
2.1.2 Valeurs singulières d’une matrice complexe constante	38
2.1.3 Normes k de vecteurs et de matrices	39
2.1.4 Norme H_∞ d’une matrice de transfert	39
2.2 Le problème H_∞ en commande	40
2.2.1 Problème H_∞ standard	40
2.2.2 Résolution par équations de Riccati algébriques	41
2.2.3 Résolution par problème d’optimisation sous contraintes	43
2.3 Approche sensibilité mixte	45
2.3.1 Position du problème	45
2.3.2 Choix des fonctions de pondérations	47
2.4 Prise en compte des incertitudes	48
2.4.1 Cas des incertitudes non structurées	48
2.4.2 Cas des incertitudes structurées	50
2.5 Analyse de la stabilité et de la performance robuste	52
2.5.1 Mise en forme du problème	52
2.5.2 Analyse non structurée	54
2.5.3 Analyse structurée : la μ -analyse	54
2.5.4 Analyse pire cas	55
2.6 Conclusions	56

3	Modélisation d'une cohorte de patients diabétiques	57
3.1	Modèle métabolique du corps humain	58
3.1.1	Équations du modèle complet	58
3.2	Modèle réduit non linéaire	65
3.2.1	Hypothèses simplificatrices	65
3.2.2	Modèle réduit	66
3.2.3	Validation du modèle réduit	66
3.3	Vers une famille de modèles linéaire sous forme LFT	70
3.3.1	Linéarisation autour d'un point de fonctionnement	70
3.3.2	Représentation LFT du transfert insuline - glycémie sous-cutanée	73
3.3.3	Représentation LFT du transfert insuline - glycémie dans le sang	76
3.3.4	Représentation LFT du transfert glycémie dans le sang - glycémie sous-cutanée	76
3.4	Conclusions	78
4	Synthèse, analyse et validation d'un correcteur PID robuste	79
4.1	Synthèse d'un correcteur PID robuste	80
4.1.1	Méthodologie pour la synthèse d'un correcteur PID robuste	81
4.1.2	Choix d'un signal de feedforward u_{bolus}	83
4.2	Post-analyse du correcteur PID robuste	84
4.2.1	Description des indicateurs utilisés	84
4.2.2	Mise en forme du problème pour la μ -analyse	84
4.2.3	Stabilité et performance robuste de la loi de commande	85
4.3	Campagnes de simulations	86
4.3.1	Paramètres de simulation	86
4.3.2	Scénario n°1, cinq repas avec bolus d'insuline	87
4.3.3	Scénario n°2, trois repas avec bolus d'insuline	90
4.3.4	Scénario n°3, trois repas sans bolus d'insuline	93
4.4	Comparaisons et conclusions	96
4.5	Conclusions	98
5	Synthèse, analyse et validation d'un correcteur robuste H_∞	100
5.1	Synthèse du correcteur H_∞	101
5.1.1	Schéma de régulation et synthèse du correcteur	101
5.1.2	Fonctions de sensibilité	102
5.1.3	Fonctions de pondération	102
5.1.4	Mise en forme du problème H_∞ standard	103
5.1.5	Expression de la loi de commande complète	104
5.2	Post-analyse du correcteur H_∞ robuste	105
5.2.1	Indicateurs utilisés	105
5.2.2	Stabilité et performance robuste de la loi de commande	105
5.3	Campagnes de simulation	106
5.3.1	Paramètres de simulation	106
5.3.2	Scénario n°1, cinq repas avec bolus d'insuline	107
5.3.3	Scénario n°2, trois repas avec bolus d'insuline	109
5.3.4	Scénario n°3, trois repas sans bolus d'insuline	112
5.4	Comparaison correcteur PID robuste et correcteur H_∞	114
5.5	Conclusions	115
	Conclusions générales et perspectives	117

Annexes	120
6.6 Détails des modèles de patients diabétiques	120
6.6.1 Modèle de Bergman	120
6.6.2 Modèle d'Hovorka	120
6.6.3 Modèle de Sorensen	121
6.7 Simulateur UVA/Padova	123
6.7.1 Boucle fermée du simulateur	123
6.7.2 Exemple de simulation	124
Bibliographie	126

Table des figures

1.1	Cellules β du pancréas. Le glucose est absorbé dans la cellule via les protéines GLUT2, ce qui va entraîner une réaction en chaîne conduisant à la libération d'insuline [65].	4
1.2	A : Stylo à insuline. B : Pompe à insuline.	5
1.3	A : Lecteur de glycémie. B : Capteur continu de glycémie (CGM).	6
1.4	Les 6 étapes du développement du pancréas artificiel [110].	7
1.5	A : La première pompe à insuline de Kadish en 1960 [6]. B : Biostator (1974) [6]. C : La <i>Big Blue Brick</i> (1978), une des premières pompes commercialisées [6]. D : Minimed Paradigm 522/722 (2006).	10
1.6	Schéma basal/bolus.	11
1.7	Schéma bloc de régulation en boucle fermée de la glycémie chez l'humain.	14
1.8	Boucle fermée proposé dans [89].	31
2.1	Problème H_∞ standard.	40
2.2	Schéma classique de la boucle fermée.	45
2.3	Problème de sensibilité mixte.	46
2.4	Illustration de l'incertitude additive.	48
2.5	Illustration de l'incertitude multiplicative en sortie.	49
2.6	Illustration de l'incertitude multiplicative en entrée.	50
2.7	Modélisation de l'incertitude sous forme LFT supérieure.	51
2.8	Schéma complet de la boucle fermée pour le problème H_∞	52
2.9	Boucle fermée pour le problème H_∞ , forme LFT.	53
2.10	Schéma d'analyse de robustesse à l'incertitude.	53
3.1	Schéma d'interaction des différents sous-systèmes du modèle complet.	58
3.2	Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_1(t)$ et $x_2(t)$	67
3.3	Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_3(t)$ et $x_4(t)$	67
3.4	Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_5(t)$ et $x_6(t)$	67
3.5	Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_7(t)$ et $x_8(t)$	68
3.6	Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_9(t)$ et $x_{10}(t)$	68
3.7	Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_{11}(t)$ et $x_{12}(t)$	68
3.8	Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_{13}(t)$	69
3.9	Comparaison et erreur relative du signal $EGP(t)$ entre les modèles réduit et complet.	69
3.10	Répartition des points de fonctionnement sur l'état x_{13} pour le patient n°1.	72
3.11	Diagrammes de Bode pour la famille de modèle de la cohorte adulte.	73
3.12	Réponse fréquentielle des incertitudes modélisation pour $H_{sc}(s)$	75
3.13	Représentation LFT de (3.47).	75
3.14	Valeurs singulières de $H_{sc}^{(k,i)}(j\omega)$	76
3.15	Schéma associé à $y = [S(k_{rsc}) - S(k_{rsc0})] u$	77

4.1	Boucle fermée considérée pour le calcul du correcteur PID robuste.	81
4.2	Diagramme de Black-Nichols de la boucle ouverte $H_{sc}^{(k,i)}(s)K(s)$ pour la famille de modèles.	83
4.3	Schéma d'analyse de la robustesse.	84
4.4	Réponses fréquentielles de $S(j\omega, \Delta_{sc})$ et $R(j\omega, \Delta_{sc})$ pour la μ -analyse du correcteur PID robuste.	86
4.5	Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°1	89
4.6	Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°1	90
4.7	Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°2	92
4.8	Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°2	93
4.9	Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°3	95
4.10	Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°3	96
5.1	Schéma de la boucle fermée pour la régulation par correcteur H_∞	101
5.2	Représentation LFT de l'approche sensibilité mixte avec incertitudes de modélisation.	103
5.3	Application du théorème du petit gain au schéma du problème H_∞ standard.	104
5.4	Réponse fréquentielle du correcteur $H_\infty K(s)$	104
5.5	Réponses fréquentielles de $S(j\omega, \Delta_{sc})$ et $R(j\omega, \Delta_{sc})$ pour la μ -analyse du correcteur H_∞	106
5.6	Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°1	108
5.7	Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°1	109
5.8	Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°2.	111
5.9	Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°2.	111
5.10	Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°3.	113
5.11	Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°3.	113
5.12	Comparaison des performances des correcteur PID et H_∞	115
6.13	Boucle fermée du T1DMS.	123
6.14	Évolution de la glycémie du patient adulte n°1 pour une thérapie simple basal/bolus.	125

Liste des tableaux

1.1	Évolution de la précision des capteurs CGM au fil des années (données issues de [26]).	9
1.2	Indicateurs de performances pour la régulation glycémique en boucle fermée [11].	11
1.3	Indicateurs basés sur le BGI et recommandations pour la boucle fermée [67]	12
1.4	Constantes et paramètres pour le correcteur PID de Medtronic [95].	22
1.5	Résultats de la campagne d’essais avec le correcteur PID de Metronic [95].	22
1.6	Résultats du PID ² rapportés dans [1].	24
1.7	Résultats de simulation du MPC de [53]	28
1.8	Paramètres de la loi de commande issue de [50].	30
1.9	Comparaison et synthèse des lois de commande appliquées au pancréas artificiel.	33
1.10	Comparaison et synthèse de quatre modèles appliqués au pancréas artificiel.	34
3.1	Description et unités des états du modèle	59
3.2	Paramètres et unité du modèle.	64
3.3	Maximum des erreurs relatives du modèle réduit, par état et cohorte de patients sur un unique scénario.	70
4.1	Paramètres pour la synthèse du correcteur PID robuste.	83
4.2	Paramètres de la campagne de simulation avec le correcteur PID robuste.	87
4.3	Résultats de simulations pour le scénario n°1.	88
4.4	Résultats de simulations pour le scénario n°2.	91
4.5	Résultats de simulations pour le scénario n°3.	94
4.6	Tableau récapitulatif des performances des scénarios proposés et comparaison avec le correcteur PID individualisé de Metronic [105].	98
5.1	Paramètres de la campagne de simulation avec le correcteur H_∞	107
5.2	Résultats de simulations pour le scénario n°1.	107
5.3	Résultats de simulations pour le scénario n°2.	110
5.4	Résultats de simulations pour le scénario n°3.	112
5.5	Tableau récapitulatif des performances des correcteurs PID et H_∞	114
6.6	Description et valeurs des paramètres du modèle modifié de Bergman [48].	120
6.7	Description et valeurs des paramètres du modèle d’Hovorka [59].	121
6.8	Valeur des paramètres du modèle de Sorensen [68].	122

Introduction générale

La fédération internationale du diabète rapporte qu'en 2019, 1 adulte sur 11 est actuellement diabétique. Cela représente environ 463 millions de personnes dans le monde entier et ce chiffre est estimé à 700 millions en 2045 [43]. Si aujourd'hui plusieurs types de traitement existent, le diabète reste une maladie aux conséquences parfois graves et relativement difficile à prendre en charge à cause des spécificités du traitement. Les personnes affectées doivent surveiller leur taux de glucose dans le plasma sanguin (glycémie) plusieurs fois par jour et l'ajuster, si besoin, au moyen d'injections d'insuline pluriquotidiennes.

Le développement des technologies des dernières décennies a permis d'améliorer la prise en charge et le traitement des personnes diabétiques, notamment avec l'émergence du pancréas artificiel qui représente un ensemble de technologies permettant de faciliter et d'automatiser le traitement du diabète [29]. Parmi les divers éléments qui le composent, on retrouve un capteur pour mesurer la glycémie, une pompe à insuline et un algorithme de contrôle, faisant le lien entre le capteur et la pompe. Le rôle de l'algorithme étant de calculer la dose correcte d'insuline à injecter en fonction des données du capteur de glycémie.

Cette thèse s'inscrit dans le développement de solutions pour le traitement des patients diabétiques de type 1, dont les cellules β sont détruites par l'organisme, à l'aide d'un pancréas artificiel. Les contributions proposées sont restreintes au développement d'algorithmes de régulation de la glycémie. Ces algorithmes, ou correcteurs dans le domaine scientifique relevant de l'automatique, permettent de calculer la dose d'insuline à injecter au patient, en fonction d'une mesure de la glycémie sous-cutanée. L'objectif est d'utiliser les outils de l'automatique moderne, notamment de la commande robuste, pour développer des régulateurs plus performants en termes de régulation de glycémie. L'objectif étant d'améliorer et de simplifier la prise en charge du diabète par les patients et les professionnels de santé.

En effet, la commande robuste a pour but de synthétiser un correcteur en prenant en compte les variabilités physiologiques inhérentes de différentes cohortes de patients (enfants, adolescents, adultes). L'intérêt de la synthèse d'une loi de commande unique pour assurer un niveau de performance donnée sur la glycémie sanguine pour chacune de ces cohortes de patients contribuerait à faciliter la prise en charge par les professionnels de santé.

La thèse s'organise en 3 axes principaux. Le premier axe définit le contexte et l'environnement de la thèse et est décrit dans les chapitres 1 et 2. Dans ce premier chapitre, les éléments constituant la maladie du diabète, et plus spécifiquement le diabète de type 1 seront présentés. Les conséquences sur l'organisme des patients affectés ainsi que les différents traitements seront abordés, avant d'introduire le concept de pancréas artificiel. Puis, les différentes lois de commande développées dans la littérature seront listées avant de spécifier plus spécifiquement le contexte, les enjeux et les contributions de cette thèse. Afin de faciliter la compréhension du lecteur, le chapitre 2 rappelle l'ensemble des no-

tions essentielles de la théorie permettant la synthèse d'une loi de commande H_∞ dans le traitement du diabète, qui sera investiguée au cours de cette thèse. Dans un premier temps, le problème H_∞ standard est abordé avant de présenter l'approche sensibilité mixte. Deux méthodes de résolution, par équations de Riccati et par LMI sont ensuite données. Enfin, la modélisation des incertitudes via le formalisme LFT est détaillée avant de finir par la présentation de l'analyse de la stabilité et des performances robustes.

Le deuxième axe se compose du chapitre 3 qui aborde la modélisation d'une cohorte de patients diabétiques. L'objectif est de déterminer un modèle incertain intégrant la variabilité physiologique inhérente des différentes cohortes de patients (enfants, adolescents et adultes). Pour ce faire, notre réflexion s'initie à partir d'un modèle non linéaire proposé dans la littérature [66] qui a été validé pour la FDA (*Food Drug Administration*) comme étant un modèle suffisamment précis pour être utilisé dans le cadre de tests pré-cliniques. Des jeux de paramètres différents permettent de modéliser différents patients diabétiques dans le cadre de scénarios pré-définis (nombre et taille des repas, type de capteurs de glycémie, type de pompes à insuline etc.) Le simulateur UVA/Padova [33] intègre les modèles de ces différents patients. Il sera utilisé comme simulateur de modèle de référence tout au long de la thèse. La contribution de ce chapitre consiste à construire une famille de modèles linéaires décrivant au mieux la variabilité physiologique par type de cohortes étudiées et de la valider en simulation. Pour cela, la famille de modèles obtenue sera décrite dans le cadre du formalisme LFT (Linear Fractional Transform).

Enfin, le troisième axe propose plusieurs contributions de thèse sur la synthèse de différents types de lois de commande et sur leur comparaison en termes de performance obtenue, au sein de deux chapitres 4 et 5. Ces deux chapitres possèdent la même structure et présentent respectivement un correcteur PID robuste et un correcteur H_∞ . La structure de chaque chapitre se décompose en la description de la synthèse du correcteur considéré, à partir de la famille de modèles construite au chapitre 3. Puis, une post-analyse de synthèse de correcteur est réalisée afin de vérifier si les performances attendues, en termes de cahier des charges, sont atteintes en boucle fermée. Enfin, les deux correcteurs sont implantés dans le simulateur haute fidélité d'UVA/Padova [33] avant d'être simulés sur divers scénarios pour un type de cohorte de patients donné. Les résultats sont ensuite présentés et leur analyse de performance repose sur une distribution de temps maximum de différents taux de glycémie atteints au cours du temps, appelés "temps dans les cibles" [11]. L'objectif de la synthèse de ces deux lois de commande spécifiques est de montrer qu'il est possible de simplifier la prise en charge des patients par les cliniciens, en utilisant des correcteurs robustes, qui ne nécessitent pas de réglage individuels de la part du patient ou de son diabétologue.

Chapitre 1

Le diabète de type 1, spécificités, traitements et solutions actuelles

Sommaire

1.1	Introduction à la maladie du diabète	4
1.2	Le pancréas artificiel	6
1.2.1	Capteurs CGM	7
1.2.2	Actionneurs	9
1.2.3	Algorithmes	10
1.3	Formulation du problème de régulation avec pancréas artificiel	13
1.3.1	Architecture de régulation	13
1.3.2	Signal de bolus	14
1.3.3	Modèles du patient diabétique	15
1.3.4	État de l’art des différents correcteurs pour réguler la glycémie	20
1.4	Positionnement et objectifs de la thèse	32
1.4.1	Limitations et contexte	32
1.4.2	Objectifs et contributions de la thèse	35

Ce premier chapitre présente dans un premier temps la maladie du diabète, ses conséquences sur l’organisme du patient et les différents types de traitement aujourd’hui disponibles. La deuxième section introduit le pancréas artificiel, qui est la principale solution proposée aujourd’hui pour la gestion de la régulation embarquée de la glycémie d’un patient diabétique. Les principaux éléments qui le composent y sont présentés. Ensuite, une section est consacrée à l’introduction des différents types de lois de commande implémentés actuellement. Enfin, la dernière partie aborde le contexte, le positionnement et les contributions de la thèse.

1.1 Introduction à la maladie du diabète

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune qui affecte les cellules présentes dans les îlots de Langerhans (figure 1.1). Ces îlots sont des amas de cellules endocrines (qui produisent des hormones) situées dans le pancréas. Ils se composent de cellules β en charge de la sécrétion d'insuline et de cellules α en charge de la sécrétion de glucagon. L'insuline est une hormone qui permet de contrôler la glycémie sanguine (taux de glucose dans le sang), en faisant pénétrer le glucose sanguin au sein des cellules pour y être absorbé et ainsi faire diminuer la glycémie. À l'inverse, les cellules α sécrètent du glucagon qui libèrent le glucose présent dans les cellules et ainsi fait monter la glycémie. L'équilibre dans la sécrétion de l'insuline et du glucagon permet au pancréas de réguler le taux de glucose dans le sang et assurer un équilibre permanent de la glycémie durant la journée et la nuit.

D'autres organes comme le foie, les reins ou le tissu adipeux rentrent aussi en jeu dans les mécanismes de régulation de la glycémie. Sous l'action de l'insuline, le foie va permettre de stocker le glucose sous forme de glycogène dans les cellules hépatiques. Si le foie est saturé, il transforme alors le glucose en lipides qui sont stockés au niveau des cellules hépatiques et adipeuses. Cela constitue des réserves de glucose pouvant être alors libérées si besoin dans l'organisme, sous l'action du glucagon. Le rein permet la production de glucose via néoglucogenèse, un procédé de synthèse du glucose. Il permet aussi de filtrer le glucose dans le sang et d'en réabsorber une partie jusqu'à un certain seuil, l'excédent de glucose étant alors éliminé dans l'urine.

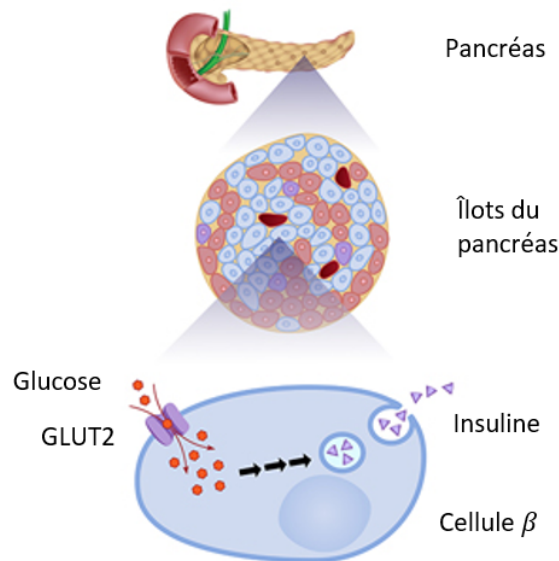


FIGURE 1.1 : Cellules β du pancréas. Le glucose est absorbé dans la cellule via les protéines GLUT2, ce qui va entraîner une réaction en chaîne conduisant à la libération d'insuline [65].

Dans le cadre du DT1, les cellules β des patients affectés sont détruites par l'organisme, résultant en une impossibilité pour le pancréas de produire suffisamment d'insuline et ainsi correctement contrôler la glycémie. En cas d'impossibilité de régulation de la glycémie, si cette dernière demeure trop élevée dans le temps (hyperglycémie) et n'est pas dépistée, alors le diabète peut entraîner des maladies au niveau du coeur, des reins, des yeux, des vaisseaux sanguins et du système nerveux. Dans le cas où une glycémie

atteint un niveau trop bas (hypoglycémie), cela risque d'endommager le cerveau, voire se révéler fatal si l'hypoglycémie est prolongée ou trop sévère. La glycémie est majoritairement affectée par l'apport de glucides provenant des repas et le rôle des cellules β du pancréas revient essentiellement à maintenir une glycémie stable en gérant cet afflux soudain qui fait augmenter la glycémie. Cet exercice de régulation, effectué en temps normal par le pancréas des personnes non-diabétiques, est complexe et peut être affecté par différents facteurs externes, comme le stress ou l'activité physique, qui peuvent par exemple modifier la sensibilité des cellules à l'insuline.

Avant la découverte de l'insuline en 1922 [10], le diabète se traitait généralement avec un jeûne sévère mais se révélait toujours mortel au bout de quelques semaines ou mois (voir année dans de très rares cas). La première injection d'insuline sur un patient remonte à 1922 [113], ce qui marque le début d'un traitement fiable et efficace du diabète. Ce traitement consiste aujourd'hui donc en de multiples injections quotidiennes d'insuline couplées avec une observation quasi-constante de la glycémie.

Les injections se font souvent sur un schéma basal/bolus. Le basal correspond à l'injection d'une insuline à diffusion lente qui va agir sur toute la journée dans le but de maintenir une glycémie constante. Cette injection s'accompagne d'insuline "bolus", une insuline à diffusion rapide, au moment des repas, afin de compenser l'ingestion de glucides et le pic de glycémie en résultant. Ces injections peuvent se faire au moyen de stylo ou de pompes à insuline, voir figure 1.2.

L'avantage de la pompe à insuline est qu'elle permet d'assurer un débit d'insuline constant sur la journée (débit basal) accompagné d'injections ponctuelles au moment des repas. Elle permet aux patients une charge mentale moins élevée, en réduisant le stress et la difficulté d'administration de l'insuline par rapport à un style à insuline classique. La pompe permet généralement d'améliorer grandement le confort et la qualité de vie du patient. Ce dernier n'a pas à réaliser plusieurs injections lui-même, elles sont effectuées par la pompe au moyen d'une interface compacte sur la pompe ou sur le téléphone du patient.

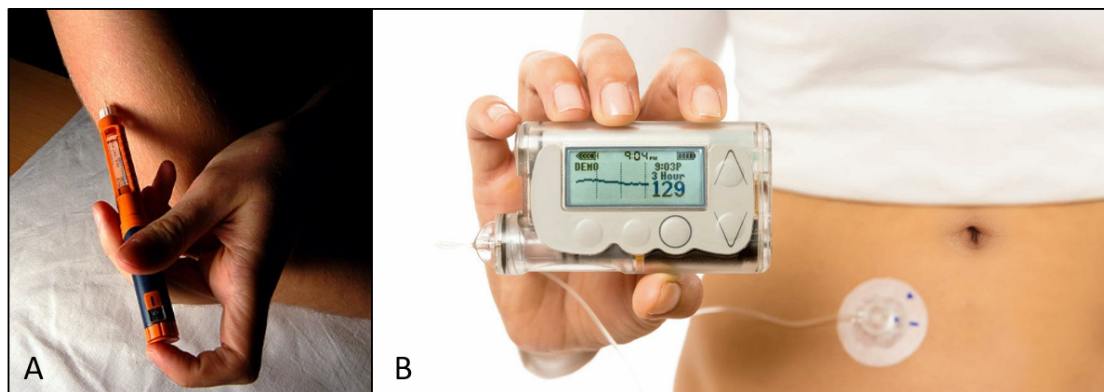


FIGURE 1.2 : **A** : Stylo à insuline. **B** : Pompe à insuline.

Concernant la mesure de la glycémie, deux options sont aujourd'hui possibles et largement répandues. La première consiste en une mesure de la glycémie capillaire : le patient se pique le bout du doigt avec une lancette avant de déposer une goutte de sang sur un lecteur de glycémie (figure 1.3, A) qui renverra la valeur de la glycémie du patient.

La seconde option consiste à utiliser un capteur de glucose continu (CGM pour *Glucose Continuous Measurement*) voir figure 1.3, B qui est un petit appareil fixé sur la peau et qui mesure automatiquement et régulièrement la concentration en glucose dans

le liquide interstitiel. Les CGM permettent un plus grand confort et une meilleure autonomie au patient mais présentent tout de même quelques désavantages. Le principal provenant du retard de diffusion entre le sang et le liquide interstitiel, ce qui signifie que le résultat des mesures va différer, avec un retard, de la mesure de glycémie capillaire. Ce décalage varie en fonction des patients mais est généralement de l'ordre de la dizaine de minutes [101].

Le deuxième désavantage est que certains de ces systèmes ont besoin d'étalonnages ponctuels afin d'être suffisamment précis pour être utiles. C'est pourquoi les CGM sont généralement autorisés sur les adultes qui ont montré une bonne capacité à gérer eux même leur glycémie et plusieurs études [71, 109] rapportent que l'utilisation de CGM dans le cadre d'une thérapie permet de réduire les complications à long terme du diabète.



FIGURE 1.3 : **A** : Lecteur de glycémie. **B** : Capteur continu de glycémie (CGM).

1.2 Le pancréas artificiel

Le développement des CGM et des pompes à insuline permettent de voir l'émergence du Pancréas Artificiel (PA) dans les années 60 [62]. Le PA est un dispositif technologique en boucle fermée qui vise à contrôler la glycémie d'un patient de façon quasi-autonome pour améliorer son confort de vie et diminuer son anxiété dans la gestion de cette maladie. L'objectif est de rendre la régulation de la glycémie la plus autonome possible, c'est-à-dire en automatisant la mesure de glycémie (via un CGM), l'injection de la dose d'insuline (via une pompe à insuline) et le calcul de la dose via un algorithme. Il se compose donc d'un ensemble d'éléments mis en boucle fermée qui permet d'injecter l'insuline nécessaire à la situation physiologique du patient.

Le PA permet alors l'introduction de la boucle fermée dans les thérapies de traitement du diabète, en rajoutant un algorithme de contrôle, faisant le lien entre le capteur et la pompe à insuline. Le terme pancréas artificiel est utilisé pour désigner un ensemble d'éléments technologiques minimums embarqués, nécessaires à la régulation en boucle fermée des patients diabétiques de type 1 :

- un capteur continu de glycémie (un CGM dans la plupart des cas),
- un contrôleur embarquant une loi de commande fournissant le taux d'insuline à injecter,
- une pompe à insuline, chargée de délivrer l'insuline calculée par le contrôleur.

En 2016, un premier système intégrant ces trois composants apparaît et reçoit l'autorisation de mise sur le marché américain par la *Food and Drug Administration* (FDA) [19]. Il s'agit du système Minimed 670 de Medtronic [78]. Il contient un CGM *Guardian 3*, une pompe à insuline *Minimed 670G* et un algorithme PID (Proportionnel Intégral Dérivée). Le système est capable d'ajuster le débit basal toutes les 5 minutes afin de

maintenir la glycémie constante durant la journée et la nuit. L'autonomie est cependant limitée par le fait qu'il est nécessaire d'annoncer les repas (ainsi que leur quantité de glucose équivalent ingérée) au système et d'étalonner le CGM toutes les 12 h avec une mesure de glycémie capillaire. L'étalonnage permet l'estimation d'un modèle mathématique qui convertit le courant électrique renvoyé par l'électrode du capteur en une mesure de glycémie [4]. Parmi les éléments additionnels qui constituent un PA, on peut retrouver différents algorithmes, qui seront détaillés et listés à la section 1.2.3.

Le pancréas artificiel étant en constant développement, la JDRF (*Juvenile Diabetes Research Foundation*) a établi une classification du niveau d'automatisation du pancréas artificiel, représenté sur la figure 1.4. Cette classification se décompose en 3 générations.

La première génération se compose de pancréas artificiels possédant un faible niveau d'automatisation : l'injection d'insuline s'interrompt lorsqu'un risque d'hypoglycémie est détecté.

La seconde génération, qui comprend l'étape n°4 qui correspondant aux dispositifs médicaux actuellement sur le marché, se compose de boucles fermées hybrides. Pour l'étape n°4, la boucle fermée comporte une régulation de la glycémie automatique avec une pompe à insuline. En revanche, l'injection du bolus au moment du repas reste manuelle et requiert une action de l'utilisateur, d'où le terme "hybride" indiquant que l'utilisateur reste impliqué au même titre que l'algorithme dans la régulation. L'étape n°5 vient supprimer le besoin d'intervention de l'utilisateur au niveau du bolus en venant automatiser ce dernier.

Enfin, le pancréas artificiel de l'étape n°6 comporte une pompe à glucagon en plus de la pompe à insuline, permettant alors à l'algorithme en boucle fermée de faire remonter la glycémie, offrant ainsi un degré d'action supplémentaire.

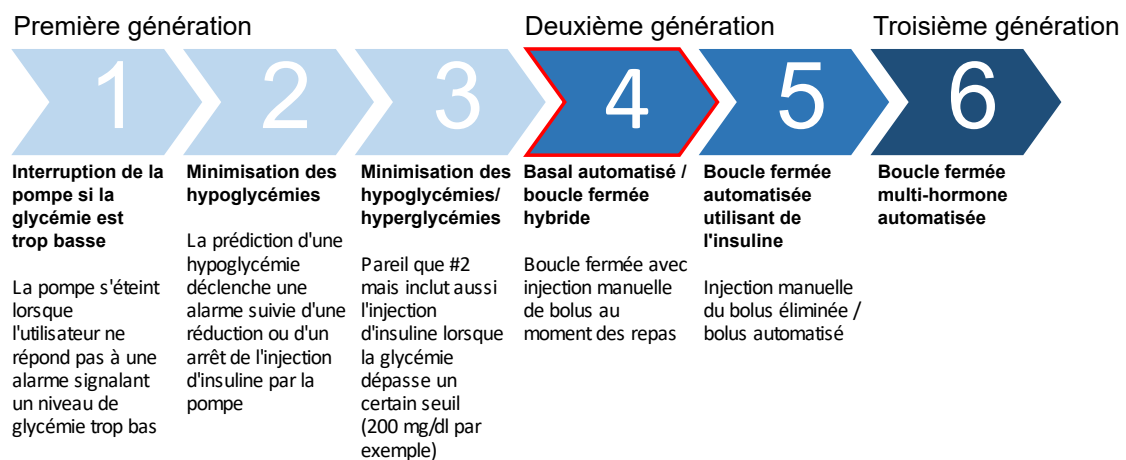


FIGURE 1.4 : Les 6 étapes du développement du pancréas artificiel [110].

1.2.1 Capteurs CGM

L'élément principal d'un capteur CGM est une petite électrode injectée sous la peau et dont le support est maintenu en place avec un adhésif sur la peau du patient. L'électrode et son support pourront ensuite renvoyer via une technologie bluetooth ou NFC (Near Field Communication) la mesure de glycémie à intervalle régulier.

Il est important de noter que l'électrode mesure le taux de glucose dans le liquide interstitiel et non pas directement dans le sang. La glycémie dans le liquide interstitiel présente un retard de quelques minutes par rapport à la glycémie sanguine, qui varie selon la physiologie du patient et la technologie employée [63, 101]. Le premier CGM approuvé par la FDA et commercialisé est le *Minimed Guardian RT* [17] qui permettait

mesurer la glycémie sous-cutanée pendant 3 jours (avant de devoir changer l'électrode du CGM) avec une mesure toutes les 5 minutes.

Dans le cadre de la régulation de la glycémie, la précision du capteur CGM est essentielle. Par exemple, une erreur de mesure qui viendrait surestimer la glycémie conduirait alors à l'injection d'un surplus d'insuline de la part de la pompe à insuline, ce qui pourrait entraîner une hypoglycémie. L'indicateur utilisé pour mesurer la précision et les performances d'un CGM est le *Mean Absolute Relative Difference* (MARD) [93].

$$MARD = \frac{1}{N_{\text{ref}}} \sum_{n=1}^{N_{\text{ref}}} \frac{|G_{\text{CGM}}(t_n) - G_{\text{ref}}(t_n)|}{G_{\text{ref}}(t_n)} \cdot 100\%, \quad (1.1)$$

où N_{ref} représente le nombre total d'échantillons mesurés, t_n désigne le n -ième échantillon, G_{ref} est la mesure de glycémie de référence et G_{CGM} est la mesure de glycémie du capteur CGM. Cet indicateur est obtenu lors d'essais cliniques puisqu'il nécessite d'avoir accès à la glycémie, sanguine afin de pouvoir mesurer la différence relative entre la mesure du capteur et la glycémie sanguine qui sert de référence. Il s'agit d'un indicateur simple (sous la forme d'un pourcentage) et universel qui permet de facilement comparer la précision de différents capteurs, vis à vis de la glycémie sanguine. Au fil des années, de nouvelles générations de capteurs CGM ont vu le jour, voir tableau 1.1, ce qui permet d'arriver à des capteurs CGM ayant le même MARD que des lecteurs de glycémie sanguine (qui sont généralement évalués entre 5 % et 10 %).

Les CGM présentent donc plusieurs avantages : mesures en continu, interfaces électroniques, configuration d'alarmes d'hypoglycémie ou encore mesures moins pénibles que les lecteurs de glycémies sanguines. En revanche, quelques inconvénients subsistent : le retard de la mesure observée par rapport à la glycémie sanguine, l'inconfort que peut entraîner le CGM porté 24 h sur 24 h et le besoin d'étalonner le CGM une à deux fois par jour. Ce besoin est nécessaire à cause de la nature même du CGM ce dernier s'appuyant sur la mesure du courant électrique d'une réaction électrochimique dans les tissus sous-cutanés [3, 77]. Concernant le besoin de calibration, il commence cependant à apparaître des CGM qui ne requièrent pas d'étalonnage de la part du patient, c'est le cas du *Freestyle Libre* ou du *Dexcom G6* par exemple, sorti en 2018.

Référence CGM	MARD	Année	Calibrations	Durée de vie du capteur
Medtronic Enlite	13.6 %	2011	toutes les 12 h	6 jours
Freestyle Navigator II	14.5 %	2011	2, 10 24 et 72 h après insertion	5 jours
G4 Platinum	13 %	2012	toutes les 12 h	7 jours
G4 Platinum avec algorithme 505	9 %	2014	toutes les 12 h	7 jours
Freestyle Libre	11.4	2016	/	14 jours
Medtronic Guardian 3	9.1 %	2016	toutes les 12 h	7 jours
Dexcom G6	10 %	2018	/	10 jours

TABLE 1.1 : Évolution de la précision des capteurs CGM au fil des années (données issues de [26]).

1.2.2 Actionneurs

Une pompe à insuline se compose d'un boîtier, d'un réservoir à insuline et d'un dispositif d'injection sous-cutané, comme un cathéter par exemple. Il s'agit d'une alternative aux stylos ou seringues à insuline et permet un traitement basal/bolus. Le basal est l'injection en continu d'insuline, afin de maintenir un taux de glycémie constant sur 24h. Ce taux de glycémie est propre à chaque patient et la pompe peut être réglée sur ce taux. Les bolus, qui sont des injections d'insuline au moment des repas, sont calculés principalement en fonction de la quantité de glucides ingérée pendant le repas.

La première pompe à insuline est créée en 1960 par Arnold Kadish et contient une large pompe à insuline, couplée avec un système de mesure de glucose et un mécanisme on/off pour activer/désactiver la pompe suivant la valeur renvoyée par la mesure de glycémie.

En 1974 est développé le *Biostator*, qui est la première pompe à insuline contrôlée par ordinateur, qui contient une pompe, un système de mesure et un ordinateur pour calculer les doses à injecter. Par la suite, les pompes deviennent plus petites et atteignent des tailles raisonnables afin d'être commercialisées, voir figure 1.5. Aujourd'hui elles permettent d'intégrer de multiples fonctionnalités, telles que l'ajustement du basal, le calcul automatique du bolus suivant l'estimation de la quantité de glucose équivalent ingérée par le patient ou encore une estimation de la quantité d'insuline encore active dans le corps. Aujourd'hui, par exemple, la pompe Paradigm 522/722 de Medtronic (figure 1.5, D) est capable d'injecter de l'insuline toutes les 10 min, possède un incrément de 0.05 u sur le basal, a une durée de vie (batterie) de 3 semaines et calcule le bolus à partir de l'estimation de la quantité de glucose ingérée équivalent, renseigné sur l'interface [6].

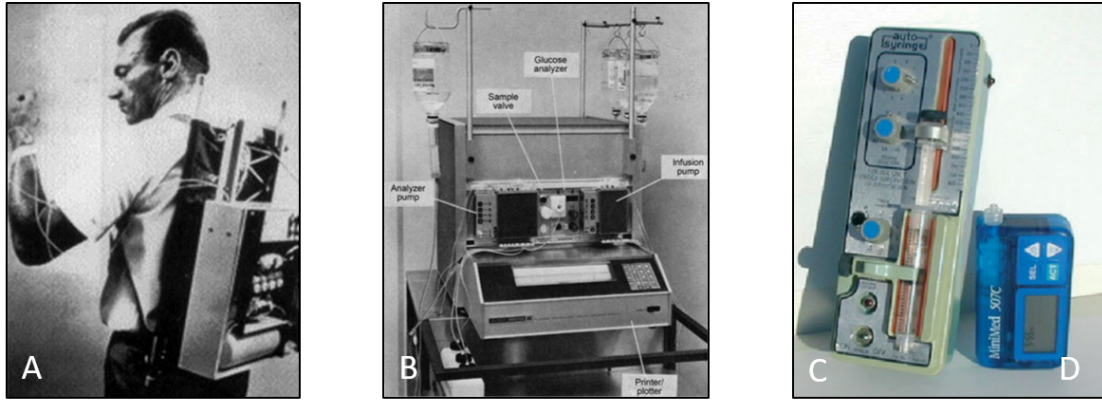


FIGURE 1.5 : **A** : La première pompe à insuline de Kadish en 1960 [6]. **B** : Biostator (1974) [6]. **C** : La *Big Blue Brick* (1978), une des premières pompes commercialisées [6]. **D** : Minimed Paradigm 522/722 (2006).

Les pompes à insuline permettent donc de rendre les injections d’insuline moins pénibles, automatisent le basal et facilitent l’injection du bolus au moment des repas. Quelques inconvénients sont aussi à noter, comme le fait de devoir porter une pompe en permanence, ce qui peut ne pas être toujours adapté à l’activité physique du patient ou encore l’inconfort et les possibles irritations dues au cathéter.

Il existe aussi un type de pompe alternatif, appelés dispositifs bi-hormonaux. Ces pompes font usage du glucagon en plus de l’insuline afin d’améliorer le contrôle de la glycémie. En effet de cette manière, la loi de commande peut agir de manière hyperglycémiant (injection de glucagon) et hypoglycémiant (injection d’insuline), ce qui permet par exemple d’avoir un contrôle plus “agressif” au moment des repas et pouvoir éviter le phénomène d’hypoglycémie post-prandial (qui peut être du à un surdosage d’insuline au moment du repas). Une étude [41] rapporte que l’utilisation d’un dispositif bi-hormonal apporte de meilleures performances par rapport à une thérapie basée sur l’insuline seule.

En revanche, le glucagon est une hormone moins stable en solution à température ambiante ce qui implique des pompes plus encombrantes et nécessite par exemple de changer la cartouche de glucagon au quotidien. Malgré cet inconvénient, il est possible d’utiliser le glucagon en boucle fermée [117], sous condition de disposer du glucagon sous forme suffisamment stable [116].

1.2.3 Algorithmes

Le schéma basal/bolus, expliqué précédemment, s’intègre dans un PA au niveau de l’algorithme de contrôle suivant le schéma de la figure 1.6. Le bolus est calculé par le patient ou par la pompe et sera déclenché au moment de l’annonce du repas. Il peut être injecté via la pompe ou alors directement dans l’espace sous-cutané (au moyen d’un stylo injecteur par exemple), selon le modèle de la pompe ou les préférences du patient. Le basal d’insuline correspond à une quantité d’insuline injectée en continu et dont la valeur est calculée par l’algorithme de contrôle, en fonction de la lecture du niveau de glycémie via un CGM. L’insuline injectée à tout moment correspond à la somme du basal et du bolus.

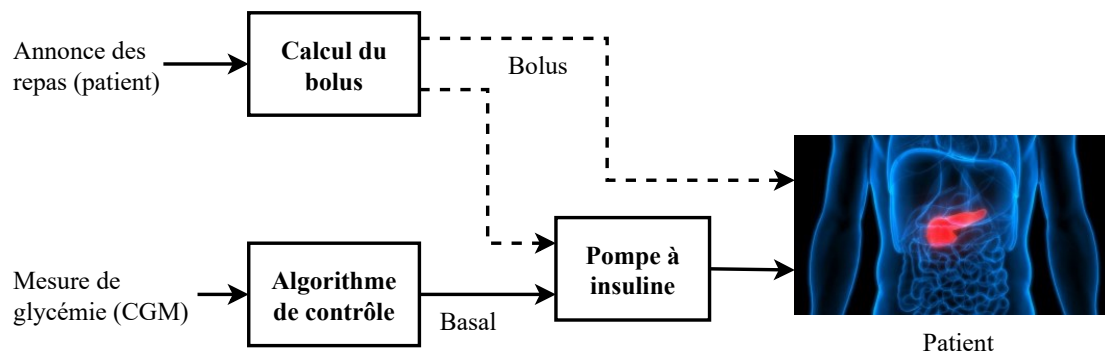


FIGURE 1.6 : Schéma basal/bolus.

Un des éléments clés du pancréas artificiel est le dispositif de régulation de la glycémie en boucle fermée. L'objectif pour cet algorithme est de maintenir la glycémie du patient dans la zone dite de normoglycémie, comprise entre 70 mg/dl et 180 mg/dl afin d'éviter les hypoglycémies (glycémie inférieure à 70 mg/dl) et réduire le temps passé en hyperglycémie (glycémie supérieure à 180 mg/dl).

Concernant l'évaluation des performances d'une boucle fermée dans le cadre PA, outre les critères classiques de l'automatique sur la précision, la rapidité ou l'amortissement, plusieurs outils d'évaluation cliniques ont été développés dans le but de disposer d'indicateurs universels, facilement comparables et plus accessibles aux professionnels de santé et aux patients. Deux ensembles d'indicateurs seront utilisés dans le cadre de ce travail et sont détaillés ci-après.

Le premier ensemble d'indicateurs est établi dans [11] et se compose des différentes durées de la glycémie du patient dans les cinq cibles de référence (voir tableau 1.2). Par exemple, un *TIR* de 80 % signifie que la glycémie du patient se situe entre 70 et 180 mg/dl durant 80 % de la journée.

Indicateur	Signification	Recommandation
TAR_{250}	$G > 250$ (mg/dl)	$< 5\%$
TAR_{180}	$G > 180$ (mg/dl)	$< 25\%$
<i>TIR</i>	$70 \leq G \leq 180$ (mg/dl)	$> 70\%$
TBR_{70}	$G < 70$ (mg/dl)	$< 4\%$
TBR_{54}	$G < 54$ (mg/dl)	$< 1\%$

TABLE 1.2 : Indicateurs de performances pour la régulation glycémique en boucle fermée [11].

TAR : *Time Above Range*, *TIR* : *Time In Range*, *TBR* : *Time Below Range*.

On note que de par la manière dont les différentes zones du tableau 1.2 sont énoncées, la zone TAR_{250} est incluse dans la zone TAR_{180} et la zone TBR_{54} est incluse dans la zone TBR_{70} . Cela signifie que par exemple, un TAR_{180} de 30 % n'est pas nécessairement un mauvais résultat si le TAR_{250} est nul, puisqu'il est préférable que le patient passe 5 % supplémentaire de son temps dans la zone 180 – 250 mg/dl plutôt que dans la zone au-dessus de 250 mg/dl.

Le second indicateur est le BGI (*Blood Glucose Index*) qui permet de prendre en compte la non symétrie des zones d'hypoglycémie et hyperglycémie [67]. Plus la valeur du BGI est grand, plus le risque du patient est élevé. Il est calculé en fonction de la mesure de glycémie $G(n)$ (mg/dl) du patient (où n représente le temps de manière discrète) :

$$BGI(G(n)) = 10 \times [f(G(n))]^2 \quad (1.2)$$

avec

$$f(G(n)) = 1.509 (\ln(G(n))^{1.084} - 5.381) \quad (1.3)$$

Ainsi par exemple, un écart de 30 mg/dl par rapport à une référence fictive de 110 mg/dl produit un $BGI(80) = 4.01$ et $BGI(140) = 1.67$. On observe bien ici l'asymétrie du risque en hypoglycémie et hyperglycémie, due au fait que la zone d'hypoglycémie est beaucoup plus réduite que celle d'hyperglycémie. Le risque étant minimal, $BGI(G(n)) = 0$, lorsque $G(n) = 116$ mg/dl.

IL est aussi possible de calculer les indicateurs $LBGI(G(n))$ (*Low BGI*) et $HBGI(G(n))$ (*High BGI*) qui sont les moyennes des valeurs du BGI calculées lorsque $G < 116$ ($LBGI$) et $G > 116$ ($HBGI$). Les relations pour calculer le $LBGI$ et le $HBGI$ sont données ci-dessous :

$$LBGI = \frac{1}{k} \sum_{n=1}^k fl(G(n)) \quad (1.4)$$

$$HBGI = \frac{1}{k} \sum_{n=1}^k fh(G(n)) \quad (1.5)$$

$$(1.6)$$

avec

$$fl(G) = BGI(G(n)) \text{ si } f(G(n)) < 0 \quad (1.7)$$

$$fh(G) = BGI(G(n)) \text{ si } f(G(n)) > 0 \quad (1.8)$$

Ces deux indicateurs sont un moyen d'estimer les risques dans les zones d'hypoglycémie et d'hyperglycémie du patient. La documentation du T1DMS (voir annexe 6.7) propose différentes valeurs pour classer le $LBGI$ et $HBGI$, rappelées dans le tableau 1.3.

Indicateur	Risque	Valeurs
LBGI	Minimal	$LBGI < 1.1$
	Faible	$1.1 < LBGI < 2.5$
	Modéré	$2.5 < LBGI < 5$
	Grand	$5 < LBGI$
HBGI	Minimal	$HBGI < 5$
	Faible	$5 < HBGI < 10$
	Modéré	$10 < HBGI < 15$
	Grand	$15 < HBGI$

TABLE 1.3 : Indicateurs basés sur le BGI et recommandations pour la boucle fermée [67]

Une chose importante à noter pour ce problème de contrôle est la nature particulière de la commande qui est strictement positive : la pompe peut uniquement injecter de l'insuline pour faire baisser la glycémie mais ne peut pas agir dans l'autre sens et tenter de faire remonter la glycémie avec une injection d'insuline "négative", ce qui reviendrait à injecter du glucagon afin de libérer le glucose présent dans les cellules pour faire remonter la glycémie.

L'algorithme central présent dans un PA est donc la loi de commande (ou contrôleur), qui sera détaillée dans la section 1.3. À cet algorithme de contrôle, il est possible d'ajouter d'autres éléments, par exemple :

- l'*insulin feedback* (IFB) qui permet de tenir compte de l'insuline déjà injectée, grâce à un modèle de la diffusion de l'insuline dans les zones sous-cutanées, plasmatiques et inertielles pour ainsi réduire les hyperglycémies dues à un surdosage d'insuline [95],
- des algorithmes de détection de pannes au niveau de la pompe ou du capteur [14],
- un algorithme de calcul de la taille du bolus d'insuline en fonction de l'estimation de la taille du repas, au moyen d'une interface sur la pompe ou un téléphone [6].
- la possibilité d'annoncer une activité physique à la pompe, ce qui augmentera ou diminuera l'apport de basal d'insuline en fonction du réglage des patients [45],
- un algorithme de prédiction des hypoglycémies nocturnes [23], qui interrompra la diffusion d'insuline de manière automatique lorsqu'une hypoglycémie est prédite,
- un algorithme de prédiction des hypoglycémies post-prandiales, qui est un phénomène commun d'hypoglycémie survenant à la suite d'un repas [103, 81].

Le premier algorithme de contrôle présent dans un pancréas artificiel remonte à 1960 avec Kadish [92] dont le système possédait un réservoir à insuline et un autre à glucagon. La pompe injectait alors du glucagon si la glycémie était inférieure à 50 mg/dl et de l'insuline si la glycémie était supérieure à 150 mg/dl. Ce premier dispositif était lourd et encombrant, à cause des limites techniques et de la présence du glucagon, beaucoup plus difficile à stabiliser et à stocker que l'insuline. Par la suite, le besoin d'adopter une approche mathématique basée sur les outils de l'automatique moderne devient alors évident.

1.3 Formulation du problème de régulation avec pancréas artificiel

L'objectif d'une loi de commande utilisée dans le cadre du pancréas artificiel est de réguler la glycémie tout au long de la journée, de rejeter les perturbations liées au repas et de manière générale, améliorer le traitement du diabète vis à vis du confort du patient. Dans le cadre de l'insulinothérapie, la mesure se fait donc naturellement en sous-cutanée via un CGM et l'injection d'insuline via une pompe à insuline.

1.3.1 Architecture de régulation

La structure générale d'une loi de commande pour le traitement du diabète est représentée sur la figure 1.7. Le bolus d'insuline, calculé et injecté au moment du repas joue le rôle de feedforward et représente une partie majeure de la régulation [55]. Sa présence améliore grandement la régulation de la glycémie en boucle fermée, puisque qu'il permet, si correctement dosé, de compenser l'afflux de glucose apporté par les repas. Le rôle du correcteur revient donc essentiellement à stabiliser la glycémie autour de la référence durant la journée. En pratique, les erreurs dans l'estimation du glucose équivalent ingéré pendant le repas ou l'absence de bolus injecté par le patient font que le correcteur doit

jouer une part plus active dans la régulation de la glycémie.

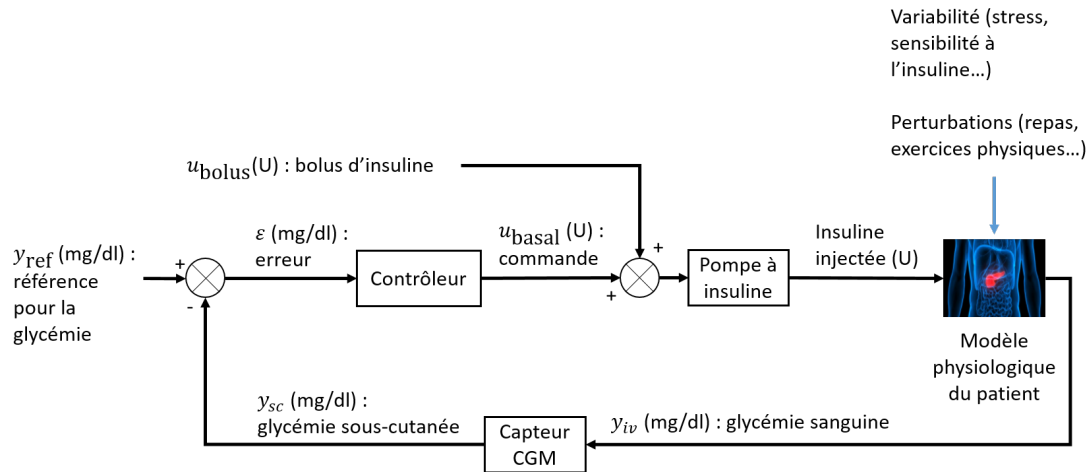


FIGURE 1.7 : Schéma bloc de régulation en boucle fermée de la glycémie chez l'humain.

L'objectif de la thèse est d'adresser le problème de régulation et se focalise uniquement sur la loi de commande qui permet de commander la pompe à insuline. Le but est de se servir des outils de l'automatique moderne afin de proposer de nouvelles solutions vis à vis du contrôle de la glycémie en boucle fermée. La principale solution proposée sera un correcteur H_∞ robuste aux variations physiologiques d'une cohorte de patients donnée. La plupart des solutions développées se basent aujourd'hui sur les commandes Proportionnelle Intégrale Dérivée (PID) ou Model Predictive Control (MPC) [110].

1.3.2 Signal de bolus

Concernant le choix du signal de feedforward u_{bolus} , c'est-à-dire le bolus d'insuline injecté (ou déclenché sur la pompe) par le patient juste avant de manger, plusieurs options sont possibles.

La première et la plus répandue consiste à faire calculer au patient la dose de bolus u_{bolus} (U) grâce à une relation mathématique simple entre la quantité de glucose ingérée et la sensibilité à l'insuline du patient. La formule suivante, issue de [80], donne un exemple de ce type de relation :

$$u_{\text{bolus}} = \frac{g_{\text{estim}}}{CR} + \frac{G_{\text{ref}} - G}{E}. \quad (1.9)$$

Dans le premier terme, g_{estim} (g) est l'estimation de la quantité de glucose équivalent ingéré dans le repas et CR (g/U) est le ratio grammes/insuline, propre à chaque patient et qui permet de compenser l'effet du repas. Dans le second terme, G_{ref} est la référence en glucose (mg/dl), G (mg/dl) est la mesure de la glycémie relevée par le patient au début du repas et E (mg/dl/U) est la sensibilité à l'insuline du patient, c'est-à-dire de quelle quantité sa glycémie diminuera pour une unité d'insuline injectée.

À noter qu'il est possible d'adapter le signal de bolus afin de prendre en compte l'insuline encore active dans le corps afin de ne pas délivrer un surplus d'insuline qui entraînera une hypoglycémie. Par exemple, la pompe *Medtronic 780* [80] propose la relation suivante :

$$u_{\text{bolus}} = \frac{g_{\text{estim}}}{CR} + \frac{G_{\text{ref}} - G}{E} - I_{\text{act}} \quad (1.10)$$

où I_{act} est la quantité d'insuline encore active dans le corps du patient, estimée par un algorithme embarqué dans la pompe (on parle alors d'*Insulin On Board* (IOB) dans la littérature). La notice de la pompe précise cependant que si le retrait de l'insuline active conduit à un nombre négatif pour la quantité de bolus, cette dernière est seulement calculée en fonction de g_{estim} et CR .

Cette première approche de calcul de la quantité de bolus fonctionnera d'autant mieux si le patient est correctement formé à l'estimation de la quantité de glucose dans ses repas. En revanche, la pratique montre que même parmi les patients adultes, les repas sont souvent sous-estimés d'environ 20% [21].

Une seconde approche qui permettrait de palier une possible erreur d'estimation de la part du patient et de faciliter son traitement en supprimant la nécessité de l'estimation des repas serait d'utiliser une valeur fixe, relativement faible, pour u_{bolus} . Cela permet d'obtenir une solution qui ne dépend pas du patient et permet même d'être automatisée si le patient porte une pompe à insuline. Ce bolus fixe peut par exemple être choisi d'être déclenché uniquement pour les repas normaux, par oppositions aux petites collations dont la valeur est faible en glucose, ces dernières étant facilement identifiables au premier coup d'oeil par le patient.

1.3.3 Modèles du patient diabétique

Il existe dans la littérature de nombreux modèles dynamiques destinés à la modélisation d'un patient diabétique de type 1. Dans cette section, 4 modèles sont présentés. Ces modèles diffèrent par leur complexité en terme de description des phénomènes physiologiques considérés et également en dimension de l'espace d'état associé.

A) Modèle de Bergman

L'un des premiers modèles présentés pour la modélisation d'un patient diabétique est le modèle de Bergman [15]. Ce modèle, augmenté et modifié dans [48], permet de modéliser la dynamique de la glycémie sanguine par rapport à des diffusions d'insuline et de glucose exogènes. Les équations du modèle sont données ci-dessous :

$$\dot{x}_1(t) = (P_1 - x_2(t))x_1(t) - P_1G_0 + F_G(t)/V_G \quad (1.11)$$

$$\dot{x}_2(t) = P_2X(t) + P_3(x_3(t) - I_0) \quad (1.12)$$

$$\dot{x}_3(t) = F_i(t)/V_I - nx_3(t) - \dot{x}_4(t) - \dot{x}_5(t) \quad (1.13)$$

$$\dot{x}_4(t) = k_{a1}x_3(t)(C_{T1} - x_4(t)) - k_{d1}x_4(t) \quad (1.14)$$

$$\dot{x}_5(t) = k_{a2}x_3(t)(C_{T2} - x_5(t)) - k_{d2}x_5(t) \quad (1.15)$$

$x_1(t)$ est la glycémie sanguine, $x_2(t)$ permet de modéliser l'effet de la diffusion d'insuline sur la glycémie sanguine et $x_3(t)$ représente la dynamique de la diffusion d'insuline. $x_4(t)$ et $x_5(t)$ représentent la dynamique de l'insuline vis à vis des anticorps [16]. $F_G(t)$ et $F_i(t)$ sont respectivement les apports externes de glucose et d'insuline. Les valeurs des paramètres des modèles sont donnés dans l'annexe 6.6.1 et des détails additionnels concernant le modèle peuvent se trouver dans [48].

B) Modèle d'Hovorka

Un deuxième modèle rencontré fréquemment dans la littérature est le modèle d'Hovorka [59]. Ce modèle est plus complexe (10 états) et permet de modéliser de nombreux

phénomènes physiologiques chez un patient diabétique de type 1. Les équations et paramètres du modèle peuvent être trouvés dans [59, 91]. Il peut être décomposé en 2 sous-parties :

- La première partie concerne la dynamique du glucose et permet de modéliser : l'absorption de glucose par voie orale, la production endogène de glucose et la dynamique générale du glucose via un modèle à deux compartiments (deux états).
- La seconde partie consiste d'un modèle à deux compartiments qui prend en compte la dynamique d'absorption de l'insuline par voie sous-cutanée et d'un modèle à 3 états qui décrit la dynamique de l'action de l'insuline sur la glycémie.

Le modèle permet avec 10 états de modéliser l'absorption de glucose par voie orale, l'injection d'insuline par voie sous-cutanée et la dynamique sous-cutanée de la glycémie. Les équations du modèle sont données ci-dessous :

Sous-système insuline :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) &= -k_{a_1}x_1(t) + k_{b_1}x_4(t) \\ \dot{x}_2(t) &= -k_{a_2}x_2(t) + k_{b_2}x_4(t) \\ \dot{x}_3(t) &= -k_{a_3}x_3(t) + k_{b_3}x_4(t) \\ \dot{x}_4(t) &= -k_e x_4(t) + \frac{U_1(t)}{V_I} \end{cases} \quad (1.16)$$

$x_1(t)$, $x_2(t)$ et $x_3(t)$ modélisent les effets de l'insuline sur la dynamique du glucose (distribution/transport et production endogène). $x_4(t)$ est la concentration d'insuline dans le sang.

Sous-système glycémie :

$$\begin{cases} \dot{x}_5(t) &= \left(\frac{F_{01}^c}{V_G G(t)} + x_1(t) \right) x_5(t) + k_{12}x_6(t) - F_R + U_G(t) + EGP_0(1 - x_3(t)) \\ \dot{x}_6(t) &= x_1(t)x_5(t) - (k_{12} + x_6(t)) \\ G(t) &= x_5(t)/V_G \\ F_{01}^c(t) &= \begin{cases} F_{01} & \text{si } G(t) > 4.5 \\ G(t)F_{01}/4.5 & \text{sinon.} \end{cases} \\ F_R(t) &= \begin{cases} 0.003(G(t) - 9)/V_G & \text{si } G(t) > 9 \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \end{cases} \quad (1.17)$$

$x_5(t)$ et $x_6(t)$ représentent la quantité de glucose dans les compartiments accessibles et non accessibles. $G(t)$ est la glycémie sous-cutanée.

Sous-système diffusion de l'insuline :

$$\begin{cases} \dot{x}_7(t) &= -\frac{x_7(t)}{t_{max,I}} + u(t) \\ \dot{x}_8(t) &= \frac{x_7(t)}{t_{max,I}} - \frac{x_8(t)}{t_{max,I}} \\ U_1(t) &= \frac{x_8(t)}{t_{max,I}} \end{cases} \quad (1.18)$$

$x_7(t)$ et $x_8(t)$ représentent une chaîne de deux compartiments modélisant l'absorption de l'insuline dans l'espace sous-cutané. $U_1(t)$ est le taux d'absorption de l'insuline

et $u(t)$ représente l'injection d'insuline, via une pompe à insuline par exemple.

Sous-système diffusion du glucose :

$$\begin{cases} \dot{x}_9(t) &= -\frac{x_9(t)}{t_{max,G}} + u_g(t) \\ \dot{x}_{10}(t) &= \frac{x_9(t)}{t_{max,G}} - \frac{x_{10}(t)}{t_{max,I}} \\ U_G(t) &= D_G A_G \frac{x_{10}(t)}{t_{max,G}} \end{cases} \quad (1.19)$$

$x_9(t)$ et $x_{10}(t)$ représentent une chaîne de deux compartiments modélisant l'absorption du glucose lors d'un repas. $u_g(t)$ est la quantité de glucose absorbée et $U_G(t)$ est le taux d'absorption correspondant par l'intestin. Les valeurs des paramètres du modèle peuvent être trouvés dans l'annexe 6.6.2.

C) Modèle de Sorensen

Enfin, il existe aussi des modèles plus complets qui se démarquent par une grande variété dans les phénomènes physiologiques modélisés. Cela se traduit par un nombre d'états plus élevé. On distingue le modèle de Sorensen [104] d'ordre 19 et le modèle du simulateur UVA/Padova [33] d'ordre 18.

Le modèle de Sorensen divise le corps en 6 compartiments : le cerveau, le coeur et les poumons, l'intestin, le foie, les reins et l'espace sous-cutané. Ensuite, pour chacun de ces compartiments, les interactions et échanges du glucose, de l'insuline et du glucagon y sont modélisés, dans le but d'obtenir un modèle global du corps humain au niveau des différents organes évoqués précédemment. Les équations du modèle pour ces 6 compartiments sont données si dessous :

Cerveau :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) &= (x_4(t) - x_1(t)) \frac{q_B}{v_B^C} - (x_1(t) - x_2(t)) \frac{v_B^T}{T_B v_B^C} \\ \dot{x}_2(t) &= (x_1(t) - x_2(t)) \frac{1}{T_B} - \frac{\Gamma_{BU}}{V_B^T} \\ \dot{x}_3(t) &= (x_5(t) - x_3(t)) \frac{Q_B}{V_B^C} \end{cases} \quad (1.20)$$

$x_1(t)$ et $x_2(t)$ représentent les concentrations en glucose dans l'espace interstitiel et le sang, au niveau du cerveau. $x_3(t)$ est la concentration d'insuline dans le cerveau.

Coeur et poumons :

$$\begin{cases} \dot{x}_4(t) &= (x_1(t)q_B + x_8(t)q_L + x_{10}(t)q_K + x_{12}(t)q_P - x_4(t)q_H - \Gamma_{BCU}) \frac{1}{v_H^C} \\ \dot{x}_5(t) &= (x_3(t)Q_B + x_9(t)Q_L + x_{11}(t)Q_K + x_{14}(t)Q_P - x_5(t)Q_H + \Gamma_{IVI}(t)) \frac{1}{V_H^C} \end{cases} \quad (1.21)$$

$x_4(t)$ et $x_5(t)$ sont les concentrations en glucose et insuline au niveau du coeur et des poumons. $\Gamma_{IVI}(t)$ est la concentration d'insuline résultant d'une injection externe d'insuline.

Intestins :

$$\begin{cases} \dot{x}_6(t) &= (x_4(t) - x_6(t)) \frac{q_S}{v_S^C} + \frac{\Gamma_{meal}(t)}{v_S^C} - \frac{\Gamma_{SU}}{v_S^C} \\ \dot{x}_7(t) &= (x_5(t) - x_7(t)) \frac{Q_S}{V_S^C} \end{cases} \quad (1.22)$$

$x_6(t)$ et $x_7(t)$ sont les concentration en glucose et insuline respectivement au niveau de l'intestin et $\Gamma_{meal}(t)$ correspond à l'absorption de glucose lors d'un repas.

Foie :

$$\begin{cases} \dot{x}_8(t) &= (x_4(t)q_A + x_6(t)q_S - x_8(t)q_L) \frac{1}{v_L^C} + \frac{\Gamma_{HGP}(t)}{v_L^C} - \frac{\Gamma_{HGU}(t)}{v_L^C} \\ \dot{x}_9(t) &= (x_5(t)Q_A + x_7(t)Q_S - x_9(t)Q_L) \frac{1}{V_L^C} + \frac{\Gamma_{PIR}}{V_L^C} - \frac{\Gamma_{LC}(t)}{V_L^C} \end{cases} \quad (1.23)$$

$x_8(t)$ et $x_9(t)$ représentent les concentrations respectives de glucose et d'insuline au niveau du foie.

Reins :

$$\begin{cases} \dot{x}_{10}(t) &= (x_4(t) - x_{10}(t)) \frac{q_K}{v_K^C} - \frac{\Gamma_{KE}(t)}{v_K^C} \\ \dot{x}_{11}(t) &= (x_5(t) - x_{11}(t)) \frac{Q_K}{V_K^C} - \frac{\Gamma_{KC}(t)}{V_K^C} \end{cases} \quad (1.24)$$

$x_{10}(t)$ et $x_{11}(t)$ représentent les concentrations respectives de glucose et d'insuline au niveau des reins.

Système sous-cutané :

$$\begin{cases} \dot{x}_{12}(t) &= (x_4(t) - x_{12}(t)) \frac{q_P}{v_P^C} + (x_{13}(t) - x_{12}(t)) \frac{v_P^T}{T_P^G v_P^C} \\ \dot{x}_{13}(t) &= (x_{12}(t) - x_{13}(t)) \frac{1}{T_P^G} - \frac{\Gamma_{PGU}(t)}{v_P^T} \\ \dot{x}_{14}(t) &= (x_5(t) - x_{14}(t)) \frac{Q_P}{V_P^C} - (x_{14}(t) - x_{15}(t)) \frac{V_P^T}{T_P^I V_P^C} \\ \dot{x}_{15}(t) &= (x_{14}(t) - x_{15}(t)) \frac{1}{T_P^I} - \frac{\Gamma_{SIA}(t)}{V_P^T} - \frac{\Gamma_{PC}(t)}{V_P^T} \end{cases} \quad (1.25)$$

$x_{12}(t)$ et $x_{13}(t)$ sont les concentrations en glucose dans l'espace interstitiel et le sang. $x_{14}(t)$ et $x_{15}(t)$ sont les concentrations en insuline dans l'espace interstitiel et le sang.

États additionnels :

$$\begin{cases} \dot{x}_{16}(t) &= (\Gamma_{PNR}(t) - x_{16}(t)) \frac{F_{PNC}}{V_N} \\ \dot{x}_{17}(t) &= \frac{1}{25} \left(1.2088 - 1.138 \tanh \left(1.669 \frac{x_9(t)}{21.43} - 0.8885 \right) - x_{17}(t) \right) \\ \dot{x}_{18}(t) &= \frac{1}{65} \left(\frac{2.7 \tanh(0.388x_{16}(t)) - 1}{2} - x_{18}(t) \right) \\ \dot{x}_{19}(t) &= \frac{1}{25} \left(2 \tanh \left(0.549 \frac{x_9(t)}{21.43} \right) - x_{19}(t) \right) \end{cases} \quad (1.26)$$

$x_{16}(t)$ représente la concentration de glucagon. $x_{17}(t)$ et $x_{18}(t)$ sont respectivement l'effet de l'insuline et l'effet du glucagon sur la production hépatique de glucose. $x_{19}(t)$ représente l'effet de l'insuline sur l'absorption hépatique de glucose.

Enfin, les équations des différents paramètres Γ_{BU} , Γ_{RBCU} , Γ_{SU} , Γ_{HGP} , Γ_{HGU} , Γ_{KE} , Γ_{PGU} , Γ_{LC} , Γ_{PIR} , Γ_{KC} , Γ_{PC} , Γ_{PNR} exprimés dans les équations (1.20) à (1.26) peuvent être trouvés dans [68]. Les valeurs des paramètres du modèle sont données dans l'annexe 6.6.3.

Le modèle de Sorensen est au départ un modèle métabolique général de la dynamique du glucose et de l'insuline dans l'organisme. Cette physiologie "normale" a été ensuite adaptée par son auteur pour représenter la physiologie d'un patient diabétique de type 1. Il permet donc de simuler au besoin la réponse physiologique d'un patient sain à une combinaison de concentrations de glucose, d'insuline et de glucagon.

D) Modèle d'UVA/Padova

Le modèle du simulateur UVA/Padova est aussi un modèle complet qui permet de modéliser les interactions du glucose, de l'insuline et du glucagon dans le corps entier. Le modèle décompose le corps humain en 7 sous-systèmes qui modélisent différentes dynamiques. La liste de ces dynamiques est donnée ci-dessous :

- glucose (plasma, tissus insulino-dépendants/indépendants, foie),
- insuline (plasma, foie),
- absorption du glucose par voie orale (intestin, estomac),
- injection d'insuline (voie sous-cutanée ou intraveineuse),
- glucose sous-cutané,
- sécrétion endogène du glucagon (cellules α),
- injection de glucagon.

Le modèle de UVA/Padova sera présenté en détails au chapitre 3, le lecteur peut se référer à ce chapitre pour plus de détails.

E) Comparaison des modèles

Les deux premiers modèles présentés, de Bergman et d'Hovorka, sont deux modèles qui diffèrent essentiellement des modèles de Sorensen et d'UVA/Padova par leur complexité et par le nombre de phénomènes physiologiques modélisés.

Le modèle de Bergman a l'avantage de posséder peu de paramètres ce qui rend son utilisation plus facile que d'autres modèles plus complexes. En revanche, de par sa simplicité, le modèle ne peut pas prendre en compte toute la complexité de modélisation des phénomènes physiologiques d'un patient diabétique. Le modèle d'Hovorka représente quand à lui un bon compromis entre la complexité d'un modèle et le nombre de phénomènes physiologiques modélisés. En revanche, dans le cadre des travaux de cette thèse, le choix se portera sur des modèles plus complexes et plus capables de reproduire toutes les dynamiques d'un patient diabétique.

Les modèles de Sorensen et d'UVA/Padova sont tous les deux très complets et permettent d'obtenir une description très globale des différents phénomènes qui rentrent en jeu dans le corps humain pour la régulation de la glycémie. Quelques différences majeures sont tout de même à souligner :

- 1) Le modèle de Sorensen ne prend pas en compte les conséquences physiologiques liées au diabète de type 1. En effet, il s'agit d'un modèle de patient sain sur lequel

la sécrétion d'insuline endogène par le pancréas a été supprimée afin de simuler l'apparition d'un diabète de type 1.

- 2) Le modèle de Sorensen ne modélise pas la dynamique d'absorption du glucose par voie orale ni la dynamique de l'insuline dans le système sous-cutané.
- 3) Le modèle d'UVA/Padova ne modélise pas la sécrétion d'insuline par le pancréas puisqu'il s'agit de la modélisation d'un patient diabétique de type 1.
- 4) Les valeurs de certains paramètres du modèle d'UVA/Padova ne sont pas disponibles dans la littérature [91].
- 5) Le modèle d'UVA/Padova a conduit au développement d'un simulateur du même nom, approuvé par la FDA pour les tests pré-cliniques, ce qui atteste de la grande fidélité du modèle.

Concernant le point 2), il aurait été possible cependant d'étendre le modèle de Sorensen afin de modéliser par exemple la dynamique d'absorption du glucose [87]. Le point 3) ne représente pas un obstacle dans le cadre des travaux de la thèse puisque l'objectif est la régulation de la glycémie pour les patients atteints d'un diabète de type 1 et donc qui ne présente de toute manière aucune sécrétion d'insuline par le pancréas. Le point 4) sera abordé dans la section 3.2 et le point 5) représente ici un avantage qui permet de faire en sorte que le modèle employé soit aussi fidèle que possible au simulateur utilisé pour la validation des résultats.

Le choix futur d'utiliser le simulateur d'UVA/Padova ainsi que la comparaison précédente des deux modèles conduit à la décision d'utiliser le modèle d'UVA/Padova dans le cadre des travaux de cette thèse. Le modèle sera détaillé au chapitre 3 et une brève présentation du simulateur UVA/Padova sera donnée en annexe.

Les prochaines sections présentent à présent les principaux algorithmes de régulation rencontrés dans la littérature avec un exemple détaillé pour chaque algorithme. Les notations utilisées seront spécifiques à chaque solution développée et seront issues des travaux des auteurs cités.

1.3.4 État de l'art des différents correcteurs pour réguler la glycémie

La commande PID

La commande PID, largement répandue dans le monde, est relativement facile à régler en raison du nombre réduit de ses paramètres. Le correcteur produira une commande qui sera proportionnelle à l'erreur entre la mesure de la glycémie et la référence donnée (action proportionnelle). Il réagira aussi à la vitesse de variation de l'erreur (action Dérivée). Enfin, l'action Intégrale aura pour but d'annuler l'erreur statique. Il est possible d'individualiser les paramètres du régulateur PID, c'est-à-dire exprimer les coefficients des 3 actions vis à vis de certains paramètres physiologiques du patient, comme son poids ou son besoin d'insuline quotidien [72]. Il est aussi possible de régler les paramètres du régulateur PID avec un algorithme génétique [82] ou encore à l'aide de différents critères cliniques [69, 61].

[95] propose un régulateur PID qui a l'avantage d'être augmenté d'un algorithme IFB (*insulin feedback*) qui permet de réduire le risque d'hypoglycémie post-prandiale due au délai entre l'injection d'insuline et la réponse du glucose sanguin. En plus de l'IFB, le correcteur PID a l'avantage d'être facile à régler puisque seul le coefficient proportionnel est à calculer, en fonction du poids et du besoin total d'insuline du patient. Cette solution est à présent détaillée à titre d'exemple ci-après. La commande en insuline $U(n)$ pour

l'échantillon n est déterminée par l'équation récurrente suivante :

$$U(n) = (1 + \gamma)(P(n) + I(n) + D(n)) - \text{IFB}(n) \quad (1.27)$$

où $P(n)$, $I(n)$ et $D(n)$ représentent respectivement les parties proportionnelles, intégrales et dérivées et $\text{IFB}(n)$ la partie *insulin feedback*. K_P , T_I et T_D servent à régler les actions proportionnelles, intégrales, dérivées. $SG(n)$ est la mesure de glycémie et les coefficients $\gamma = \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_3$ sont donnés dans le tableau 1.4. G_{ref} est la consigne de référence pour la glycémie. La période d'échantillonnage est d'une minute.

$$P(n) = K_P(SG(n) - G_{\text{ref}}), \quad (1.28)$$

$$I(n) = I(n-1) + \frac{K_P}{T_I}(SG(n) - G_{\text{ref}}), \quad (1.29)$$

$$D(n) = K_P T_D \frac{\partial SG(n)}{\partial t}. \quad (1.30)$$

Le calcul de $\text{IFB}(n)$ dépend de l'insuline sous-cutanée $I_{SC}(n)$, de l'insuline plasmatique $I_P(n)$, de l'insuline interstitielle $I_{\text{EFF}}(n)$ et de l'insuline délivrée $U(n)$ par la pompe :

$$\text{IFB}(n) = \gamma_1 I_{SC}(n-1) + \gamma_2 I_P(n-1) + \gamma_3 I_{\text{EFF}}(n-1). \quad (1.31)$$

Ces quantités sont estimées en temps réel grâce aux relations suivantes :

$$I_{SC}(n) = \alpha_{11} I_{SC}(n-1) + \beta_1 U(n-1), \quad (1.32)$$

$$I_P(n) = \alpha_{21} I_{SC}(n-1) + \alpha_{22} I_P(n-1) + \beta_2 U(n-1), \quad (1.33)$$

$$I_{\text{EFF}}(n) = \alpha_{31} I_{SC}(n-1) + \alpha_{32} I_P(n-1) + \alpha_{33} I_{\text{EFF}}(n-1) + \beta_3 U(n-1). \quad (1.34)$$

Les valeurs des constantes α_{ij} , β_i , γ_i , K_P , T_I et T_D sont données dans [95] et rappelées dans le tableau 1.4. Le seul paramètre individuel de réglage est K_P , qui dépend du poids du patient et de son besoin quotidien en insuline (I_{DIR}). Ces deux paramètres peuvent être estimés par un diabétologue et permettent de régler un régulateur PID pour chaque patient. Cela permet d'atteindre des performances satisfaisantes lors des essais cliniques.

Paramètre	Unité	Valeur
K_P	U/h/mg dl	$I_{DIR}/2250$
I_{DIR}	U/kg/day	Varie selon les sujets*
T_I	min	150
T_D	min	75 (40 la nuit)
α_{11}	sans unité	0.9802
α_{21}		0.014043
α_{22}		0.98582
α_{31}		0.000127
α_{32}		0.017889
α_{33}		0.98198
β_1		1.1881
β_2		0.0084741
β_3		0.00005
γ_1		0.64935
γ_2		0.34128
γ_3		0.0093667

TABLE 1.4 : Constantes et paramètres pour le correcteur PID de Medtronic [95].

Dans [95] le régulateur PID est alors testé sur un essai clinique de 4 patients pour une durée de 24h. À titre de comparaison, une seconde expérience est réalisée sur les mêmes patients équipés du régulateur PID et de l'algorithme IFB. Aucun repas n'est annoncé et aucun bolus n'est injecté au moment du repas. Les patients sont équipés d'un capteur CGM *Guardian* et la période d'échantillonnage est de 1 min pour le capteur et la commande. Le MARD du capteur CGM est estimé à 13.3%. Le scénario consistait en 3 repas et la moyenne de glucose absorbée est de 254 mg. Une partie des résultats rapportés par [95] est donnée dans le tableau 1.5, représentant les valeurs moyennes de la glycémie pour les 4 patients.

	PID	PID + IFB
BG moyen (mg/dl)	133	153
BG < 70 mg/dl	9 %	2 %
70 < BG < 180 mg/dl	73 %	70 %
BG > 180 mg/dl	18 %	28 %

TABLE 1.5 : Résultats de la campagne d'essais avec le correcteur PID de Metronic [95].

La commande PID est donc une commande très répandue et facile à régler grâce à son

faible nombre de paramètres. En revanche, cette dernière nécessite d'être individualisée afin d'obtenir les meilleures performances possibles. Cette individualisation pouvant être source de difficultés additionnelles lors de la prise en charge du diabète par un médecin diabétologue, compte tenu de la variabilité physiologique de chaque patient.

La commande PID²

Dans [1], il est proposé une commande sous forme de PID², basée sur un modèle d'ordre 3, dont les paramètres sont identifiés à l'aide du simulateur UVA/Padova [33]. Le modèle non linéaire obtenu est donné ci-dessous :

$$\begin{aligned}\dot{G}(t) &= -P_1 \exp(S_1 X_2(t))G(t) + D(t) + k_{g0}, \\ \dot{X}_1(t) &= -\omega_i(X_1(t) - U_i(t)), \\ \dot{X}_2(t) &= -\omega_i(X_2(t) - X_1(t)).\end{aligned}\tag{1.35}$$

où la sortie $G(t)$ (mg/dl) représente la glycémie du patient, $D(t)$ (mg/min) l'apport de glucose équivalent par les repas et $U_i(t)$ (pmol/min) l'insuline délivrée par la pompe. $X_1(t)$ et $X_2(t)$ modélisent la diffusion de l'insuline. ω_i (min^{-1}) représente l'inverse de la constante de temps de la diffusion de l'insuline dans l'organisme. P_1 (min^{-1}) et S_1 (pmol/min) sont des gains de l'action de l'insuline sur le glucose et k_{g0} (mg min dl^{-1}) représente la production de glucose endogène par le corps humain.

Le modèle en (1.35) est alors linéarisé autour du point d'équilibre $(G_0, X_{10}, X_{20}, U_{i0})$ suivant :

$$X_{10} = X_{20} = U_{i0},\tag{1.36}$$

$$G_0 = \frac{k_{g0}}{P_1 \exp(S_1 U_{i0})}.\tag{1.37}$$

On note alors $g = G - G_0$ la variation de la glycémie autour du point d'équilibre et d'une manière similaire $x_1 = X_1 - U_{i0}$ et $x_2 = X_2 - U_{i0}$ et $u = U_i - U_{i0}$. On obtient alors le modèle linéaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) = Cx(t) \end{cases}\tag{1.38}$$

avec

$$A = \begin{pmatrix} \frac{k_{g0}}{G_0} & -S_1 k_{g0} & 0 \\ 0 & -\omega_i & \omega_i \\ 0 & 0 & -\omega_i \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \omega_i \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$x = \begin{pmatrix} g \\ x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}.$$

La fonction de transfert entre u et g est alors donnée par :

$$H(s) = \frac{-S_1 G_0}{(1 + T_1 s)(1 + T_2 s)^2}.\tag{1.39}$$

Le correcteur PID² a la forme suivante :

$$K(s) = K_c \left(1 + \frac{1}{T_i s}\right) \left(\frac{1 + T_d s}{1 + \alpha T_d s}\right)^2.\tag{1.40}$$

K_c , T_i et T_d correspondent respectivement aux actions proportionnelle, dérivée et intégrale avec $\alpha = 0.1$. Les paramètres du correcteur PID donnés dans [1] sont les suivants :

$$\begin{aligned} K_c &= \frac{T_1 \omega_c}{-S_1 G_0}, \\ T_i &= T_1, \\ T_d &= T_2, \end{aligned}$$

où ω_c est une pulsation déterminée telle que [1] :

$$\omega_c = \frac{\tan\left(\frac{90^\circ - \phi_c}{2}\right)}{\alpha T_2}. \quad (1.41)$$

Les auteurs proposent de choisir la valeur du paramètre ϕ_c entre 85° et 87.5° , ce choix étant déterminé en fonction de la sensibilité à l'insuline du patient.

Ce correcteur PID², décrit dans [1] a été testé sur le simulateur UVA/Padova, développé dans l'environnement de simulation MATLAB/Simulink. La version considérée du simulateur dispose de 11 patients virtuels. Le scénario consiste en 6 repas non annoncés, sur une durée de 36 h. Les repas durent 15 minutes et le glucose équivalent ingéré à chaque repas est réparti comme suit : 50 g à 9 h, 70 g à 13 h, 90 g à 17h30, 25 g à 20 h, 50 g à 9h et 70 g à 13 h. Chaque scénario est répété 25 fois et le patient n°9 est exclu pour le calcul des valeurs moyennes. En effet, les auteurs de [25] ont étudié ce patient et montré qu'il n'était pas représentatif d'un patient diabétique adulte et que même avec une correction bolus optimale, il était tout de même sujet à des épisodes hypoglycémiques. Les résultats sont donnés dans le tableau 1.6.

Patient	BG moyen ($\pm \sigma$)	BG < 50(N)* (%)	BG 50-70 (%)	BG 70-180 (%)	BG > 250 (%)
Adulte 1	131 (± 6)	0.8(4)	11.8	72	0
Adulte 2	131 (± 4)	0(1)	3.5	89	0
Adulte 3	148 (± 4)	0.3(1)	3.1	70	0
Adulte 4	133 (± 5)	0.3(1)	3	78	2.4
Adulte 5	125 (± 5)	1.8(5)	10.7	77	0
Adulte 6	135 (± 6)	0.8(2)	6.5	73	0.1
Adulte 7	141 (± 4)	0(0)	0.6	82	0
Adulte 8	120 (± 6)	1.3(9)	2.7	95	0
Adulte 9	128 (± 16)	21.3(25)	3	55	0
Adulte 10	147 (± 4)	0.6(3)	12.2	57	0
Valeurs moyennes	135 (± 5)	0.8	6	77	0.3

* N représente le nombre de cas parmi les 25 simulations où le BG est inférieur à 50 mg/dl.
 σ : écart type.

TABLE 1.6 : Résultats du PID² rapportés dans [1].

La commande MPC

A la différence d'une commande PID dont les coefficients peuvent être réglés par rapport aux données physiologiques du patient, la commande MPC dépend fortement du modèle dynamique utilisé pour la synthèse et ses performances peuvent dépendre directement de la capacité du modèle à prédire correctement l'évolution de la glycémie du patient. Une des premières lois de commande de ce type est proposée en 1999 [88], basée sur le modèle de Sorensen qui reproduit la dynamique d'un patient diabétique [104].

Par la suite plusieurs contributions voient le jour et diffèrent essentiellement par la structure du problème d'optimisation résolu. [52] identifie quatre formulations différentes du problème d'optimisation dans le cadre du PA. L'équation du problème d'optimisation est détaillée seulement pour la première formulation et des informations supplémentaires concernant les notations utilisées se trouvent dans [52].

- La formulation standard se présente sous la forme suivante :

$$\min_{u,x} \sum_{n=0}^{H_p-1} \|x(n) - x_{\text{ref}}\|_Q^2 + \sum_{n=0}^{H_c-1} \|u(n) - u_{\text{ref}}\|_R^2 + \|x(H_p) - x_{\text{ref}}\|_P^2 \quad (1.42)$$

sous contraintes :

$$x(0) = \hat{x}(k) \quad (1.43)$$

$$x(n+1) = Ax(n) + B_u u(n) + B_r r(n) + E \quad (1.44)$$

$$u(n) \in \mathcal{U}, x(n) \in \mathcal{X}. \quad (1.45)$$

Le problème est initialisé à chaque étape k avec une estimation initiale de l'état $\hat{x}(k)$ et l'objectif est de réduire la déviation entre l'état et la commande (x, u) et une référence donnée $(x_{\text{ref}}, u_{\text{ref}})$. L'écart est pénalisé sur un horizon de prédiction $\mathbb{Z}_0^{H_p-1} = \{0, 1, \dots, H_p - 1\}$ et un horizon de commande $\mathbb{Z}_0^{H_c-1}$, sous les ensembles de contraintes \mathcal{U} et \mathcal{X} .

- La seconde formulation, proposée dans [56] par exemple, qui remplace le point de référence $x_{\text{ref}}, u_{\text{ref}}$ par une zone telle que quand l'état prédit se trouve dans cette zone, la fonction coût associée au problème d'optimisation est de 0.
- La troisième formulation, proposée par [94], introduit de nouvelles variables dans la fonction coût du problème d'optimisation et permet par exemple de maintenir le système dans un état d'équilibre qui conduit à ce que la glycémie reste dans la zone de normoglycémie [54].
- Enfin, la quatrième manière de formuler le problème d'optimisation décrit dans [115, 114], propose de considérer les incertitudes et erreurs de modélisation, en les ramenant à une perturbation pour le système. Cette perturbation modélisant les différences entre le système réel et le modèle agissant dans la fonction coût.

Ces quatre stratégies de commande MPC sont analysées et testées en simulation dans [52]. Les résultats montrent des performances similaires et acceptables pour les deux premières stratégies, quel que soit le système physique utilisé pour résoudre le problème d'optimisation. Concernant les deux dernières stratégies, plus complexes à mettre en œuvre de par la formulation du problème d'optimisation, les résultats présentent de meilleures performances que les deux premières, au prix d'un temps d'itération plus long

tout en considérant un horizon de temps pourtant plus réduit. Ces deux dernières stratégies bien que plus complexes dans leur mise en œuvre peuvent être implémentées en pratique, car le temps de résolution du problème d'optimisation reste très inférieur à la période d'échantillonnage de 5 minutes relative à la régulation de glycémie considérée.

Enfin, on se propose de détailler la commande MPC présentée dans [53], qui présente une pénalisation dans la fonction coût et une pondération sur la vitesse de variation du glucose sanguin. Cette approche fournissant des résultats intéressants en pratique sur des tests cliniques est à présent décrite plus en détails. Concernant le modèle utilisé, des détails supplémentaires peuvent être trouvés dans [111]. Le modèle présenté est linéarisé afin d'obtenir le modèle discret (période d'échantillonnage $T = 5$ min) LTI suivant :

$$\begin{cases} x(n+1) = Ax(n) + Bu(n), \\ y(n) = C_y x(n), \\ v(n) = C_v x(n), \end{cases} \quad (1.46)$$

avec $A \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, $B \in \mathbb{R}^3$, $C_y \in \mathbb{R}^{1 \times 3}$ et $C_v \in \mathbb{R}^{1 \times 3}$. Le signal de commande $u \in \mathbb{R}$ (unité d'insuline) est la variation d'insuline à injecter par rapport au basal du patient, $y \in \mathbb{R}$ (mg/dl) est la variation du glucose sanguin par rapport à une référence y_s et $v \in \mathbb{R}$ (mg/dl/min) représente la vitesse de variation de y . La loi de commande pénalise l'éloignement du glucose sanguin par rapport à une zone cible, déterminée par $[\underline{\zeta}, \bar{\zeta}]$. La fonction de pénalité est définie par :

$$Z(n) = \arg \min_{\alpha \in \mathbb{R}} \{\alpha^2 |y(n) + y_s - \alpha \in [\underline{\zeta}(n), \bar{\zeta}(n)]\}, \quad (1.47)$$

où y_s représente la référence pour glycémie. Une contrainte sur la loi de commande est également imposée :

$$u(n) \in \mathcal{U}_n = [\underline{\xi}(n), \bar{\xi}(n)]. \quad (1.48)$$

Il est à noter que les paramètres $\bar{\zeta}$, $\underline{\zeta}$, $\bar{\xi}$ et $\underline{\xi}$ peuvent varier en fonction du temps pour s'adapter au besoin physiologique de variation de glycémie du patient suivant son niveau d'activité. Pour cela, la borne inférieure $\underline{\xi}$ est égale au basal d'insuline du patient et $\underline{\xi}$ est ajustée au regard de la quantité d'insuline déjà injectée.

Le problème d'optimisation de la commande MPC se pose alors de la manière suivante. \tilde{u} , \tilde{x} , \tilde{y} et \tilde{v} représentent respectivement les estimés de la commande, l'état, la sortie et la vitesse de variation de la sortie. Si on note \mathbb{Z}_a^b la suite d'entiers $\{a, \dots, b\}$, on peut alors écrire $N_y \in \mathbb{N}$ la longueur de l'horizon de prédiction et $N_u \in \mathbb{Z}_1^{N_y}$ la longueur de l'horizon de contrôle. L'objectif est alors de trouver l'ensemble $\{\tilde{u}^*(0), \tilde{u}^*(1), \dots, \tilde{u}^*(N_u - 1)\}$ qui représente la commande optimale prédite à chaque instant k sur l'horizon de contrôle N_u . La commande en boucle fermée sera alors effectuée en appliquant $\tilde{u}(0)^*$, le premier élément de l'ensemble $\{\tilde{u}^*(0), \tilde{u}^*(1), \dots, \tilde{u}^*(N_u - 1)\}$ à chaque instant n .

$$\{\tilde{u}^*(0), \tilde{u}^*(1), \dots, \tilde{u}^*(N_u - 1)\} = \arg \min_{\{\tilde{u}(0), \tilde{u}(1), \dots, \tilde{u}(N_u - 1)\}} J(x(n), \{\tilde{u}(0), \tilde{u}(1), \dots, \tilde{u}(N_u - 1)\}) \quad (1.49)$$

où $J(\cdot)$ est la fonction de coût suivante :

$$J(\cdot) = \sum_{k=1}^{N_y} [\underline{z}(k)^2 + Q(\tilde{v}(k))\bar{z}(k)^2 + \bar{D}\bar{v}(k)^2] + \sum_{k=0}^{N_u-1} [\bar{R}\bar{u}(k)^2 + \underline{R}\underline{u}(k)^2] \quad (1.50)$$

avec

$$\tilde{x}(0) = x(n) \quad (1.51)$$

$$\tilde{x}(k+1) = A\tilde{x}(k) + B\tilde{u}(k) \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_y-1} \quad (1.52)$$

$$\tilde{y}(k) = C_y\tilde{x}(k) \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_y} \quad (1.53)$$

$$\tilde{v}(k) = C_v\tilde{x}(k) \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_y} \quad (1.54)$$

$$\tilde{u}(k) \in \mathbb{U}_{n+k} \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_u-1} \quad (1.55)$$

$$\tilde{u}(k) = 0 \quad \forall k \in \mathbb{Z}_{N_u}^{N_y-1} \quad (1.56)$$

$$\bar{\tilde{u}}(k) = \max\{\tilde{u}(k), 0\} \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_u-1} \quad (1.57)$$

$$\underline{\tilde{u}}(k) = \min\{\tilde{u}(k), 0\} \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_u-1} \quad (1.58)$$

$$z(k) = Z(\tilde{y}(k), n+k) \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_y} \quad (1.59)$$

$$\bar{z}(k) = \max\{z(k), 0\} \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_y} \quad (1.60)$$

$$\underline{z}(k) = \min\{z(k), 0\} \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_y} \quad (1.61)$$

$$\bar{\tilde{v}}(k) = \max\{\tilde{v}(k), 0\} \quad \forall k \in \mathbb{Z}_0^{N_y} \quad (1.62)$$

$$\bar{D} = \begin{cases} D & \text{si } y(n) + y_s \in \mathbb{D}, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (1.63)$$

Les valeurs et réglages suivants sont proposés dans [53] : $N_y = 9$, $N_u = 5$, $\bar{R} = 6500$, $\underline{R} = 100$, $D = 1000$, $\mathbb{D} = [140, 180]$, $\epsilon = 10^{-6}$ et $Q(\tilde{v}(k))$:

$$Q(\tilde{v}(k)) = \begin{cases} 1 & \text{si } \tilde{v}(k) \geq 0, \\ \epsilon & \text{si } \tilde{v}(k) \leq -1, \\ \frac{1}{2}[\cos(\tilde{v}(k)\pi)(1 - \epsilon) + (1 + \epsilon)] & \text{sinon.} \end{cases} \quad (1.64)$$

La première contribution réside dans la pondération $Q(\tilde{v})$ sur la vitesse de variation de la concentration en glucose sanguin. Lorsque $-1 \leq \tilde{v} \leq 0$, (c'est-à-dire lorsque le glucose chute lentement après une hyperglycémie) la pondération permet de réduire l'insuline injectée et éviter une potentielle hypoglycémie. Lorsque le $\tilde{v} \leq -1$, la vitesse de variation de glucose sanguin est considérée comme trop importante et la contribution de $Q(\tilde{v})$ dans (1.50) devient alors presque nulle.

La seconde contribution est apportée par \bar{D} dont l'objectif est de pénaliser \tilde{v} dans (1.50) lorsque le glucose sanguin est dans la zone $[140, 180]$ mg/dl ce qui représente un état proche de l'hyperglycémie. L'objectif visé étant une injection d'insuline plus agressive uniquement au début de l'hyperglycémie.

Les auteurs testent ensuite cette commande MPC dans le simulateur UVA/Padova afin d'évaluer ses performances en boucle fermée. Le scénario consiste en 3 repas de 90 g chacun à 18h30, 7 h et 13 h. Ce scénario est simulé 11 fois sur chacun des 111 patients virtuels disponibles sur cette version du simulateur. Une première campagne de simulation est effectuée avec annonce de repas, permettant la mise en place d'un feedforward, détaillé dans [53] et une seconde campagne évalue les performances de la commande MPC sans annonce de repas. Une partie de ces résultats est rapportée dans le tableau 1.7, qui donne les moyennes des répartitions en pourcentage dans les différentes zones de glycémie, pour la simulation avec et sans feedforward.

Le feedforward implémenté ici dépend de la taille du repas M (en gramme de glucose équivalent), de C_R et C_F , respectivement le ratio glucose/insuline du patient et son facteur de correction. Le ratio glucose/insuline se détermine grâce à un médecin diabétologue et permet d'ajuster de manière simple la quantité d'insuline à s'injecter en fonction de la quantité de glucides ingérée au cours du repas. Le facteur de correction permet quant à lui de déterminer une quantité d'insuline à s'injecter en fonction d'une glycémie trop élevée afin de ramener cette dernière dans la zone de normoglycémie.

La valeur de l'insuline injectée (c'est-à-dire la taille du bolus en unité d'insuline) au début du repas U_{ff} est donnée par les relations suivantes :

$$U_{ff} = U_m + \min(U_c, 2) \quad (1.65)$$

$$U_m = \begin{cases} M/C_R & \text{si } S \geq 120 \\ (0.8M)/C_R & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.66)$$

$$U_c = \begin{cases} (BG - 150)/C_F & \text{si } (S \geq 150) \text{ et } (\Delta > 120) \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.67)$$

Avec Δ , le temps en minute passé depuis $U_C > 0$. Cela permet de s'assurer qu'aucune correction U_C n'est ajoutée au bolus plus d'une seule fois dans un délai de 120 minutes.

Zone BG	Sans annonce de repas	Avec annonce de repas
< 50 mg/dl	0.12%	0%
< 70 mg/dl	0.51%	0.07%
70 – 180 mg/dl	61.86%	80.78%
> 180 mg/dl	37.62%	19.15%
> 250 mg/dl	16.09%	1.80%

TABLE 1.7 : Résultats de simulation du MPC de [53]

La commande MPC est une commande largement répandue et qui permet d'obtenir des performances satisfaisantes lors de la régulation de la glycémie en boucle fermée. Elle nécessite de s'appuyer sur un modèle représentant la dynamique de la glycémie et dépend donc fortement de la précision du modèle utilisé. Le critère de la fonction de coût joue aussi un rôle clé dans les performances en boucle fermée et ce dernier devient de plus en plus complexe dans le but d'augmenter les performances de la boucle fermée. Cette complexité et le temps de calcul associé n'est cependant pas un problème [52] devant la période d'échantillonnage employée qui est souvent de l'ordre de la minute.

La commande à modes glissants

D'autres types de lois de commande basées sur les modes glissants sont aussi développés, comme [2], basés sur le modèle de [32] ou encore [5] basés sur la méthode de *super twisting* des modes glissants associée au modèle de Bergman. La commande proposée dans [79] tient compte de la positivité de la contrainte de positivité de la commande. Cette famille de type de loi de commande trouve aussi des applications dans le milieu clinique [46, 47] où une mesure intraveineuse est fréquemment employée lorsque le patient est alité par exemple.

Dans [50], les auteurs proposent une commande basée sur le modèle de Hovorka [60, 59], couplée d'un feedforward qui s'appuie sur le prédicteur construit dans [24] dont le rôle est de calculer la dose de bolus optimale qui n'induirait pas d'hypoglycémie dans le pire cas possible. Le modèle de Hovorka est un modèle relativement plus simple que les modèles de Sorensen ou du simulateur UVA/Padova [91].

Pour la synthèse du contrôleur, le modèle est approximé par un modèle du second ordre, représentant la dynamique entre la variation du glucose sanguin $G(t)$ et la variation de l'insuline injectée $I(t)$ autour d'un point d'équilibre (G_0, I_0) :

$$\alpha \frac{d^2 G(t)}{dt^2} + \beta \frac{dG(t)}{dt} + G(t) + \Omega(t, D_G) = KI(t) \quad (1.68)$$

avec α , β et K les paramètres du modèle et $\Omega(t, D_G)$ qui représente la perturbation sur la glycémie de l'ingestion de glucose D_G .

Dans le domaine médical, la théorie de la commande par modes glissants la plus répandue est la commande de première génération [119]. Dans cette approche, on définit une surface de glissement $S(t)$ sur laquelle la trajectoire d'état du système pourra "glisser", afin d'atteindre la valeur désirée :

$$S(t) = \left(\frac{d}{dt} + \lambda \right)^N \int_0^t e(\tau) d\tau \quad (1.69)$$

avec N l'ordre du système, $e(t)$ l'erreur entre la référence et la sortie du système et λ un paramètre de réglage. L'objectif est de faire en sorte que la sortie atteigne la référence, c'est-à-dire que $e(t)$ et ses dérivées doivent être égales à 0. Cette condition est atteinte lorsque (1.70) est vérifiée.

$$\frac{dS(t)}{dt} = 0 \quad (1.70)$$

Le signal de commande $U(t)$ est constituée de deux parties : $U_C(t)$, la partie continue et $U_D(t)$ la partie discontinue.

$$U(t) = U_C(t) + U_D(t). \quad (1.71)$$

La partie discontinue $U_D(t)$ est donnée par :

$$U_D(t) = K_D \frac{S(t)}{|S(t)| + \delta} \quad \delta > 0 \quad (1.72)$$

avec K_D et δ deux paramètres de réglages.

La partie continue $U_C(t)$ se construit de la manière suivante. D'après (1.68), $N = 2$. (1.69) devient alors :

$$S(t) = \frac{de(t)}{dt} + \lambda_1 e(t) + \lambda_0 \int_0^t e(\tau) d\tau \quad (1.73)$$

avec $e(t) = R(t) - G(t)$, l'erreur entre la référence et la glycémie mesurée par le CGM, $\lambda_1 = 2\lambda$ et $\lambda_0 = \lambda^2$. En appliquant (1.70) à (1.73) et en isolant $\frac{d^2 G(t)}{dt^2}$ on obtient :

$$\frac{d^2 G(t)}{dt^2} = \frac{d^2 R(t)}{dt^2} + \lambda_1 \frac{de(t)}{dt} + \lambda_0 e(t). \quad (1.74)$$

Enfin, il faut substituer (1.74) dans (1.68) et isoler $I(t)$ en l'absence de perturbations, ce qui donne la partie continue de la commande :

$$U_c(t) = \frac{1}{K} \left(\alpha \frac{d^2 R(t)}{dt^2} + \alpha \lambda_1 \frac{de(t)}{dt} + \alpha \lambda_0 e(t) + \beta \frac{dG(t)}{dt} + G(t) \right). \quad (1.75)$$

En posant $\lambda_1 = \frac{\beta}{\alpha}$, $\delta = 0.6$ et en ajoutant un terme K_V à la partie discontinue du correcteur, (1.71) devient alors :

$$U(t) = \frac{\alpha}{K} \left(\lambda_0 e(t) + \frac{G(t)}{\alpha} \right) + K_V K_D \frac{S(t)}{S(t) + \gamma} \quad \text{avec} \quad \begin{cases} K_V = 1 & \text{si } G(t) > 88 \text{mg/dl} \\ K_V = K_V^* & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.76)$$

Le tableau 1.8 résume les valeurs des paramètres de la loi de commande implémentée.

Paramètre	Valeur numérique
λ_0	3.2×10^{-4}
λ_1	13.7
K_D	-4.9
δ	0.6
K_V^*	0.5
K	-2.1
α	6889
β	166

TABLE 1.8 : Paramètres de la loi de commande issue de [50].

Le contrôleur est ensuite testé sur le scénario suivant en simulation : 55.1 g à 8 h, 87.9 g à 13 h, 69 g à 18 h, 45.3 g à 22 h et 55.1 g à 8 h le lendemain. Le capteur CGM est présenté comme ayant un retard de 10 min avec un bruit blanc de moyenne $m = 0$ et d'écart type $\sigma = 2$ mg/dl. La simulation montre que pour le patient nominal du modèle de Hovorka, la glycémie redescend sous la barre de 140 mg/dl dans les 2h qui suivent les repas et aucun épisode d'hypoglycémie n'est observé.

La commande par modes glissants trouve surtout son application dans le cas où le système ne présente pas de retard sur la mesure, c'est-à-dire dans le cadre du diabète où la mesure de la glycémie est effectuée par voie intraveineuse. Cette limitation fait qu'il est difficile d'implémenter une telle loi de commande pour une utilisation quotidienne d'un PA, une mesure intraveineuse n'étant évidemment pas possible.

La commande H_∞

La synthèse H_∞ est une méthode qui permet de synthétiser une commande robuste aux erreurs de modélisation, garantissant un certain niveau de performance. Ce niveau de performance se mesure par exemple sur la stabilité robuste de la boucle fermée vis à vis des perturbations potentielles. L'objectif est de mettre en forme le problème de contrôle sous forme d'un problème d'optimisation puis de résoudre ce problème, qui produira le contrôleur optimal. Les détails de cette technique seront abordés dans le chapitre 2 et un correcteur H_∞ sera synthétisé et simulé dans le chapitre 5.

La première utilisation de ce type de loi commande pour l'application au diabète remonte à 1993 avec [64] dont l'objectif est d'adresser l'incertitude sur le modèle dynamique d'un patient diabétique. [96] propose quant à lui une courbe d'évolution de la

glycémie d'un patient sain comme modèle nominal pour la synthèse. Plusieurs autres contributions pour une boucle fermée utilisant une mesure intraveineuse sont à noter dans [42, 44, 76].

On propose à présent de détailler la solution proposée dans [89] à titre d'illustration de la commande H_∞ . Un contrôleur est proposé en s'appuyant sur le modèle non linéaire de Sorensen [104], qui est linéarisé et réduit à l'ordre 3 sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + B_r u(t) + B_m m_d(t), \\ y(t) = C_r x(t). \end{cases} \quad (1.77)$$

$x \in \mathbb{R}^3$ est l'état réduit, $u = \bar{u}/33.125$ est la commande normalisée en insuline, avec \bar{u} qui représente la variation par rapport au basal d'insuline (23 mU/min). De la même manière, $m_d = \bar{m}_d/360$ représente la perturbation liée au repas, normalisée, avec \bar{m}_d la variation de la perturbation par rapport à sa valeur nominale (0 mg/min) et $y = \bar{y}/20$ la sortie normalisée avec \bar{y} la déviation de la glycémie par rapport à la normale, fixée à 81.1 mg/dl.

En utilisant le principe de superposition, il est alors possible de décomposer le modèle de (1.77) en deux modèles SISO (*Single Input Single Output*) : $H(s)$ qui représente le transfert entre la glycémie et l'injection d'insuline et $H_m(s)$ qui modélise l'effet de la perturbation $m_d(s)$, liée au repas. Les auteurs de [89] proposent ainsi de poser le problème de synthèse du régulateur $K(s)$ qui commande la pompe à insuline, comme illustré sur la figure 1.8.

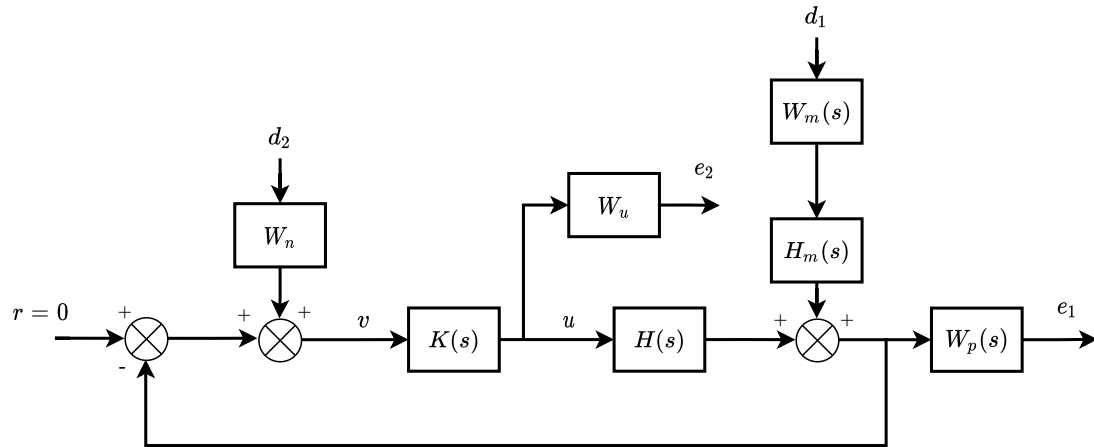


FIGURE 1.8 : Boucle fermée proposé dans [89].

Ce problème revient donc à déterminer un correcteur $K(s)$ tel que la norme H_∞ du transfert $T_{d \rightarrow e}(s)$, avec $e(s) = [e_1(s) \ e_2(s)]^T$ et $d(s) = [d_1(s) \ d_2(s)]^T$, soit proche de "1" par valeur inférieure :

$$\left\| \begin{array}{cc} \frac{W_p H_M W_m}{1 + H K} & \frac{W_p H K W_n}{1 + H K} \\ -\frac{W_u K H_m W_m}{1 + H K} & \frac{W_u K W_m}{1 + H K} \end{array} \right\| < 1 \quad (1.78)$$

Les concepts théoriques sur la conception d'un régulateur H_∞ ainsi que les outils mathématiques associés sont explicités en détails dans le chapitre 2. On peut noter que les termes de couplage liés aux transferts

$$\frac{W_p H K W_n}{1 + H K}, \quad -\frac{W_u K H_m W_m}{1 + H K} \quad (1.79)$$

induisent une formulation conservatrice du problème, puisqu'ils ne représentent pas de réelles contraintes à satisfaire. En effet, l'objectif visé concerne les termes diagonaux de la matrice de transfert apparaissant dans (1.78) car ils représentent la fonction de sensibilité (pondérée) et la fonction de sensibilité de la commande (pondérée).

Cette limitation de la technique H_∞ proposée dans [89] est l'une des motivations de nos travaux de recherche, puisque, comme nous le verrons, la formulation que nous proposons pallie ce problème.

L'élément clé dans (1.78) est le choix des pondérations W_u , W_p , W_m et W_n . Dans [89], le choix suivant est proposé. W_u est choisie telle que $W_u = 1$. $W_p(s)$ est donnée sous la forme d'un filtre du premier ordre.

$$W_p(s) = \frac{\frac{s}{M} + \omega_b^*}{s + \omega_b^* A} \quad (1.80)$$

avec $M = 1.2$, $A = 0.01$ et $\omega_b^* = 0.25$. Enfin, les pondérations $W_m(s)$ sur l'entrée correspondant au glucose équivalent du repas et W_n sur le bruit de mesure sont données par :

$$W_m(s) = \frac{1}{6s + 1} \quad (1.81)$$

$$W_n = \frac{1}{10000} \quad (1.82)$$

Les différentes pondérations ayant été choisies, la synthèse est effectuée en utilisant l'approche visant à résoudre simultanément deux équations de Riccati algébriques, initialement proposée par [39]. Cette approche est rappelée dans le chapitre 2.

Le correcteur est ensuite testé sur 3 modèles de patients : le modèle linéaire d'ordre 3 de (1.77), le modèle non linéaire de Sorensen et un modèle linéarisé à 19 états basé sur celui de Sorensen. Le scénario consiste en la prise d'un unique repas de 50 g de glucose. La référence est fixée à 81 mg/dl le bruit de mesure possède une variance de $2 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$. Dans le cas du modèle non linéaire, 577 modèles de patients sont constitués en faisant varier les paramètres du modèle non linéaire afin d'obtenir une cohorte représentative. Les résultats de l'ensemble des simulations montrent que 72 patients sur 577 (12%) entrent en hypoglycémie.

La commande H_∞ est une commande robuste, permettant de prendre en compte la variabilité des paramètres physiologiques des patients. Comme la commande MPC, elle s'appuie aussi fortement sur le modèle employé et ses performances seront affectées par la précision du modèle considéré.

1.4 Positionnement et objectifs de la thèse

1.4.1 Limitations et contexte

Les solutions abordées dans les sections précédentes possèdent toutes certains avantages mais présentent aussi des limitations. Par exemple, la commande PID est relativement facile à régler du fait de son faible nombre de paramètres mais nécessite d'être ajustée de manière individuelle afin d'obtenir des résultats satisfaisants. La commande par mode glissant quant à elle ne peut être utilisée que dans le cadre d'une mesure de la

glycémie en intraveineuse, à cause du délai biologique lié à la mesure sous-cutanée qui va impliquer une diminution significative des performances de la boucle fermée. Certaines lois de commande, comme la commande MPC par exemple sont plus complexes et s'appuient sur un modèle du patient. L'efficacité de ces lois de commande dépend alors de la fidélité des modèles étudiés. Or certains modèles, par exemple, présentent des points d'équilibre non représentatifs des phénomènes cliniques [73], ce qui peut atténuer l'efficacité des lois de commande dépendant fortement de la fidélité du modèle, ce qui pousse au développement de nouveaux modèles plus pertinents [74, 73]. Le tableau 1.9 récapitule les avantages et inconvénients des différentes lois de commande évoquées précédemment.

Loi de commande	Avantages	Limites
PID	- Peu de paramètres à régler.	- Faible degré de liberté. - Individualisation nécessaire pour avoir des performances plus élevées.
Modes glissants	- Faible sensibilité de la commande aux variations du modèle et aux perturbations.	- Mesure de glycémie en intraveineuse.
MPC	- Intégration de contraintes : positivité de la commande, limitation du total de l'insuline injectée..., - Flexibilité : introduction d'une zone pour la référence en glycémie, asymétrie dans la fonction coût pour l'hypoglycémie et l'hyperglycémie...	- Nécessité d'avoir un modèle suffisamment précis et donc complexe.
H_∞	- Prise en compte des incertitudes de modélisation et des perturbations dans la synthèse de la commande.	- Nécessité d'avoir un modèle suffisamment précis et donc complexe.

TABLE 1.9 : Comparaison et synthèse des lois de commande appliquées au pancréas artificiel.

Le tableau 1.10 regroupe les quatre modèles de patients diabétiques que l'on retrouve dans la littérature et présentés à la section 1.3.3. Ces modèles sont fréquemment utilisés dans le cadre de la synthèse de lois de commande et diffèrent par leur complexité et les différents phénomènes physiologiques modélisés. Le modèle minimal de Bergman [15] est le plus simple, il possède l'avantage d'avoir peu de paramètres, ce qui rend son utilisation et son identification plus facile par rapport à un modèle plus complexe. Le modèle d'Hovorka [59] est un modèle plus complet que celui de Bergman et qui modélise davantage de phénomènes physiologiques. Enfin, les modèles de Sorensen [104] et d'UVA/Padova [33] font aujourd'hui partie des modèles les plus complets, ce qui se traduit par une augmentation de leur complexité, par rapport aux modèles de Bergman ou d'Hovorka.

Modèles	Nbr d'états	Remarques
Sorensen [104]	19	<ul style="list-style-type: none"> - Modélise la sécrétion d'insuline endogène (permet de simuler aussi des patients sains / diabétiques de type 2). - Ne modélise pas la dynamique d'absorption du glucose par voie orale (corrigé dans [87]).
UVA/Padova [33]	18	<ul style="list-style-type: none"> - Approuvé par la FDA pour les tests pré-cliniques. - Certains paramètres ne sont pas donnés explicitement dans la littérature [91]. - Ne modélise pas la dynamique de sécrétion de l'insuline endogène.
Hovorka [59]	10	<ul style="list-style-type: none"> - Ne modélise pas la dynamique de sécrétion de l'insuline endogène.
Bergman [15]	3	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de modélisation pour la dynamique de l'insuline sous-cutanée, l'absorption du glucose par voie orale ou la dynamique du glucose sous-cutané.

TABLE 1.10 : Comparaison et synthèse de quatre modèles appliqués au pancréas artificiel.

Le choix et les performances du capteur jouent aussi un rôle prépondérant dans les performances d'une boucle fermée. Les lois de commande reposant sur une mesure en intraveineux, s'affranchissant du délai de mesure des capteurs CGM, obtiennent de meilleurs résultats mais ne sont pas réalistes d'un point de vue de leur implantation pratique, une mesure en intraveineux étant impossible à mettre en place pour le traitement du diabète dans la vie quotidienne. La prise en compte du bruit de mesure du capteur CGM est aussi une étape essentielle dans l'élaboration d'une loi de commande, le délai et la forte amplitude du bruit de mesure (à nuancer avec le fait que la précision des capteurs CGM augmente avec les années) impactant négativement les performances d'une régulation en boucle fermée.

Certaines solutions s'appuient sur le feedforward afin d'améliorer les performances en boucle fermée. S'il est vrai qu'une annonce des repas améliore grandement les performances, cela n'en demeure pas moins pénible pour les patients obligés d'estimer la quantité de glucose équivalent dans leurs repas et de s'injecter manuellement un bolus d'insuline. De plus, il est montré dans [21] que chez les patients adultes, l'estimation de la quantité de glucose équivalent ingérée est souvent sous-estimée par les patients de l'ordre d'environ 20%, introduisant l'injection d'un niveau de bolus sous-estimé pour compenser l'apport lié au repas.

Une individualisation des paramètres de la loi de commande permet d'améliorer les résultats en boucle fermée, au prix du besoin d'une certaine expertise de la part du patient et de son médecin diabétologue dans le cadre de la mise en place d'une régulation de glycémie avec ce dernier. Cette personnalisation de la loi de commande peut prendre différentes formes, comme le réglage des paramètres de la loi de commande en fonction des paramètres physiologiques du patient. Le patient peut aussi calculer son bolus en fonction de son propre facteur de sensibilité à l'insuline, ce dernier pouvant être établi avec l'aide d'un diabétologue [100].

Cette individualisation permet de prendre en compte la variabilité physiologique des différents patients dans une certaine mesure mais se limite par le choix des paramètres réglables. S'il est relativement facile d'individualiser les paramètres d'un régulateur PID en fonction du poids du patient, de son besoin d'insuline ou de son débit basal, [105, 95, 72] cela reste plus délicat dans le cadre d'une commande MPC ou H_∞ . De surcroît, le faible degré de liberté offert par les trois paramètres d'un régulateur PID ne permet pas en général de prendre en compte toute la variabilité physiologique complexe d'un patient diabétique de type 1.

1.4.2 Objectifs et contributions de la thèse

L'objectif de la thèse est d'adresser le problème de régulation et se focalise uniquement sur l'algorithme de contrôle qui permet de commander la pompe à insuline en boucle fermée avec un capteur CGM. Le but est d'exploiter les outils de l'automatique moderne afin de proposer de nouvelles solutions vis à vis du contrôle de la glycémie en boucle fermée. La plupart des solutions développées se basant aujourd'hui sur les commandes PID/MPC (13 systèmes sur 18 en 2016 proposent une solution basée sur le correcteur PID ou le MPC [110]). La thèse se place dans le contexte de la commande robuste H_∞ et a pour objectif de proposer une alternative aux solutions actuellement proposées.

À noter que dans le cadre de cette thèse, nous nous limitons à la régulation de la glycémie chez les patients adultes uniquement. En effet, un consensus d'experts français sur le diabète [45] recommande l'utilisation de la boucle fermée sur les patients adultes, formés à estimer les glucides ingérés lors des repas et possédant une maîtrise des dispositifs de pompes à insuline et de capteur de glycémie. Ils n'excluent pas cependant l'utilisation de la boucle fermée sur des patients plus jeunes. Ils rappellent en revanche que par exemple la variabilité des besoins en insuline chez les enfants est plus élevée que chez les adultes [35], rendant complexe la régulation en boucle fermée chez les jeunes patients. Ceci couplé aux spécificités relatives au traitement du diabète chez les populations jeunes (assiduité au traitement, comptage des glucides, régimes spécifiques...) conduit au choix de limiter le cadre de ce travail aux patients adultes.

Le but est de s'appuyer sur le simulateur haute fidélité UVA/Padova [33], qui est actuellement le seul simulateur approuvé par la FDA pour les tests pré-cliniques pour le traitement du diabète, afin de développer une commande robuste répondant aux limitations explicitées dans la section 1.4.1. Cette commande robuste devra permettre de mettre en place une boucle fermée reposant sur un capteur CGM et une pompe à insuline. La boucle fermée devra satisfaire différents critères classiques en automatique (marges de stabilités, temps de réponse, analyses pire cas de robustesse...) ainsi que les critères cliniques usuellement utilisés dans le monde médical [45].

Dans un premier temps, il s'agira de construire un modèle incertain qui permettra de modéliser une cohorte de patients possédant des paramètres physiologiques différents (âge, poids, besoin quotidien en inuline, durée du diabète, sensibilité à l'insuline etc.). Ce modèle doit permettre de prendre en compte cette variabilité physiologique et servira de base pour la synthèse d'une commande robuste dans une deuxième temps.

Afin de trouver ce modèle incertain qui sera sous forme *Linear Fractional Transform* (LFT), le modèle de Dalla Man [32] sera linéarisé autour d'une série de points de fonctionnement permettant ainsi de construire une famille de modèles linéaires. Cette famille de modèles linéaires a pour but de capturer les variabilités des patients afin de l'intégrer

dans un modèle incertain. Cette famille de modèles sera enfin testée dans le simulateur afin de s'assurer de sa fidélité.

Ensuite, la contribution principale de la thèse sera la synthèse d'une loi de commande robuste et unique qui conviendra à la cohorte entière de patients étudiés. Comme expliqué précédemment les recommandations médicales poussent à l'individualisation des boucles fermées des patients, en raison de meilleures performances observées. Un des objectifs de la thèse est, en s'appuyant sur les outils de la commande robuste H_∞ , de montrer qu'il est possible de synthétiser une loi de commande unique, qui prend en compte la variabilité des patients au sein d'une cohorte et qui démontre des résultats acceptables en simulation. La loi de commande devra donc être capable de garantir un certain niveau de performance même dans le pire cas possible, c'est-à-dire un patient présentant une forte variabilité par rapport à un patient "moyen" fictif.

Une telle loi de commande serait alors robuste aux variabilités physiologiques des patients, au bruit de mesure et ne nécessiterait pas d'individualisation ni d'annonce des repas. Ces différents avantages combinés devraient donc permettre simplifier la prise en charge du diabète de type 1 par les patients ou les professionnels de santé et représentent donc la contribution principale de la thèse.

Chapitre 2

Éléments de théorie pour la synthèse d'une commande robuste H_∞ et l'analyse de performance par μ -analyse

Sommaire

2.1 Outils et notions pour la commande robuste H_∞	38
2.1.1 Notations	38
2.1.2 Valeurs singulières d'une matrice complexe constante	38
2.1.3 Normes k de vecteurs et de matrices	39
2.1.4 Norme H_∞ d'une matrice de transfert	39
2.2 Le problème H_∞ en commande	40
2.2.1 Problème H_∞ standard	40
2.2.2 Résolution par équations de Riccati algébriques	41
2.2.3 Résolution par problème d'optimisation sous contraintes	43
2.3 Approche sensibilité mixte	45
2.3.1 Position du problème	45
2.3.2 Choix des fonctions de pondérations	47
2.4 Prise en compte des incertitudes	48
2.4.1 Cas des incertitudes non structurées	48
2.4.2 Cas des incertitudes structurées	50
2.5 Analyse de la stabilité et de la performance robuste	52
2.5.1 Mise en forme du problème	52
2.5.2 Analyse non structurée	54
2.5.3 Analyse structurée : la μ -analyse	54
2.5.4 Analyse pire cas	55
2.6 Conclusions	56

Ce chapitre présente plusieurs outils et concepts nécessaires à la synthèse d'une commande H_∞ . Dans un premier temps quelques notions d'automatique sont présentés. Elle seront utiles pour la compréhension du problème H_∞ qui sera énoncé dans un second temps. Deux méthodes de résolutions de ce problème, s'appuyant respectivement sur la résolution d'équations de Riccati et d'Inégalités Matricielles Linéaires (LMI) seront ensuite abordés. Par la suite, l'approche dite de sensibilité mixte sera présentée. Une section traitera ensuite de la prise en compte des incertitudes de modélisation dans le cas des incertitudes structurées et non structurées. Enfin, une dernière section traitera de la mise en forme du problème pour la μ -analyse avant de présenter cette dernière.

2.1 Outils et notions pour la commande robuste H_∞

Cette section présente les outils mathématiques utilisés dans le cadre de la synthèse d'une commande robuste H_∞ .

2.1.1 Notations

Considérons un système linéaire H sous forme de représentation d'état tel que

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) = Cx(t) + Du(t) \end{cases} \quad (2.1)$$

où $x(t) \in \mathbb{R}^n$ est le vecteur d'état, $u(t) \in \mathbb{R}^q$ est le vecteur des entrées et $y(t) \in \mathbb{R}^m$ est le vecteur des sorties. $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $B \in \mathbb{R}^{n \times q}$, $C \in \mathbb{R}^{m \times n}$ et $D \in \mathbb{R}^{m \times q}$. La matrice de transfert $H(s)$ du système est définie telle que

$$y(s) = H(s)u(s) \quad (2.2)$$

avec $y(s)$ et $u(s)$ les transformées de Laplace de $y(t)$ et $u(t)$ à conditions initiales nulles (s est la variable de Laplace). $H(s)$ s'obtient par la relation :

$$H(s) = D + C(sI - A)^{-1}B. \quad (2.3)$$

Par la suite, on utilisera la notation suivante pour faire référence à la représentation d'état 2.1 :

$$H : \left[\begin{array}{c|c} A & B \\ \hline C & D \end{array} \right]. \quad (2.4)$$

2.1.2 Valeurs singulières d'une matrice complexe constante

Soit une matrice $M \in \mathbb{C}^{m \times n}$ avec $m \geq n^1$, sa décomposition en valeurs singulières (SVD) est donnée par :

$$M = U\Sigma V^*, \quad \Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_1 \\ 0_{k \times n} \end{pmatrix} \quad (2.5)$$

$U \in \mathbb{C}^{m \times m}$ et $V \in \mathbb{C}^{n \times n}$ des matrices de vecteurs de base orthonormés dits respectivement vecteurs singuliers à gauche et à droite. $0_{k \times n}$ est une matrice de zéros, de dimensions $k \times n$ telle que $\Sigma \in \mathbb{R}^{m \times n}$ et $k = m - n$. Dans le cas où $m = n$, cette matrice d'éléments nuls n'apparaît pas. La matrice $\Sigma_1 \in \mathbb{C}^{n \times n}$ est une matrice diagonale qui contient les n valeurs singulières σ_i , $i = 1, \dots, n$ de la matrice M :

$$\Sigma_1 = \text{diag}(\sigma_1, \dots, \sigma_n), \quad (2.6)$$

avec

$$\sigma_i(M) = \sqrt{\lambda_i(M^*M)}, \quad (2.7)$$

λ_i désigne la i ème valeur propre de la matrice associée. Par convention, les valeurs singulières sont rangées par ordre décroissant dans la matrice Σ_1 . On a donc $\sigma_1(M) = \bar{\sigma}(M)$ et $\sigma_n(M) = \underline{\sigma}(M)$ où $\bar{\sigma}(M)$ et $\underline{\sigma}(M)$ correspondent respectivement à la plus grande et la plus petite valeur singulière de M .

Quelques propriétés des valeurs singulières, pour toutes matrices $A, B \in \mathbb{C}$ (l'espace vectoriel complexe), de dimensions compatibles :

1. Le cas $n > m$ se déduit facilement de ce qui suit par l'opération de transposition de matrice.

- $\bar{\sigma}(A) = 0 \Leftrightarrow A = 0$,
- $\forall \alpha \in \mathbb{C}, \quad \sigma_i(\alpha A) = |\alpha| \sigma_i(A)$,
- $\bar{\sigma}(A + B) \leq \bar{\sigma}(A) + \bar{\sigma}(B)$,
- $\bar{\sigma}(AB) \leq \bar{\sigma}(A)\bar{\sigma}(B)$,
- $\underline{\sigma}(AB) \geq \underline{\sigma}(A)\underline{\sigma}(B)$,
- $\bar{\sigma}(A_1 A_2 \dots A_n) \leq \sqrt{n} \max(\bar{\sigma}(A_1), \dots, \bar{\sigma}(A_n))$.

2.1.3 Normes k de vecteurs et de matrices

Pour un vecteur $x \in \mathbb{C}^n$, on peut écrire sa *norme-k* telle que :

$$\|x\|_k = \left(\sum_{i=1}^n |x_i|^k \right)^{1/k}. \quad (2.8)$$

De la même manière, pour une matrice $M \in \mathbb{C}^{m \times n}$, on peut définir la *norme-k* matricielle induite par la *norme-k* de vecteurs telle que :

$$\|M\|_k = \max_{x \neq 0} \frac{\|Mx\|_k}{\|x\|_k}. \quad (2.9)$$

Lorsque $k = 2$, on parle alors de la norme L_2 et similairement, lorsque $k = \infty$, c'est la norme L_∞ .

2.1.4 Norme H_∞ d'une matrice de transfert

La notion de valeur singulière d'une matrice de transfert, est l'extension au cas multivariable de la notion de gain d'un système, à une pulsation ω notée usuellement $|H(j\omega)|$. Dans le cas multivariable, cette notion de gain se traduit alors par les valeurs singulières $\sigma_i(H(j\omega))$. Soit un système, supposé stable, défini tel que :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) = Cx(t) + Du(t). \end{cases} \quad (2.10)$$

La matrice de transfert correspondante est donc $H(s) = C(sI - A)^{-1}B + D$. L'espace d'appartenance de $H(s)$ est noté classiquement RH_∞ . Alors, pour toute matrice $H(s) \in RH_\infty$, la norme H_∞ de H est définie telle que :

$$\|H\|_\infty = \sup_{\omega} \bar{\sigma}(H(j\omega)). \quad (2.11)$$

On interprète cette relation mathématiquement sans ambiguïté, comme la valeur la plus élevée du gain du système sur l'ensemble des pulsations ω . De la relation $y(s) = H(s)u(s)$ et en utilisant (2.9), il vient :

$$\|H\|_\infty = \sup_{\|u\|_2 \neq 0, u \in H_2} \frac{\|y\|_2}{\|u\|_2}. \quad (2.12)$$

Le système étant supposé stable, il vient que pour tout $u(t) \in L_2$ (ou plutôt H_2), $y(t) \in H_2$. Ainsi, $y(t)$ est l'image de $u(t)$ par l'opérateur H défini sur H_2 . Le terme de droite de l'équation 2.12 définit donc le gain L_2 de l'opérateur H , qui est en fait le plus grand gain en énergie associé à l'opérateur H . Il vient que la norme H_∞ d'une matrice de transfert $H(s)$ correspond au taux d'amplification énergétique maximum sur l'espace des pulsations $\omega \in [0, +\infty[$.

Calculer $\|H\|_\infty$ revient donc à chercher le maximum de $\bar{\sigma}(H(j\omega))$. Il est possible d'estimer une telle valeur en balayant les fréquences ω et en évaluant à chaque pas $\bar{\sigma}(H(j\omega))$. En revanche, suivant le pas choisi pour un tel balayage, il y a un risque de sous-estimer la norme H_∞ du système. Il est cependant possible de trouver γ , un majorant de la norme H_∞ , grâce à la propriété suivante :

Propriété 1. [40] soit un système $H : \left[\begin{array}{c|c} A & B \\ \hline C & D \end{array} \right]$ et $\gamma \in \mathbb{R}_+$ tel que $\gamma > \bar{\sigma}(D)$. Alors $\|H\|_\infty < \gamma$ si et seulement si la matrice hamiltonienne :

$$H_\gamma = \begin{pmatrix} A - BR^{-1}D^TC & -\gamma BR^{-1}B^T \\ \gamma C^T S^{-1}C & -A^T + C^T DR^{-1}B^T \end{pmatrix} \quad \text{avec} \quad \begin{array}{l} R = D^T D - \gamma^2 I \\ S = DD^T - \gamma^2 I \end{array}, \quad (2.13)$$

n'a pas de valeurs propres sur l'axe imaginaire. Sinon, $\gamma = \bar{\sigma}(D)$.

2.2 Le problème H_∞ en commande

Le problème de commande H_∞ sous sa forme standard consiste à déterminer un correcteur K qui assure la stabilité intrinsèque asymptotique du système bouclé, tel que la norme H_∞ d'un transfert multivariable entre un vecteur d'entrée notée d ci-après, et un vecteur de sortie noté z ci-après (appelé "vecteur des objectifs de contrôle"), soit minimal. Cette section du manuscrit est dédiée à ce problème et présente deux manières de résoudre ce problème, la première est basée sur la résolution simultanée de deux équations algébriques de Riccati [51], et la deuxième sur la résolution d'un problème d'optimisation dit "Semi Definite Programming" qui consiste en un problème d'optimisation sous contraintes LMI (*Linear Matrix Inequalities*) [49].

2.2.1 Problème H_∞ standard

Soit une matrice de transfert $P(s)$ qui modélise les relations entre les entrées d , u et les sorties z et y telles que représentées sur la figure 2.1. d représente les entrées extérieures, perturbations, bruits..., u est le signal de commande, z est le signal des objectifs de contrôle et y est la sortie mesurable du système.

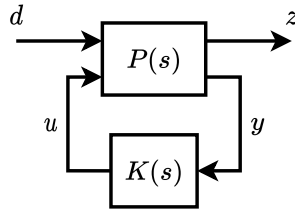


FIGURE 2.1 : Problème H_∞ standard.

La Transformée Linéaire Fractionnaire (LFT) permet alors d'exprimer la connexion entre les deux systèmes $P(s)$ et $K(s)$ dans le cadre de la figure 2.1. En effet, d'après la figure 2.1, on a :

$$\begin{pmatrix} z(s) \\ y(s) \end{pmatrix} = P(s) \begin{pmatrix} d(s) \\ u(s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} P_{zd}(s) & P_{zu}(s) \\ P_{yd}(s) & P_{yu}(s) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} d(s) \\ u(s) \end{pmatrix}. \quad (2.14)$$

La fonction de transfert entre l'entrée $d(s)$ et la sortie $z(s)$ s'écrit alors comme la LFT basse suivante, la notation \mathcal{F}_l est utilisée pour souligner le caractère bas (*lower*) de la LFT :

$$\begin{aligned} z(s) &= \mathcal{F}_l(P, K)d(s) \\ \mathcal{F}_l(P, K) &= P_{zd} + P_{zu}K(I - P_{yu}K)^{-1}P_{yd}. \end{aligned} \quad (2.15)$$

L'objectif de la synthèse H_∞ revient à minimiser le critère

$$\sup_{\|d\|_2 \neq 0, d \in H_2} \frac{\|z\|_2}{\|d\|_2} \quad (2.16)$$

qui se formule ainsi (problème connu sous la forme du problème H_∞ standard) :

Problème H_∞ standard : pour $P(s)$ une matrice de transfert à coefficients réels et un espace \mathcal{K} qui contient l'ensemble des correcteurs $K(s)$, le calcul d'un correcteur optimal $K(s)^* \in \mathcal{K}$ revient à résoudre le problème d'optimisation suivant :

$$\begin{aligned} &\text{minimiser } \gamma \text{ tel que :} \\ &K(s) \text{ stabilise } P(s) \text{ intrinsèquement,} \\ &K(s) \in \mathcal{K}, \|\mathcal{F}_l(P, K)\|_\infty < \gamma. \end{aligned} \quad (2.17)$$

Le correcteur assurant $\gamma = \gamma_{opt}$ le plus petit possible est alors le correcteur "optimal".

Il est aussi possible de poser le problème H_∞ de manière dite "sous-optimale", de la manière suivante : pour un $\gamma > 0$, trouver $K(s)$ qui stabilise le système de la figure 2.1 et assure $\|\mathcal{F}_l(P, K)\|_\infty < \gamma$. Comme le montre (2.17), le choix de l'espace admissible de solutions \mathcal{K} joue un rôle important dans la recherche du correcteur optimal. La solution dite "d'ordre plein" appartient à l'espace $\bar{\mathcal{K}}$ défini tel que l'ordre du correcteur K est celui du modèle P .

Toute composante des matrices d'état A_c, B_c, C_c, D_c du correcteur K , sont ainsi des variables libres et on a $n^2 + n(n_y + n_u) + n_y n_u$ degrés de libertés. De plus, $\bar{\mathcal{K}}$ est le plus grand espace des solutions des correcteurs recherchés, qui est convexe. Trouver une solution dans $\bar{\mathcal{K}}$ peut donc se faire en utilisant des algorithmes d'optimisation.

Par la suite, on s'intéresse aux solutions appartenant à $\bar{\mathcal{K}}$. La représentation d'état de $P(s)$ s'écrit :

$$P : \left[\begin{array}{c|cc} A & B_d & B_u \\ \hline C_z & D_{zd} & D_{zu} \\ C_y & D_{yd} & D_{yu} \end{array} \right] \quad (2.18)$$

telle que

$$\begin{pmatrix} \dot{x}(t) \\ z(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = P \begin{pmatrix} x(t) \\ d(t) \\ u(t) \end{pmatrix} \quad (2.19)$$

avec $x \in \mathbb{R}^n, d \in \mathbb{R}^{n_d}, u \in \mathbb{R}^{n_u}, z \in \mathbb{R}^{n_z}$ et $y \in \mathbb{R}^{n_y}$.

2.2.2 Résolution par équations de Riccati algébriques

Avant de présenter brièvement les points clés de la méthode de résolution, il convient de rappeler ce qu'est une équation de Riccati algébrique. Soient $P = P^T, Q = Q^T$

et A trois matrices de dimensions compatibles telle que $P, Q, A \in \mathbb{R}^{n \times n}$. On note X , la solution de l'équation de Riccati algébrique telle que $\mathcal{Re}[\lambda(A - PX)] < 0$, $\mathcal{Re}[\lambda(\cdot)]$ désignant la partie réelle des valeurs propres. L'équation de Riccati algébrique correspondante s'écrit :

$$XA + A^T X - XPX + Q = 0. \quad (2.20)$$

Par soucis de simplification, la matrice X pourra aussi être notée comme :

$$X = \text{Ric} \begin{pmatrix} A & -P \\ -Q & -A^T \end{pmatrix}. \quad (2.21)$$

où $\text{Ric}(\cdot)$ désigne l'opérateur de Riccati, permettant d'obtenir la matrice X , solution de (2.20).

Supposons les hypothèses suivantes vérifiées [40] :

$H_1)$ (A, B_u) est stabilisable et (C_y, A) est détectable.

$H_2)$ $\text{rang}(D_{zu}) = n_u$ et $\text{rang}(D_{yd}) = n_y$.

$H_3)$ $\text{rang} \begin{pmatrix} A - j\omega I_n & B_u \\ C_z & D_{zu} \end{pmatrix} = n + n_u \forall \omega \in \mathbb{R}$ avec I_n la matrice identité de taille n .

$H_4)$ $\text{rang} \begin{pmatrix} A - j\omega I_n & B_d \\ C_y & D_{yd} \end{pmatrix} = n + n_y \forall \omega \in \mathbb{R}$.

En outre, par une série de transformations sur (2.18) [121, 97], il est possible de faire en sorte que les 4 hypothèses suivantes soient vérifiées :

$H_5)$ $D_{zu} = 0_{n_z \times n_u}$.

$H_6)$ $D_{yu} = 0_{n_y \times n_u}$.

$H_7)$ $D_{zu}^T (C_z \ D_{zu}) = (0 \ I_{n_y})$ qui représente une matrice de 0 de taille adéquate complétée de I_{n_y} , la matrice identité de taille n_y .

$H_8)$ $(B_d \ D_{yd})^T D_{yd}^T = (0 \ I_{n_y})^T$.

Considérons à présent les matrices Hamiltoniennes suivantes :

$$L_\infty : \begin{bmatrix} A & \gamma^{-2} B_d B_d^T - B_u B_u^T \\ -C_z^T C_z & -A^T \end{bmatrix}, \quad (2.22)$$

$$J_\infty : \begin{bmatrix} A^T & \gamma^{-2} C_z^T C_z - C_y^T C_y \\ -B_d B_d^T & -A \end{bmatrix}, \quad (2.23)$$

si les hypothèses $H_1) - H_8)$ sont vérifiées, [39] donne alors le théorème suivant :

Théorème 1. [39] Sous les hypothèses $H_1)$ à $H_8)$, le problème de commande H_∞ admet une solution si et seulement si les conditions suivantes sont vérifiées :

i) L_∞ n'a pas de valeurs propres sur l'axe des imaginaires.

ii) J_∞ n'a pas de valeurs propres sur l'axe des imaginaires.

iii) Il existe une matrice $X_\infty = \text{Ric}(L_\infty) \geq 0$.

iv) Il existe une matrice $Y_\infty = \text{Ric}(J_\infty) \geq 0$.

v) $\rho(X_\infty Y_\infty) < \gamma^2$ où $\rho(\cdot)$ est le module de la plus grande valeur propre.

Dans ce cas, un contrôleur, appelé contrôleur central² (on rappelle qu'on travaille dans l'espace $\bar{\mathcal{K}}$), solution du problème de commande H_∞ , qui vérifie $\|\mathcal{F}_l(P, K)\|_\infty < \gamma$

2. Ce correcteur correspond à choisir le paramètre de Youla égal à zéro, voir [51, 39] pour de plus amples détails sur la paramétrisation de Youla et de l'ensemble des correcteurs H_∞ solutions du problème.

est donné par :

$$K : \left[\begin{array}{c|c} A_c & B_c \\ \hline C_c & D_c \end{array} \right] \quad (2.24)$$

Avec

$$A_c = A + \gamma^{-2} + B_d B_d^T X_\infty - B_u B_u^T X_\infty - Z_\infty Y_\infty C_y^T C_y, \in \mathbb{R}^{n \times n} \quad (2.25)$$

$$B_c = Z_\infty Y_\infty C_y^T, \quad (2.26)$$

$$C_c = -B_u^T X_\infty, \quad (2.27)$$

$$D_c = 0 \quad (2.28)$$

$$Z_\infty = (I_n - \gamma^{-2} Y_\infty X_\infty)^{-1}. \quad (2.29)$$

A noter que D_c représente ici une matrice d'éléments nuls de taille compatible. D'un point de vue pratique, la mise en place d'une telle résolution par équations de Ricatti, consiste à approcher dans un premier temps la valeur de γ voulue par dichotomie en vérifiant à chaque étape les conditions $i) - v)$ du théorème 1. Cette procédure, appelée γ -itération permet de s'approcher suffisamment du gain optimal γ_{opt} qui permet ensuite grâce à (2.24) de trouver le correcteur central satisfaisant les contraintes du problème H_∞ standard.

2.2.3 Résolution par problème d'optimisation sous contraintes

Les auteurs dans [49], proposent de formuler le problème de commande H_∞ comme un problème d'optimisation sous contraintes LMI (*Linear Matrix Inequalities*). Cette solution plus récente et plus générale permet aussi de relaxer les hypothèses $H_2) - H_8)$.

La méthode proposée dans [49] s'appuie sur deux lemmes. Le premier, appelé lemme borné réel est donné ci-dessous et sa démonstration peut être trouvée dans [99].

Lemme 1. [99] soit la représentation d'état

$$\mathcal{F}_l(P, K) : \left[\begin{array}{c|c} A_{cl} & B_{cl} \\ \hline C_{cl} & D_{cl} \end{array} \right]$$

avec $A_{cl} \in \mathbb{R}^{q \times q}$, $B_{cl} \in \mathbb{R}^{q \times q_u}$, $C_{cl} \in \mathbb{R}^{q_y \times q}$ et $D_{cl} \in \mathbb{R}^{q_y \times q_u}$. alors $\|\mathcal{F}_l(P, K)\|_\infty < \gamma$ si et seulement si il existe X , une matrice symétrique strictement définie positive telle que :

$$\begin{pmatrix} A_{cl}^T X + X A_{cl} & X B_{cl} & C_{cl}^T \\ B_{cl}^T X & -\gamma I_{q_y} & D_{cl}^T \\ C_{cl} & D_{cl} & -\gamma I_{q_y} \end{pmatrix} < 0. \quad (2.30)$$

où I_{q_u} et I_{q_y} sont des matrices identités de tailles q_u et q_y .

Le second lemme, appelé lemme de projection dont la preuve peut être trouvée dans [49] est donné sous la forme suivante :

Lemme 2. [49] soient les matrices $\Psi \in \mathbb{R}^{m \times m}$, $P \in \mathbb{R}^{a \times m}$ et $Q \in \mathbb{R}^{b \times m}$ et la matrice Θ telle que l'équation (2.30) puisse s'écrire :

$$\Psi + Q^T \Theta^T P + P^T \Theta Q < 0. \quad (2.31)$$

où :

- les matrices P et Q dépendent seulement des données du problème, c'est à dire $A, B_d, B_u, C_z, C_y, D_{zd}, D_{zu}, D_{yd}, D_{yu}$,

- Θ contient les matrices A_k, B_k, C_k, D_k du correcteur K tel que $K : \left[\begin{array}{c|c} A_k & B_k \\ \hline C_k & D_k \end{array} \right]$.

Alors, pour W_P et W_Q des matrices qui représentent une base des noyaux de P et Q respectivement, il existe une solution à (2.31) si et seulement si :

$$\begin{cases} W_P^T \Psi W_P < 0 \\ W_Q^T \Psi W_Q < 0. \end{cases} \quad (2.32)$$

En s'appuyant sur ces deux lemmes, [49] démontre le théorème suivant :

Théorème 2. Sous l'hypothèse H_1), le problème H_∞ admet une solution si et seulement si il existe deux matrices symétriques S et R satisfaisant le système de LMIs :

$$\left(\begin{array}{c|c} \mathcal{N}_R & 0 \\ \hline 0 & I_{n_d} \end{array} \right)^T \left(\begin{array}{cc|c} AR + RA^T & RC_z^T & B_d \\ C_z R & -\gamma I_{n_z} & D_{zd} \\ \hline B_d^T & D_{zd}^T & -\gamma I_{n_d} \end{array} \right) \left(\begin{array}{c|c} \mathcal{N}_R & 0 \\ \hline 0 & I_{n_d} \end{array} \right) < 0 \quad (2.33)$$

$$\left(\begin{array}{c|c} \mathcal{N}_S & 0 \\ \hline 0 & I_{n_z} \end{array} \right)^T \left(\begin{array}{cc|c} A^T S + SA & SB_d & C_z^T \\ B_d^T S & -\gamma I_{n_d} & D_{zd}^T \\ \hline C_z & D_{zd} & -\gamma I_{n_z} \end{array} \right) \left(\begin{array}{c|c} \mathcal{N}_S & 0 \\ \hline 0 & I_{n_z} \end{array} \right) < 0 \quad (2.34)$$

$$\begin{pmatrix} R & I_n \\ I_n & S \end{pmatrix} \geq 0 \quad (2.35)$$

où \mathcal{N}_R et \mathcal{N}_S sont les bases des noyaux respectifs de $(B_u^T D_{zu}^T)$ et $(C_y C_{yd})$.

Les auteurs de [49] précisent que la solution aux équations (2.33), (2.34) et (2.35) ne dépend pas du choix de \mathcal{N}_R et \mathcal{N}_S mais que ces dernières doivent être choisies comme orthonormales pour des raisons de stabilité numériques. De plus, il existe des correcteurs d'ordre réduit $r < n$ (on travaille alors dans un sous-espace de $\overline{\mathcal{K}}$) si et seulement si les matrices R et S , vérifient en plus la condition suivante :

$$\text{rang}(I - RS) \leq r. \quad (2.36)$$

Pour former le correcteur $K(s) = C_k(sI - A_k)^{-1}B_k + D_k$, on procède de la manière suivante [49].

- 1) On résout le système de LMIs précédent, grâce à des algorithmes d'optimisation convexes (numériques) tels que la méthode du point intérieur ou l'algorithme ellipsoïdal [20]. On détermine ainsi R et S .
- 2) On détermine M et N , par décomposition en valeurs singulières, en résolvant l'équation

$$RS + MN^T = I. \quad (2.37)$$

3) On détermine X , solution de

$$X \begin{pmatrix} R & I \\ M^T & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} I & S \\ 0 & N^T \end{pmatrix}. \quad (2.38)$$

4) On injecte cette solution dans l'équation

$$\Psi + Q^T \Theta^T P + P^T \Theta Q < 0. \quad (2.39)$$

Cette inégalité est alors une LMI en Θ , ce qui permet de déterminer la solution

$$\Theta = \begin{pmatrix} A_k & B_k \\ C_k & D_k \end{pmatrix}. \quad (2.40)$$

Remarque : On peut calculer Θ soit en utilisant un algorithme d'optimisation convexe, comme précédemment, soit par des méthodes "classiques" d'algèbre matricielle.

2.3 Approche sensibilité mixte

Cette section présente l'approche sensibilité mixte de la commande robuste H_∞ et sa mise sous forme standard vue à la section 2.2. L'objectif est d'introduire des fonctions de pondérations qui permettent de définir des gabarits fréquentiels sur les fonctions de sensibilité de la boucle fermée. Ces fonctions de pondération permettent d'imposer des critères de performances à la boucle fermée tels que la bande passante, l'erreur statique, la marge de module ou encore la sensibilité de la commande au bruit de mesure.

2.3.1 Position du problème

Soit le schéma d'asservissement classique de la figure 2.2 où p_e et p_s sont les éventuelles perturbations externes du système.

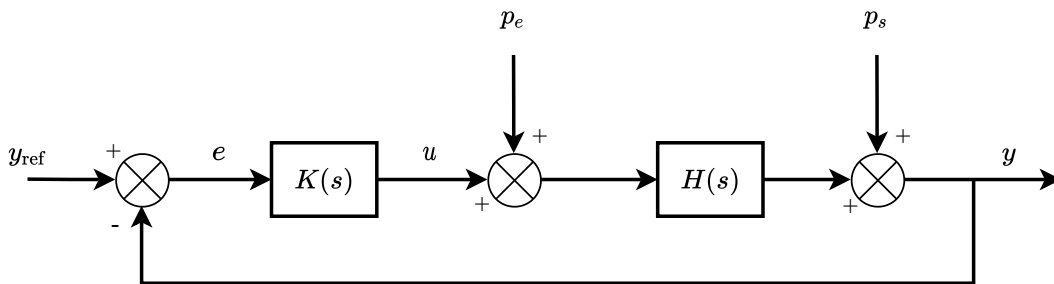


FIGURE 2.2 : Schéma classique de la boucle fermée.

Cette boucle fermée peut être caractérisée par les transferts :

- $S(s) = (I + H(s)K(s))^{-1}$, la fonction de sensibilité, c'est-à-dire le transfert entre y_{ref} et e ou encore le transfert entre p_s et y ,
- $R(s) = S(s)K(s)$, la fonction de sensibilité de la commande, c'est-à-dire la manière dont y_{ref} affecte le signal de commande u ,
- $S(s)H(s)$, le transfert entre la sortie y et la perturbation p_e du signal de commande u ,

- $T(s) = H(s)K(s)S(s) = I - S(s)$, la fonction de sensibilité complémentaire, le transfert entre y_{ref} et y .

Remarque : dans le cadre multivariable, il existe 4 autres transferts permettant de caractériser la boucle fermée :

- $S' = (I + KG)^{-1}$,
- $R' = KS'$,
- HS' ,
- $T' = I - S'$.

Par la suite, on se situera dans le cas monovarié et on se focalisera sur les 3 transferts S , R et T . Il est alors possible de contraindre le comportement de ces trois fonctions de sensibilité en introduisant des fonctions de pondérations $W_1(s)$, $W_2(s)$ et $W_3(s)$ comme sur la figure 2.3.

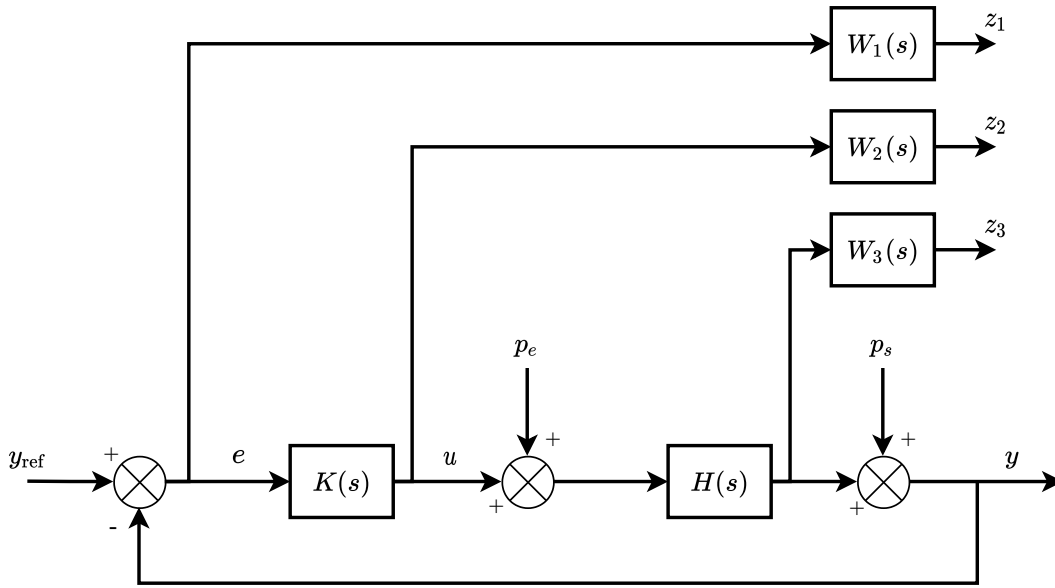


FIGURE 2.3 : Problème de sensibilité mixte.

L'objectif de l'approche sensibilité mixte est de déterminer le régulateur $K(s)$ tel que les contraintes suivantes soient vérifiées :

$$\|W_1 S\|_\infty < 1, \quad (2.41)$$

$$\|W_2 R\|_\infty < 1, \quad (2.42)$$

$$\|W_3 T\|_\infty < 1, \quad (2.43)$$

Déterminer $K(s)$ satisfaisant (2.41), (2.42) et (2.43) peut se faire à l'aide de la technique H_∞ non lisse [8] qui n'est pas abordée dans le cadre de ce travail. On préfère utiliser la technique qui vise à rassembler (2.41), (2.42) et (2.43) en une condition unique (condition suffisante seulement) :

$$\|T_{zd}\|_\infty = \left\| \begin{array}{c} W_1 S \\ W_2 R \\ W_3 T \end{array} \right\|_\infty \leq 1. \quad (2.44)$$

où T_{zd} désigne le transfert entre d et z . On a alors, en vertu des propriétés sur les valeurs

singulières max, (vues à la section 2.1.2) :

$$\|T_{zd}\|_\infty = \left\| \begin{array}{c} W_1 S \\ W_2 R \\ W_3 T \end{array} \right\|_\infty \leq \sqrt{3} \max(\|W_1 S\|_\infty, \|W_2 R\|_\infty, \|W_3 T\|_\infty) \quad (2.45)$$

Le problème de sensibilité mixte se définit alors comme un cas particulier du problème H_∞ sous optimal où le critère $\|\mathcal{F}_l(P, K)\|_\infty$ devient $\|T_{zd}\|_\infty$. Cette version du problème H_∞ sous-optimal peut alors être résolue par l'approche basée sur les équations de Riccati ou par l'approche basée sur la résolution LMI détaillée précédemment. Si la solution γ^* est strictement inférieure à 1 alors (2.41), (2.42) et (2.43) sont vérifiées. À noter qu'à cause de (2.45), une solution $1 < \gamma^* < \sqrt{3}$ peut aussi être viable et répondre au problème, il convient alors de tester (2.41), (2.42) et (2.43) séparément *a posteriori* pour vérifier si les contraintes d'inégalités sont satisfaites.

2.3.2 Choix des fonctions de pondérations

L'élément clé de l'approche sensibilité mixte de la commande H_∞ , est donc le choix des pondérations W_1, W_2 et W_3 qui permettent de fixer les objectifs de contrôle. Dans les paragraphes qui suivent, nous donnons des éléments permettant de choisir celles-ci de façon générique et ce quelque soit le système à commander.

Pondération $W_1(s)$ sur $S(s)$

La fonction de pondération $W_1(s)$ permet de fixer la bande passante de la boucle fermée ainsi que les objectifs de précision de la loi de commande. Typiquement, $W_1(s)$ est construite comme suit :

$$W_1^{-1}(s) = \left(\frac{s + \omega_l}{s/M + \omega_{c1}} \right)^n. \quad (2.46)$$

La valeur de $1/M$ limite en haute fréquence le gain de la réponse fréquentielle de $S(j\omega)$ et correspond à la marge de module minimale souhaitée. $\omega_l \ll \omega_{c1}$ est introduite afin de rendre $W_1(s)$ inversible et peut être choisie de manière arbitraire. Plus ω_l est basse, plus le gain de $W_1(s)^{-1}$ (et donc de $S(j\omega)$) est bas en basse fréquences ce qui permet de garantir des précisions de plus en plus importantes sur la loi de commande. $n \geq 1$ est l'ordre de l'action intégrale que l'on souhaite donner au correcteur. Enfin, ω_{c1} fixe la bande passante.

Pondération $W_2(s)$ sur $R(s)$

Le choix de la fonction de pondération $W_2(s)$ permet de faire en sorte que le signal de commande u soit contraint en énergie et permet ainsi de maîtriser les problèmes de saturation d'actionneurs ainsi que son agitation (phénomène haute fréquences). Typiquement $W_2(s)$ est choisie telle que :

$$W_2^{-1}(s) = \left(\frac{s/\omega_h + \omega_{c2}}{s + \omega_{c2}/M_u} \right)^m \quad (2.47)$$

où M_u permet de contraindre la valeur du gain de la commande en basse fréquence, ω_h est introduit pour rendre $W_2(s)$ inversible, ω_{c2} est choisi le plus petit possible, ce qui donne un caractère passe-bas au correcteur K (où $m \geq 1$ agit sur l'ordre du filtre ainsi réalisé), permettant ainsi de limiter l'agitation du signal de commande u .

Pondération $W_3(s)$ sur $T(s)$

La fonction de pondération W_3 qui agit sur T peut se construire de la même manière que W_2 :

$$W_3^{-1}(s) = \left(\frac{s/\omega_{h3} + \omega_{c3}}{s + \omega_{c3}/M_T} \right)^k \quad (2.48)$$

avec ω_{h3} introduite pour rendre W_3 inversible, ω_{c3} choisie la plus petite possible, k l'ordre du filtre et M_T qui limite la valeur maximale de T . A noter qu'à cause de la contrainte $I = S + T$, qui implique un couplage sur les $\bar{\sigma}$ de W_1 et W_3 , les paramètres de W_3 ne doivent pas être choisis de façon contradictoire à ceux de W_1 .

2.4 Prise en compte des incertitudes

Dans la pratique, un modèle n'est jamais certain. Les incertitudes peuvent venir de plusieurs sources, telles que des dynamiques ou non-linéarités négligées ou encore des approximations ou variations dans les paramètres du modèle. On distingue alors deux types d'incertitudes :

- **les incertitudes non structurées** qui sont représentées par des variations du modèle nominal dans le domaine fréquentiel.
- **les incertitudes structurées** qui représentent les variations sur les valeurs des paramètres du modèle, les incertitudes structurées sont donc des incertitudes paramétriques.

2.4.1 Cas des incertitudes non structurées

Incertitudes additives

Dans le cadre des incertitudes additives, la relation entre le modèle réel $H(s)$, un modèle nominal $H_0(s)$ et une incertitude $\Delta_a(s)$ s'écrit :

$$H(s) = H_0(s) + W_a(s)\Delta_a(s) \quad \text{tq} \quad \|\Delta_a\|_\infty \leq 1. \quad (2.49)$$

$W_a(s)$ est une fonction de pondération dont le gabarit fréquentiel en gain permet de quantifier l'écart entre H et H_0 , fréquence par fréquence.

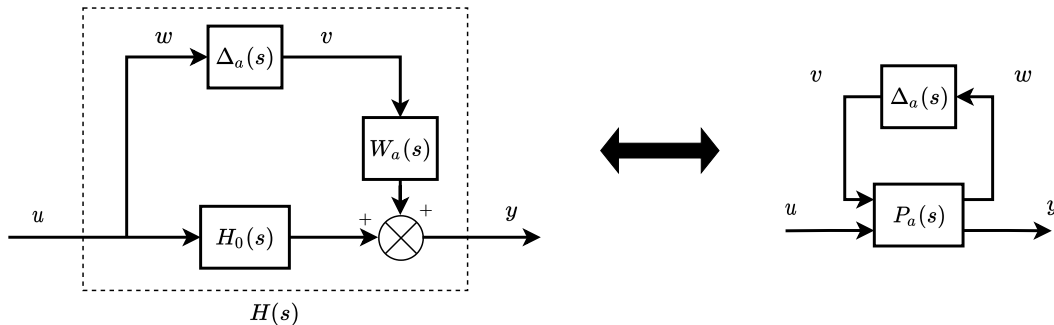


FIGURE 2.4 : Illustration de l'incertitude additive.

L'utilisation de la LFT supérieure permet de séparer et exprimer ce qui est inconnu (ici l'incertitude additive $\Delta_a(s)$) de ce qui est connu (le modèle nominal et la fonction de pondération $W_a(s)$). La figure 2.4 représente le schéma de l'incertitude de nature

additive ainsi que la représentation LFT correspondante. On a les relations suivantes :

$$\begin{cases} w(s) = P_{a11}v(s) + P_{a12}u(s), \\ y(s) = P_{a21}v(s) + P_{a22}u(s), \\ v(s) = \Delta_a(s)w(s). \end{cases} \quad (2.50)$$

Or, le schéma de gauche de la figure 2.4 permet d'écrire

$$\begin{cases} w(s) = u(s), \\ y(s) = W_a(s)v(s) + H_0(s)u(s), \\ v(s) = \Delta_a(s)w(s). \end{cases} \quad (2.51)$$

Par identification, on trouve la matrice $P_a(s)$ telle que :

$$\begin{pmatrix} w(s) \\ y(s) \end{pmatrix} = P_a(s) \begin{pmatrix} v(s) \\ u(s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & I \\ W_a(s) & H_0(s) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v(s) \\ u(s) \end{pmatrix}. \quad (2.52)$$

On retrouve bien :

$$H(s) = \mathcal{F}_u(P_a(s), \Delta_a(s)). \quad (2.53)$$

Incertitudes multiplicatives

On distingue deux cas, celui des incertitudes multiplicatives en entrée et celui des incertitudes multiplicatives en sortie. Ces deux cas sont équivalents dans le cas monovarié.

Incertitudes multiplicatives en sortie :

$$H(s) = (I + W_s(s)\Delta_s(s))H_0(s) \quad \text{tq} \quad \|\Delta_s\|_\infty \leq 1. \quad (2.54)$$

Le gabarit fréquentiel en gain de $W_s(s)$ permet de quantifier l'erreur définie par $H(j\omega)H_0^{-1}(j\omega) - I$, fréquence par fréquence. De la même manière qu'avec l'incertitude additive, il est possible d'écrire le modèle $H(s)$ en utilisant la LFT supérieure, tel que :

$$H(s) = \mathcal{F}_u(P_s(s), \Delta_s(s)) \quad (2.55)$$

avec

$$P_s(s) = \begin{pmatrix} 0 & H_0(s) \\ W_s(s) & H_0(s) \end{pmatrix} \quad (2.56)$$

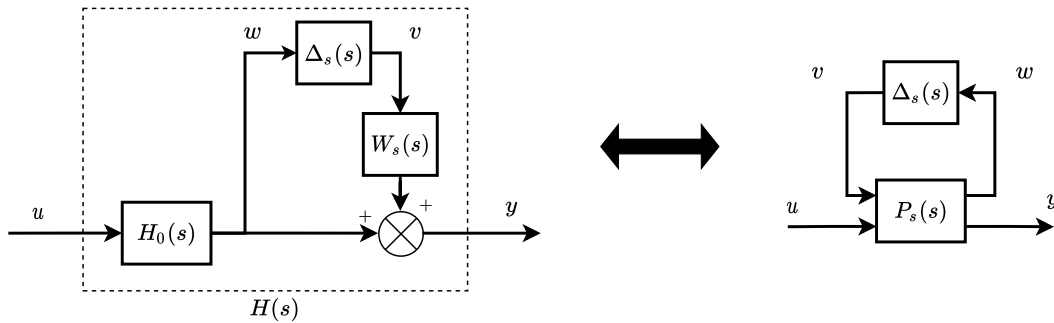


FIGURE 2.5 : Illustration de l'incertitude multiplicative en sortie.

Incertitudes multiplicatives en entrée :

$$H(s) = H_0(s) (I + W_e(s)\Delta_e(s)) \quad \text{tq} \quad \|\Delta_e\|_\infty \leq 1. \quad (2.57)$$

Le gabarit fréquentiel en gain de $W_e(s)$ permet de quantifier l'erreur définie par $H_0^{-1}(j\omega)H(j\omega) - I$, fréquence par fréquence. Comme précédemment, le schéma équivalent est donné en figure 2.6 et on a :

$$H(s) = \mathcal{F}_u(P_e(s), \Delta_e(s)) \quad (2.58)$$

avec

$$P_e(s) = \begin{pmatrix} 0 & I \\ H_0(s)W_e(s) & H_0(s) \end{pmatrix} \quad (2.59)$$

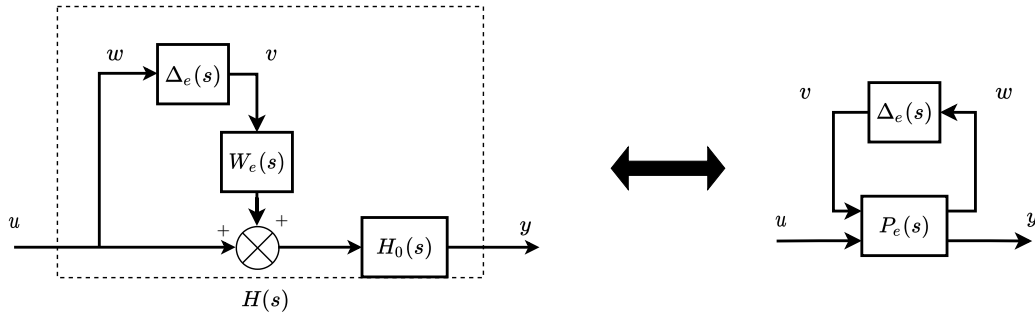


FIGURE 2.6 : Illustration de l'incertitude multiplicative en entrée.

Détermination des pondérations sur les incertitudes

Pour trouver les fonctions de pondérations $W_a(s)$, $W_s(s)$ ou $W_e(s)$, il convient d'abord de disposer d'une famille de modèle qui peut être issue de résultats expérimentaux ou de variations des paramètres d'un modèle nominal $H_0(s)$. Prenons par exemple le cas des incertitudes multiplicatives en entrée :

$$H(s) = H_0(s)(I + W_e(s)\Delta_e(s)) \quad \text{tq} \quad \|\Delta_e\|_\infty \leq 1, \quad (2.60)$$

dans le cas monovariable, on peut écrire :

$$\frac{H(s)}{H_0(s)} - 1 = W_e(s)\Delta_e(s). \quad (2.61)$$

Il est alors évident que $W_e(s)$ représente un majorant de l'incertitude que l'on cherche à prendre en compte, telle que :

$$\left| \frac{H(j\omega)}{H_0(j\omega)} - 1 \right| < |W_e(j\omega)| \quad (2.62)$$

où $H(j\omega)$ représente la famille de modèles.

2.4.2 Cas des incertitudes structurées

Les cas des incertitudes structurées intervient lorsque les incertitudes agissent sur les matrices A , B , C et D de la représentation d'état :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = A(\theta)x(t) + B(\theta)u(t) \\ y(t) = C(\theta)x(t) + D(\theta)u(t) \end{cases} \quad (2.63)$$

tel que $\theta = (\theta_0, \theta_1, \dots, \theta_n)^T$ et pour $0 \leq i \leq n$ avec n le nombre d'incertitudes. Dans le contexte H_∞ , les incertitudes sont considérées bornées, soit :

$$\theta_i = \theta_{i0} + \bar{w}_i \delta_i \quad \text{avec} \quad -1 \leq \delta_i \leq 1, \quad (2.64)$$

θ_{i0} représente la moyenne du paramètre incertain θ_i et \bar{w}_i est l'écart de la moyenne aux extremums de la plage de variation. Le théorème suivant permet de construire la matrice $P(s)$ permettant de mettre le problème sous la forme LFT de la figure 2.7.

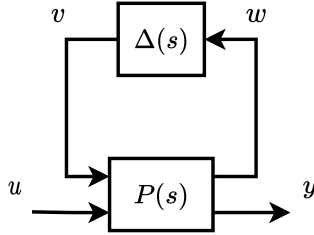


FIGURE 2.7 : Modélisation de l'incertitude sous forme LFT supérieure.

Théorème 3. [106] soient

$$P(s) : \left[\begin{array}{c|cc} A & B_1 & B_2 \\ \hline C_1 & D_{11} & D_{12} \\ C_2 & D_{21} & D_{22} \end{array} \right] \quad \text{et} \quad \Delta = \text{diag}(\delta_i I_{n_i}). \quad (2.65)$$

La famille de modèles $H(s, \theta)$ peut alors s'écrire comme $H(s, \theta) = \mathcal{F}_u(P(s), \Delta)$ si et seulement si il existe une matrice S_Δ :

$$S_\Delta = \begin{pmatrix} D_{11} & C_1 & D_{12} \\ B_1 & 0 & 0 \\ D_{21} & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (2.66)$$

telle que $\mathcal{F}_u(S_\Delta, \Delta) = S(\theta) - S(\theta_0)$ où θ_0 est la valeur moyenne du vecteur de paramètres incertains et $S(\theta)$ s'écrit

$$S(\theta) = \begin{pmatrix} A(\theta) & B(\theta) \\ C(\theta) & D(\theta) \end{pmatrix}. \quad (2.67)$$

Ce théorème fournit une condition nécessaire et suffisante de l'existence de la LFT associée aux incertitudes paramétriques, mais ne fournit malheureusement pas le moyen d'obtenir celle-ci de façon pratique, du moins dans un cas général. Il est cependant tout à fait utilisable si la dépendance des paramètres incertains est affine. De nombreux auteurs se sont intéressés à cette problématique, voir par exemple [13, 30, 12, 58, 112]. Ces méthodes permettent de considérer des dépendances non linéaires entre les paramètres θ_i de type polynomiales rationnelles. Malheureusement, les approches proposées ne permettent pas de garantir une LFT minimale (c'est à dire, celle conduisant à la plus petite dimension du bloc Δ). Ce problème reste à l'heure actuelle un problème ouvert.

2.5 Analyse de la stabilité et de la performance robuste

Cette section est dédiée au rappel des conditions de stabilité robuste et de performance robuste, dans un contexte H_∞ . On introduit ainsi la fonction matricielle $\mu_\Delta(M)$ d'une matrice complexe constante sur un opérateur Δ , ainsi que les théorèmes de stabilité et de performance robustes dans un contexte μ .

2.5.1 Mise en forme du problème

Considérons à présent que le modèle $H(s)$ illustré sur la figure 2.3 est incertain et qu'il admet une représentation LFT $H = \mathcal{F}_u(P, \Delta)$ qui couvre simultanément les incertitudes non structurées et structurées tel que :

$$\Delta(s) = \text{diag}(\Delta_1(s), \dots, \Delta_q(s), \delta_1 I_{n_1}, \dots, \delta_r I_{n_r}) \quad (2.68)$$

avec

$$\|\Delta_i\|_\infty \leq 1, \quad \delta_k \in [-1, 1] \Leftrightarrow \|\Delta\|_\infty \leq 1, \quad (2.69)$$

pour

$$1 \leq i \leq q \quad \text{et} \quad 1 \leq k \leq r.$$

Les conditions de synthèse (2.41)-(2.43) peuvent alors être représentées par le diagramme illustré sur la figure 2.8. La condition (2.44) s'identifie alors aisément puisque ce schéma a pour entrée d et pour sortie $z = (z_1, z_2, z_3)^T$.

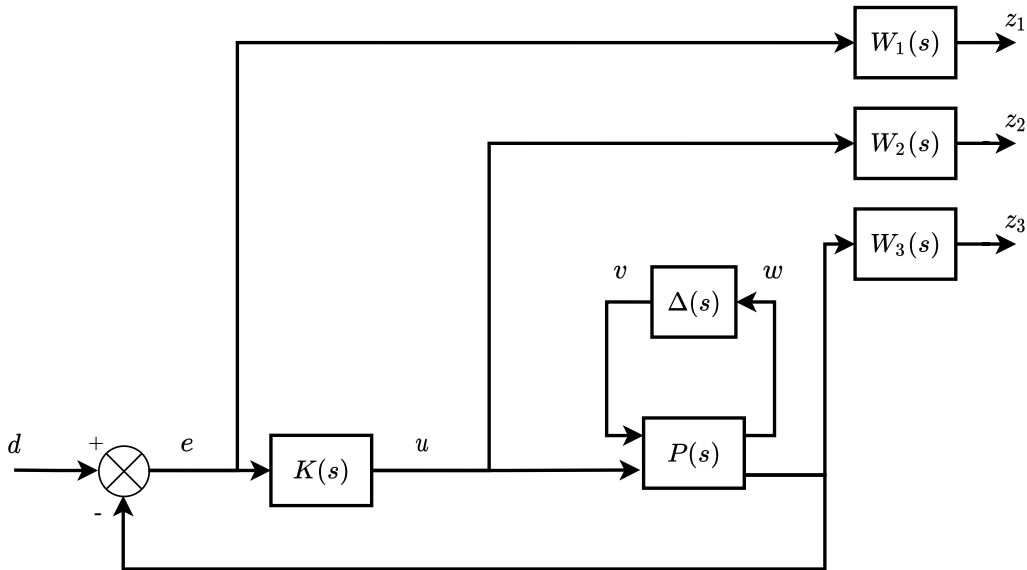


FIGURE 2.8 : Schéma complet de la boucle fermée pour le problème H_∞ .

L'équivalent du schéma de la figure 2.8 sous forme LFT est donné sur la figure 2.9.

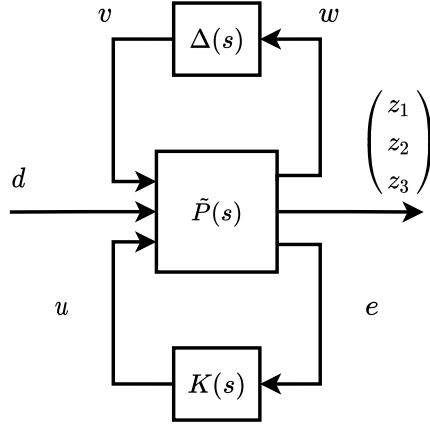


FIGURE 2.9 : Boucle fermée pour le problème H_∞ , forme LFT.

Ce schéma permet d'établir les relations suivantes :

$$\begin{pmatrix} w(s) \\ z(s) \\ e(s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \tilde{P}_{11}(s) & \tilde{P}_{12}(s) & \tilde{P}_{13}(s) \\ \tilde{P}_{21}(s) & \tilde{P}_{22}(s) & \tilde{P}_{23}(s) \\ \tilde{P}_{31}(s) & \tilde{P}_{32}(s) & \tilde{P}_{33}(s) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v(s) \\ d(s) \\ u(s) \end{pmatrix}, \quad (2.70)$$

qui permettent de définir la LFT suivante :

$$M(s) = \mathcal{F}_l(\tilde{P}, K) = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} \\ M_{21} & M_{22} \end{pmatrix}. \quad (2.71)$$

Sa représentation sous forme LFT est donnée sur la figure 2.10.A où $M(s)$ est la matrice de transfert qui inclut le bouclage avec le régulateur $K(s)$.

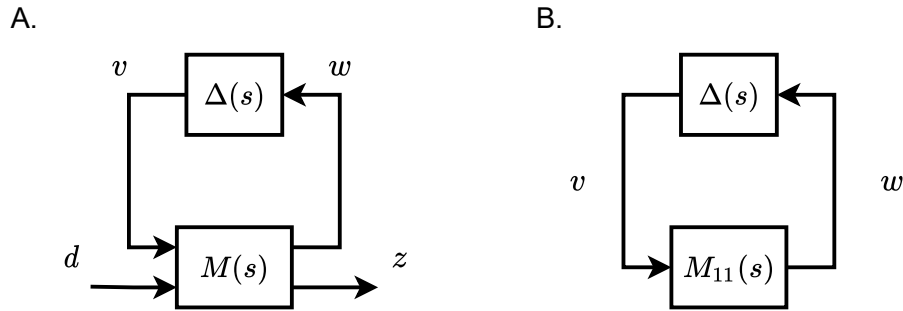


FIGURE 2.10 : Schéma d'analyse de robustesse à l'incertitude.

Si par hypothèse, $M(s)$ et $\Delta(s)$ sont stables, alors la seule source d'instabilité restante est le bouclage de $M(s)$ par $\Delta(s)$, en fonction de la valeur de $\Delta(s)$. Ainsi, il est donc équivalent d'étudier la stabilité du système bouclé de la figure 2.10.B.

Deux approches sont possibles :

- Soit on ignore la structure de l'incertitude $\Delta(s)$ et on cherche alors quelle est la valeur maximum admissible pour sa norme H_∞ .
- Soit on considère la structure particulière décrite par (2.68). On utilisera alors un outil appelé la valeur singulière structurée qui sera présenté dans la section 2.5.3.

2.5.2 Analyse non structurée

Dans la première approche, le théorème du petit gain [108] donne une condition suffisante pour la valeur maximale de la norme H_∞ de l'incertitude $\Delta(s)$.

Théorème 4. (Stabilité robuste) si $M_{11}(s)$ et $\Delta(s)$ sont stables, alors le système de la figure 2.10.B est stable pour toute incertitude $\Delta(s)$ telle que $\|\Delta\|_\infty \leq \alpha$ si et seulement si $\|M_{11}\|_\infty < 1/\alpha$.

Même à des fins d'analyses, comme le théorème du petit gain ne prend pas en compte la structure particulière de $\Delta(s)$, il peut se révéler trop conservateur. S'il représente une première approche afin d'apprécier la robustesse de la stabilité à l'incertitude, l'utilisation de la valeur singulière (encore appelée fonction μ) se révèle plus pertinente.

2.5.3 Analyse structurée : la μ -analyse

Considérons à présent $\Delta(s)$, possédant la même structure que définie précédemment en (2.68) et (2.69), ainsi que $\underline{\Delta}$ l'ensemble des matrices possédant la même structure. La Valeur Singulière Structurée (VSS), notée $\mu_{\underline{\Delta}}(M_{11})$, c'est-à-dire la VSS de la matrice M_{11} , vis à vis de l'ensemble des matrices $\Delta \in \underline{\Delta}$ est définie par :

$$\begin{aligned} \mu_{\underline{\Delta}}(M_{11}) &= \left(\min_{\Delta \in \underline{\Delta}} (\bar{\sigma}(\Delta) : \det(I - M_{11}\Delta) = 0) \right)^{-1} \\ \mu_{\underline{\Delta}}(M_{11}) &= 0 \quad \text{s'il n'existe pas de } \Delta \text{ tel que } \det(I - M_{11}\Delta) = 0. \end{aligned} \quad (2.72)$$

$\mu_{\underline{\Delta}}(M_{11})$ est donc l'inverse de la valeur minimale de la norme de Δ qui rend la matrice $(I - M_{11}\Delta)$ singulière.

L'utilité pratique de cette fonction matricielle du corps des complexes \mathbb{C} , réside dans le principe du diagramme fréquentiel de gain qui est évalué sur un espace de fréquences a priori choisi. Ainsi, la VSS est calculée sur une série de fréquence $\omega_i \in \mathbb{R}+$ et on définit dans ce cas la marge de robustesse en stabilité k_{\max} comme :

$$k_{\max} = \left(\max_{\omega_i} \mu_{\underline{\Delta}}(M_{11}(j\omega_i)) \right)^{-1}. \quad (2.73)$$

Cette marge de robustesse k_{\max} est définie comme étant la plus grande valeur de k telle que la boucle fermée reste stable en présence d'incertitudes $\Delta(s)$ vérifiant que $\|k\Delta\|_\infty \leq 1$.

La VSS possède plusieurs propriétés, citées ci-dessous et dont les démonstrations peuvent se trouver dans [40, 120].

- $P_1)$ $\mu_{\underline{\Delta}}(\alpha P) = |\alpha| \mu_{\underline{\Delta}}(P)$ avec $\forall \underline{\Delta}, \forall \alpha \in \mathbb{C}, \forall P \in \mathbb{C}^{k \times k}$,
- $P_2)$ si $\underline{\Delta} = \delta I$ pour $\delta \in \mathbb{C}$ alors $\mu_{\underline{\Delta}}(P) = \rho(P)$,
- $P_3)$ si $\underline{\Delta} \in \mathbb{C}^{k \times k}$ alors $\mu_{\underline{\Delta}}(P) = \bar{\sigma}(P)$.

$\rho(P)$ désigne le rayon spectral de la matrice P et est défini comme étant le maximum du module des valeurs propres λ_i de P :

$$\rho(P) = \max_{1 \leq i \leq n} |\lambda_i|. \quad (2.74)$$

En pratique, on ne calcule pas la valeur exacte de la VSS, on cherche plutôt à déterminer une borne supérieure et une borne inférieure les moins conservatrices possibles. Les propriétés $P_2)$ et $P_3)$ permettent de donner un encadrement de la VSS, sachant que $\{\lambda I \text{ pour } \lambda \in \mathbb{C}\} \subset \underline{\Delta} \subset \mathbb{C}^{k \times k}$:

$$\rho(P) \leq \mu_{\underline{\Delta}}(P) \leq \bar{\sigma}(P). \quad (2.75)$$

- La borne supérieure peut être réduite en introduisant une matrice $D(s)$ vérifiant $D^{-1}\Delta(s)D(s) = \Delta(s)$ et appartenant à l'ensemble des matrices \mathcal{D} défini par :

$$\mathcal{D} = \left\{ \begin{array}{l} D = \text{diag} (d_1 I_{k_1}, \dots, d_q I_{k_q}, D_1, \dots, D_r), \\ D_i \in \mathbb{C}^{r_i \times r_i}, \quad D_i = D_i^* > 0. \end{array} \right\} \quad (2.76)$$

La nouvelle borne supérieure s'écrit alors :

$$\mu_{\underline{\Delta}}(P) \leq \min_{D \in \mathcal{D}} \bar{\sigma}(DPD^{-1}). \quad (2.77)$$

Il faut ensuite réduire cette nouvelle borne en choisissant la matrice D de manière optimale. Ce problème est un problème d'optimisation convexe, non différentiable et sa résolution est présentée dans [36, 118, 98, 85].

- Pour la borne inférieure, on introduit \mathcal{U} , l'ensemble des matrices suivantes :

$$\mathcal{U} = \{U \in \underline{\Delta} : UU^* = I_n\}. \quad (2.78)$$

Alors, grâce aux propriétés des valeurs singulières et de la VSS, on peut écrire :

$$\max_{U \in \mathcal{U}} \rho(UP) \leq \mu_{\underline{\Delta}}(P) \quad (2.79)$$

Malheureusement, $\rho(UP)$ présente des maximums locaux et la recherche de son maximum ne peut conduire qu'à une borne inférieure de $\mu_{\underline{\Delta}}(P)$ et un algorithme de résolution du problème est présenté dans [86, 38].

Enfin, [37, 121] donnent le théorème suivant, fondement de la μ -analyse et qui permet d'évaluer les performances robustes d'une boucle fermée vis à vis d'une incertitude générale $\Delta(s)$:

Théorème 5. Le système de la figure 2.10.B est stable pour toute incertitude $\Delta(s) \in \tilde{\underline{\Delta}}$, telle que $\|\Delta(s)\|_{\infty} < \alpha$ si et seulement si $\forall \omega, \mu_{\tilde{\underline{\Delta}}}(M(j\omega)) \leq \alpha^{-1}$. $\tilde{\underline{\Delta}} = \text{diag}(\underline{\Delta}, \underline{\Delta}_p)$ où $\underline{\Delta}_p \in \mathbb{C}$ est un bloc fictif lié aux performances robustes.

Remarque : notons que la formulation des matrices de D-scaling donnée par (2.76) doit être adaptée pour tenir compte de la nouvelle structure de $\tilde{\underline{\Delta}}$.

2.5.4 Analyse pire cas

En utilisant les résultats de la section 2.5.3, il est alors possible de conduire une post-analyse qui permet d'étudier la stabilité d'un système en boucle fermée vis à vis d'une source d'incertitude $\Delta(s)$ dont la structure est définie en (2.68) et (2.69). Les calculs concernant les post-analyses pourront être effectués à l'aide de Matlab et de la toolbox *robust control* [57]. En considérant la matrice $M(s)$ définie dans la section 2.5.1, plusieurs notions ou indicateurs sont à considérer :

- La marge de robustesse k_{\max}

$$k_{\max} = \left(\max_{\omega_i} \mu_{\underline{\Delta}}(M_{11}(j\omega_i)) \right)^{-1}, \quad (2.80)$$

qui indique par exemple que la stabilité est assurée si $k_{\max} > 1$. Cela permet d'obtenir une valeur pire cas pour l'incertitude puisque par exemple, $k_{\max} = 1.2$ indique que l'incertitude peut augmenter de 20% par rapport à sa valeur actuelle sans rendre la boucle fermée instable.

- Les marges disques de gain et de phase, qui représentent le maximum des variations conjointes sur le gain et la phase d'un système qui ne rendent pas la boucle fermée instable, pour tout Δ tel que $\|\Delta\|_\infty \leq 1$. La définition de telles marges de gain et de phase peut se trouver dans [102].
- Les plus grandes valeurs du gain des fonctions de sensibilités. Par exemple,

$$m_\infty^S = \max_\omega \|\mathcal{F}_u(M, \Delta)\|_\infty \quad \text{tq } \|\Delta\|_\infty \leq 1, \quad (2.81)$$

représente le gain maximum dans l'espace de fréquence de $S(s, \Delta)$ et permet alors de caractériser la "pire marge de module" admissible pour $\|\Delta\|_\infty \leq 1$.

2.6 Conclusions

Ce chapitre a donc permis dans un premier temps d'énoncer les outils et notions nécessaires à la commande robuste H_∞ . La définition des valeurs singulières d'une matrice complexe constante et la norme H_∞ d'une matrice de transfert ont permis ensuite d'exprimer le problème H_∞ en commande. Deux méthodes de résolutions de ce problème, appelé problème H_∞ standard, ont été présentées : la résolution par équations de Riccati algébriques et la résolution par problème d'optimisation sous contrainte, via l'utilisation de LMIs.

Par la suite, en s'appuyant sur la définition du problème H_∞ standard, l'approche de sensibilité mixte est formulée. Cette approche vise à poser des gabarits fréquentiels sur les fonctions de sensibilité dans l'objectif d'imposer des critères de performances à la boucle fermée. Plusieurs manières de prendre en compte les incertitudes de modélisation, dans le cadre des incertitudes structurées et non structurées ont été présentés afin de pouvoir plus tard introduire les concepts d'analyse de la stabilité robuste et de la performance robuste.

Enfin, l'introduction de la fonction $\mu_\Delta(M)$ conduit à plusieurs théorème de stabilité et de performances robustes. Cela permet d'introduire ensuite plusieurs résultats comme la VSS, la marge de robustesse en stabilité k_{\max} et l'analyse pire cas.

Tous les concepts énoncés précédemment seront utilisés dans les chapitres suivants. Le chapitre 3 reprendra le concept d'incertitudes de modélisation dans le cadre d'un modèle métabolique du corps humain. Le chapitre 4 mettra à profit la μ -analyse dans la post-analyse du correcteur PID calculé et le chapitre 5 abordera la synthèse d'un correcteur H_∞ via l'approche de sensibilité mixte avant de conclure par la post-analyse du correcteur via la μ -analyse et l'analyse pire cas.

Chapitre 3

Modélisation d'une cohorte de patients diabétiques

Sommaire

3.1	Modèle métabolique du corps humain	58
3.1.1	Équations du modèle complet	58
3.2	Modèle réduit non linéaire	65
3.2.1	Hypothèses simplificatrices	65
3.2.2	Modèle réduit	66
3.2.3	Validation du modèle réduit	66
3.3	Vers une famille de modèles linéaire sous forme LFT	70
3.3.1	Linéarisation autour d'un point de fonctionnement	70
3.3.2	Représentation LFT du transfert insuline - glycémie sous-cutanée	73
3.3.3	Représentation LFT du transfert insuline - glycémie dans le sang	76
3.3.4	Représentation LFT du transfert glycémie dans le sang - glycémie sous-cutanée	76
3.4	Conclusions	78

Ce chapitre est dédié à la présentation de différents modèles de patients diabétiques (adultes, adolescents, enfants), ainsi qu'aux méthodologies utilisées pour établir des familles de modèles linéaires associés. Les outils d'analyse et de synthèse de la commande robuste seront appliqués sur ces derniers. Dans un premier temps, un modèle issu de la littérature, sera détaillé. Ce premier modèle a été implémenté dans un simulateur commercial qui sera brièvement abordé. Les sections suivantes présenteront ensuite comment ce modèle peut être réduit puis linéarisé avant de construire un modèle incertain, en utilisant le formalisme LFT présenté dans le chapitre 2.

3.1 Modèle métabolique du corps humain

Parmi les différents modèles [104, 33, 59, 15] présentés dans la section 1.3.3, le modèle retenu pour les travaux de cette thèse est le modèle du simulateur UVA/Padova [33]. Il repose sur un ensemble de 10 fonctions métaboliques du corps humain et qui ont une influence dynamique sur la glycémie. La dimension de la représentation d'état de ce modèle se caractérise par un ordre 18. Cette représentation d'état, non linéaire, a été implanté dans le seul simulateur numérique approuvé par l'organisme américain FDA (Food and Drug Administration) pour tester et évaluer les stratégies de contrôle/commande, en remplacement d'essais pré-cliniques (voir annexe 6.7 pour une présentation du simulateur). Dans ce chapitre, ce modèle est désigné comme le modèle "complet", par opposition aux modèles "réduits" et linéaires qui seront développés par la suite. Les descriptions physiques et l'unité de chaque états, entrées et sorties sont données dans la table 3.1. De la même manière, la description et l'unité des paramètres du modèle sont donnés dans la table 3.2. Des informations supplémentaires concernant ce modèle sont disponibles dans [32, 34, 33].

3.1.1 Équations du modèle complet

Cette section présente la description du modèle complet, développé dans les publications [32, 34, 33]. Le schéma de la figure 3.1 résume les interactions entre les différents sous-systèmes métaboliques du corps humain.

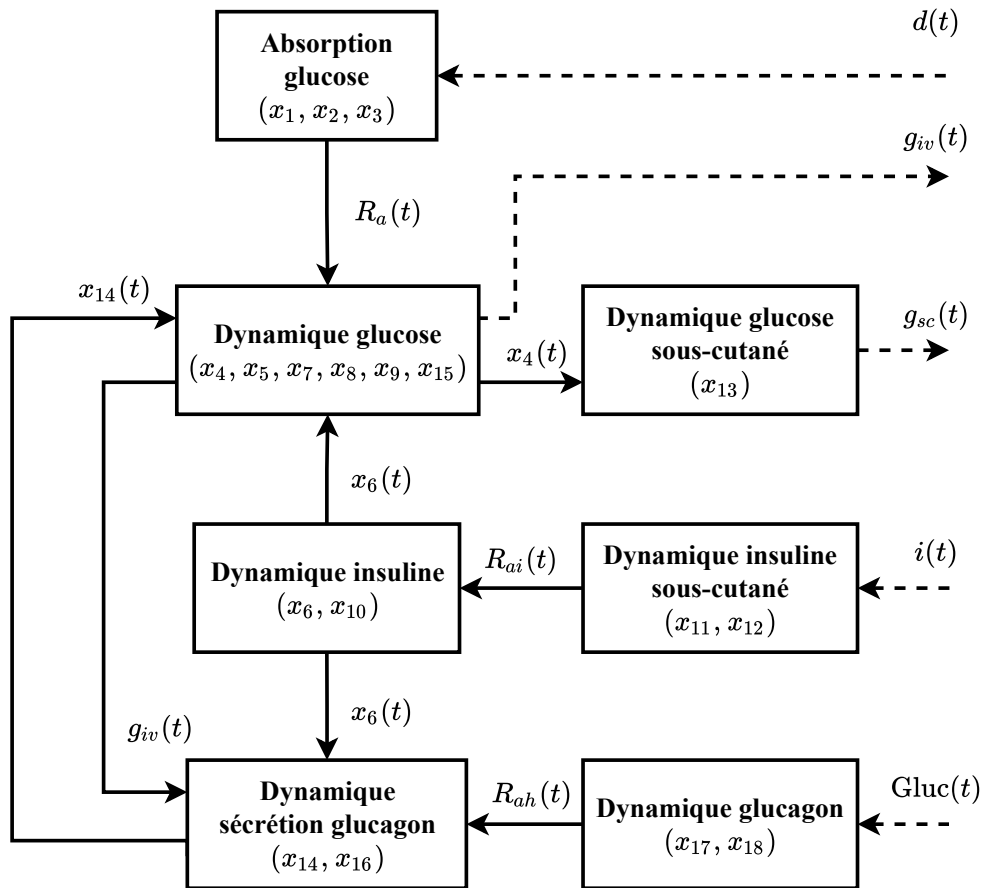


FIGURE 3.1 : Schéma d'interaction des différents sous-systèmes du modèle complet.

Les paragraphes suivant donnent les équations d'état relatives à chacun des blocs

illustrés sur la figure 3.1.

Il est important de souligner que le temps t est exprimé en minutes et non en secondes. Ainsi, les pulsations des diagrammes fréquentiels qui seront issus des versions linéarisées de ces équations, seront données en rad/min et non rad/s.

États	Description	Unité
x_1	Glucose solide dans l'estomac	mg
x_2	Glucose liquide dans l'estomac	mg
x_3	Glucose dans l'intestin	mg
x_4	Glucose dans le plasma et les tissus insulino-indépendants	mg/kg
x_5	Glucose dans les tissus insulino-dépendants	mg/kg
x_6	Insuline dans le plasma sanguin	pmol/kg
x_7	Action de l'insuline	pmol/l
x_8	Délai de l'action de l'insuline sur la production de glucose	pmol/l
x_9	Action de l'insuline sur la production de glucose	pmol/l
x_{10}	Insuline dans le foie	pmol/kg
x_{11}	Premier compartiment d'insuline sous-cutanée	pmol/kg
x_{12}	Second compartiment d'insuline sous-cutanée	pmol/kg
x_{13}	Glucose sous-cutané	mg/kg
x_{14}	Glucagon dans le plasma sanguin	ng/dl
x_{15}	Action du glucagon	ng/dl
x_{16}	Sécrétion statique retardée de glucagon	ng/dl/min
x_{17}	Premier compartiment de glucagon sous-cutané	ng/dl
x_{18}	Second compartiment de glucagon sous-cutané	ng/dl
Entrées	Description	Unité
d	Glucose équivalent ingéré	mg/min
i	Injection d'insuline sous-cutanée	pmol/kg/min
Gluc	Injection de glucagon sous-cutané	ng/dl/min
Sorties	Description	Unité
g_{iv}	Concentration de glucose dans le plasma	mg/dl
g_{sc}	Concentration de glucose sous-cutané	mg/dl

TABLE 3.1 : Description et unités des états du modèle

Sous système de la dynamique du glucose

Les équations dynamiques du sous système glucose sont donnés par la représentation d'état suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_4(t) = EGP(t) + R_a(t) - U_{ii} - E(t) - k_1x_4(t) + k_2x_5(t) \\ \dot{x}_5(t) = -U_{id}(t) + k_1x_4(t) - k_2x_5(t) \\ x_4(0) = G_{pb} \\ x_5(0) = G_{tb} \\ g_{iv}(t) = \frac{x_4(t)}{V_G} \end{cases} \quad (3.1)$$

$g_{iv}(t)$ est la concentration de glucose dans le plasma sanguin (mg/dl). k_1 , k_2 et V_G sont définis dans le tableau 3.2. G_{pb} et G_{tb} sont les conditions initiales de x_4 et x_5 . $EGP(t)$ représente la production endogène de glucose par le foie (mg/kg/min) qui est donnée par

$$EGP(t) = \max(0, k_{p1} - k_{p2}x_4(t) - k_{p3}x_9(t) + \xi x_{15}(t)) \quad (3.2)$$

avec :

$$\begin{cases} \dot{x}_8(t) = -k_i x_8(t) + k_i \frac{x_6(t)}{V_I} \\ \dot{x}_9(t) = -k_i x_9(t) + k_i x_8(t) \\ \dot{x}_{15}(t) = -k_H x_{15}(t) + k_H \max((x_{14}(t) - H_b), 0) \\ x_8(0) = I_b \\ x_9(0) = I_b \\ x_{15}(0) = 0 \end{cases} \quad (3.3)$$

k_{p1} , k_{p2} , k_{p3} , ξ , k_i , V_I , et k_H sont décrits dans le tableau 3.2. H_b et I_b sont les conditions initiales de x_{14} , x_8 et x_9 .

$R_a(t)$ est le taux d'apparition du glucose (mg/kg/min) et sera décrit dans le bloc d'absorption du glucose dans la partie 3.1.1. U_{ii} et $U_{id}(t)$ sont respectivement les utilisations du glucose indépendantes et dépendantes à l'insuline (mg/kg/min). U_{ii} et $U_{id}(t)$ sont donnés par :

$$U_{ii} = F_{cns} \quad (3.4)$$

$$U_{id}(t) = \frac{[V_{m0} + V_{mx}x_7(t)(1 + r_1risk)]x_5(t)}{K_{m0} + x_5(t)} \quad (3.5)$$

avec

$$\begin{cases} \dot{x}_7(t) = -p_{2U}x_7(t) + p_{2U} \left(\frac{x_6(t)}{V_I} - I_b \right) \\ x_7(0) = 0 \end{cases} \quad (3.6)$$

$$risk = \begin{cases} 0 & \text{si } g_{iv}(t) \geq G_{\text{basal}} \\ 10[f(g_{iv}(t))]^2 & \text{si } G_{th} \leq g_{iv}(t) < G_{\text{basal}} \\ 10[f(G_{th})]^2 & \text{si } g_{iv}(t) < G_{th} \end{cases} \quad (3.7)$$

$$f(G) = \log \left(\frac{g_{iv}(t)}{G_{\text{basal}}} \right)^{r_2}. \quad (3.8)$$

F_{cns} , V_{m0} , V_{mx} , r_1 , K_{m0} , p_{2U} , V_I et r_2 sont décrits dans le tableau 3.2. G_{basal} est le niveau basal de glucose G_{th} est le seuil d'hypoglycémie. La fonction $risk$ permet de modéliser l'augmentation de l'effet de l'insuline lorsque le glucose descend sous un certain seuil [33]. Enfin, $E(t)$ est l'excrétion rénale (mg/kg/min), décrite par :

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1}[x_4(t) - k_{e2}] & \text{si } x_4(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } x_4(t) \leq k_{e2}. \end{cases} \quad (3.9)$$

k_{e1} et k_{e2} sont des constantes décrites dans le tableau 3.2.

Sous système de la dynamique de l'insuline

Les équations du sous système de la dynamique de l'insuline sont données par la représentation d'état suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_6(t) = -(m_2 + m_4)x_6(t) + m_1x_{10}(t) + R_{ai}(t) \\ \dot{x}_{10}(t) = -(m_1 + m_3)x_{10}(t) + m_2x_6(t) \\ x_6(0) = I_{pb} \\ x_{10}(0) = I_{lb} \end{cases} \quad (3.10)$$

m_1 , m_2 et m_4 sont décrits dans le tableau 3.2, I_{pb} et I_{lb} sont les valeurs initiales de x_6 et x_{10} . $R_{ai}(t)$ est le taux d'apparence de l'insuline dans le plasma (pmol/kg) et sera abordé dans la partie 3.1.1. $m_3(t)$ est un paramètre variant dans le temps décrivant le taux de dégradation du glucose par le foie. Des détails concernant son expression peuvent être trouvés dans [75].

Sous système absorption du glucose

Les équations du sous système absorption du glucose sont données par la représentation d'état suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -k_{gri}x_1(t) + d(t) \\ \dot{x}_2(t) = k_{gri}x_1(t) - k_{empt}(x_1(t) + x_2(t))x_2(t) \\ \dot{x}_3(t) = -k_{abs}x_3(t) + k_{empt}(x_1(t) + x_2(t))x_2(t) \\ x_1(0) = 0 \\ x_2(0) = 0 \\ x_3(0) = 0 \end{cases} \quad (3.11)$$

k_{gri} et k_{abs} sont définis dans le tableau 3.2. $d(t)$ est l'une des trois entrées du modèle et représente les glucides ingérés (mg/min) lors de la prise des repas. On définit $R_a(t)$ (mg/kg/min), le taux d'apparence du glucose tel que

$$R_a(t) = \frac{f k_{abs}x_3(t)}{BW} \quad (3.12)$$

$$R_a(0) = 0 \quad (3.13)$$

f et BW sont deux constantes décrites dans le tableau 3.2. $k_{empt}(t)$ (min^{-1}) représente la vitesse à laquelle l'estomac se vide, suite à une ingestion de glucides et dépend de x_1 , x_2 , les quantités de glucides déjà présentes dans le système digestif et D la quantité de glucides ingérés lors du repas :

$$k_{empt}(t) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} (\tanh [\alpha(x_1(t) + x_2(t) - b\bar{D})] \quad (3.14)$$

$$- \tanh [\beta(x_1(t) + x_2(t) - c\bar{D})] + 2). \quad (3.15)$$

$$\bar{D} = \int_0^{d_{meal}} (D dx) + qsto_{in}. \quad (3.16)$$

avec

$$\alpha = \frac{5}{2\bar{D}(1-b)} \quad \text{et} \quad \beta = \frac{5}{2\bar{D}c}. \quad (3.17)$$

Les constantes k_{min} , k_{max} , α , b , β et c sont définies dans le tableau 3.2. \bar{D} représente la somme entre l'intégrale du glucose équivalent ingéré D sur la durée du repas d_{meal} et $qsto_{in}$, les restes de glucose présents dans l'estomac au moment du repas, issus par exemple d'un repas précédent qui n'est pas encore totalement digéré.

Sous système de la dynamique de l'insuline sous-cutanée

Les équations dynamiques du sous système de l'insuline sous-cutanée sont données par la représentation d'état :

$$\begin{cases} \dot{x}_{11}(t) = -(k_d - k_{a1})x_{11}(t) + i(t) \\ \dot{x}_{12}(t) = k_d x_{11}(t) - k_{a2}x_{12}(t) \\ x_{11}(0) = I_{sc1ss} \\ x_{12}(0) = I_{sc2ss} \end{cases} \quad (3.18)$$

où $i(t)$ est la seconde entrée du système et représente l'insuline qui sera délivrée par la pompe à insuline. (pmol/kg/min). Le taux d'apparence de l'insuline dans le plasma $R_{ai}(t)$ (pmol/kg) est donné par :

$$R_{ai}(t) = k_{a1}x_{11}(t) + k_{a2}x_{12}(t). \quad (3.19)$$

k_{a1} , k_{a2} et k_d sont des constantes du modèles et leur description se trouve dans le tableau 3.2. I_{sc1ss} et I_{sc2ss} sont les deux valeurs initiales des états x_{11} et x_{12} .

Sous système de la dynamique du glucose sous-cutané

Les équations dynamiques du glucose sous-cutané sont données par la représentation d'état ci-dessous :

$$\begin{cases} \dot{x}_{13}(t) = -k_{rsc}x_{13}(t) + k_{rsc}x_4(t) \\ x_{13}(0) = 0 \\ g_{sc}(t) = \frac{x_{13}(t)}{V_G} \end{cases} \quad (3.20)$$

V_G et k_{rsc} sont décrits dans le tableau 3.2, $k_{rsc} = 1/T_{rsc}$ représente l'inverse de la constante de temps liée à l'injection d'insuline T_{rsc} . Ce paramètre présente une variabilité en fonction des patients et sa valeur moyenne est de l'ordre de la dizaine de minutes pour un patient adulte. Ce phénomène physiologique non négligeable est un des éléments clés à prendre en compte lors de la régulation comme nous le verrons plus tard. $g_{sc}(t)$ représente la concentration en glucose sous-cutané (mg/dl).

Sous système sécrétion glucagon

La sécrétion du glucagon est modélisée par la représentation d'état

$$\begin{cases} \dot{x}_{14}(t) = -nx_{14}(t) + SR_H(t) + R_{ah}(t) \\ x_{14}(0) = H_b \end{cases} \quad (3.21)$$

n et H_b sont respectivement une constante du modèle (tableau 3.2) et la condition initiale de x_{14} . $R_{ah}(t)$ représente l'apport de glucagon (ng/dl/min) suite à une injection exogène (typiquement une injection par seringue si jamais la glycémie était trop basse) et sera discuté dans la partie 3.1.1. $SR_H(t)$ représente la sécrétion de glucagon (ng/dl/min) par l'organisme et est donnée par l'équation :

$$SR_H(t) = x_{16}(t) + SR_H^d(t) \quad (3.22)$$

avec

$$\dot{x}_{16}(t) = \begin{cases} -\rho \left[x_{16}(t) - \max(\sigma_2(G_{th} - g_{iv}(t)) + SR_H^b, 0) \right] & \text{si } g_{iv}(t) \geq G_{\text{basal}} \\ -\rho \left[x_{16}(t) - \max\left(\sigma \left(\frac{G_{th} - g_{iv}(t)}{x_6(t)/V_I + 1} \right) + SR_H^b, 0 \right) \right] & \text{si } g_{iv}(t) < G_{\text{basal}} \end{cases} \quad (3.23)$$

et

$$SR_H^d(t) = \delta \max \left(\frac{dg_{iv}(t)}{dt}, 0 \right) \quad (3.24)$$

Les paramètres ρ , σ , σ_2 , SR_H^b , V_I et δ sont des constantes, voir tableau 3.2 et G_{th} est le seuil d'hypoglycémie.

Sous système de la dynamique du glucagon

Les équation dynamique du glucagon sont données par la représentation d'état suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_{17}(t) = -(k_{h1} + k_{h2})x_{17}(t) + \text{Gluc}(t) \\ \dot{x}_{18}(t) = k_{h1}x_{17}(t) - k_{h3}x_{18}(t) \\ x_{17}(0) = H_{sc1b} \\ x_{18}(0) = H_{sc2b} \end{cases} \quad (3.25)$$

où k_{h1} , k_{h2} , k_{h3} sont des constantes (3.2). $\text{Gluc}(t)$ est la troisième entrée du système et représente l'injection externe de glucagon (ng/dl/min). H_{sc1b} et H_{sc2b} sont les conditions initiales de x_{17} et x_{18} Enfin, $R_{ah}(t)$ est donné par :

$$R_{ah}(t) = k_{h3}x_{18}(t) \quad (3.26)$$

Paramètre	Description	Unité
BW	Masse du patient	kg
V_I	Volume distribué de l'insuline	l/kg
V_G	Volume distribué du glucose	dl/kg
G_{basal}	Valeur basale de la glycémie	mg/dl
I_b	Valeur basale de l'insuline	pmol/kg
H_b	Valeur basale du glucagon	ng/dl
k_{empt}	Coefficient de vidage de l'estomac	min^{-1}
k_{p1}	Valeur extrapolée de $EGP(t)$ en absence de glucose et d'insuline	mg/kg/min
k_{p3}	Action de l'insuline sur le foie	mg/kg/min par pmol/l
ξ	Action de l'insuline de la veine porte sur le foie	mg/kg/min par ng/dl
F_{csn}	Consommation du glucose par le cerveau	mg/kg/min
V_{m0}	Taux de transport	mg/kg/min
K_{m0}	Constante de stockage du glucose	mg/kg
V_{mx}	Taux de transport maximum	mg/kg/min par pmol/l
r_1	Paramètre du modèle	Sans unité
r_2	Paramètre du modèle	Sans unité
k_{e2}	Seuil d'excrétion du rein	mg/kg
f	Fraction d'absorption de l'intestin	Sans unité
k_{min}	Valeur minimale pour $k_{\text{empt}}(t)$	min^{-1}
k_{max}	Valeur maximale pour $k_{\text{empt}}(t)$	min^{-1}
b	Pourcentage de déclin de k_{empt}	%
c	Pourcentage de hausse de k_{empt}	%
D	Quantité de glucose ingérée lors d'un repas	mg
σ	Sensibilité des cellules α au concentration du glucagon	mg/dl/min
δ	Sensibilité des cellules α au changement de concentration du glucagon	Sans unité
SR_H^b	Valeur initiale de sécrétion du glucagon	ng/L/min
$k_1, k_2, k_{p2}, k_i, k_H, p_{2U}, k_{e1}, m_1, m_2, m_4, k_{gri}, k_{abs}, \alpha, \beta, k_d, k_{a1}, k_{a2}, k_{sc}, n, \rho, \sigma_2, k_{h1}, k_{h2}, k_{h3}$		min^{-1}

TABLE 3.2 : Paramètres et unité du modèle.

3.2 Modèle réduit non linéaire

3.2.1 Hypothèses simplificatrices

Dans nos travaux, nous considérons les hypothèses suivantes :

- Hypothèse 1 : les patients ne reçoivent pas d'injection de glucagon. Dans le cadre du contexte de la thèse, seule une injection d'insuline est considérée pour la régulation de la glycémie. Cela permet de simplifier la prise en charge par le diabétologue et permet d'éviter les complications liées à la nature de stockage du glucagon [18]. En effet, les développements actuels en pharmacologie ne permettent pas de stabiliser une solution de glucagon et il est donc actuellement impossible d'en disposer dans un système embarqué, contrairement à l'insuline. Il est donc possible d'exclure les états $x_{17}(t)$ et $x_{18}(t)$ dans l'équation (3.25). Cela signifie que $R_{ah}(t)$, qui intervient dans le calcul de $x_{14}(t)$, voir l'équation (3.21), est toujours nul.
- Hypothèse 2 : la contribution des états $x_{14}(t)$, $x_{15}(t)$ et $x_{16}(t)$ à la dynamique du modèle est négligeable. Une observation du sous-système de la dynamique de sécrétion interne du glucagon, représentée par les états $x_{14}(t)$, $x_{15}(t)$ et $x_{16}(t)$ montre que ce système ne contribue au reste du modèle que par l'intermédiaire de $EGP(t)$ dans l'équation (3.2), via $x_{15}(t)$. On peut donc négliger $x_{15}(t)$ dans $EGP(t)$ d'où :

$$EGP(t) = \max(0, k_{p1} - k_{p2}x_4(t) - k_{p3}x_9(t)) \quad (3.27)$$

Ces deux hypothèses permettent en outre de s'affranchir des paramètres dont les valeurs ne sont pas disponibles dans la littérature [91] puisque ces paramètres interviennent dans les états qui sont désormais exclus.

Cette simplification se traduit en revanche par une baisse de précision du modèle, qui sera étudiée dans la section 3.2.3. Ceci dit, notre démarche de conception de loi de commande de régulation de la glycémie repose sur une approche couramment utilisée en automatique : on utilise le modèle réduit pour la synthèse de correcteurs et on emploie le modèle complet (inclus dans le simulateur UVA/Padova) pour la validation et l'évaluation des performances. Bien entendu, les hypothèses simplificatrices se doivent d'être raisonnables de telle sorte que le modèle réduit capture toute la dynamique incertaine du système. Comme nous le verrons, c'est le cas dans nos travaux et l'hypothèse 2 est donc raisonnable.

3.2.2 Modèle réduit

En considérant les deux hypothèses précédentes, les équations (3.1) à (3.20) conduisent à un modèle à 13 états dont les équations sont données ci-dessous :

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1(t) &= -k_{gri}x_1(t) + d(t) \\
\dot{x}_2(t) &= k_{gri}x_1(t) - k_{empt}(x_1(t) + x_2(t))x_2(t) \\
\dot{x}_3(t) &= -k_{abs}x_3(t) + k_{empt}(x_1(t) + x_2(t))x_2(t) \\
\dot{x}_4(t) &= EGP(t) + R_a(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1x_4(t) + k_2x_5(t) \\
\dot{x}_5(t) &= -U_{id}(t) + k_1x_4(t) - k_2x_5(t) \\
\dot{x}_6(t) &= -(m_2 + m_4)x_6 + m_1x_{10}(t) + k_{a1}x_{11}(t) + k_{a2}x_{12}(t) \\
\dot{x}_7(t) &= -p_{2u}x_7 + p_{2u}\left(\frac{x_6(t)}{V_I} - I_b\right) \\
\dot{x}_8(t) &= -k_i x_8(t) + k_i \frac{x_9(t)}{V_I} \\
\dot{x}_9(t) &= -k_i x_9(t) + k_i x_8(t) \\
\dot{x}_{10}(t) &= -(m_1 + m_3(t))x_{10}(t) + m_2x_6(t) \\
\dot{x}_{11}(t) &= -(k_d + k_{a1}x_{11}(t) + \frac{i(t)}{BW}) \\
\dot{x}_{12}(t) &= k_dx_{11}(t) - k_{a2}x_{13}(t) \\
\dot{x}_{13}(t) &= -k_{sc}x_{13}(t) + k_{sc}x_4(t)
\end{aligned} \tag{3.28}$$

Deux états vont nous intéresser particulièrement dans la suite de nos travaux. Ce sont les états $x_4(t)$ et $x_{13}(t)$ qui représentent, à un gain $1/V_G$ près, la glycémie sanguine (mesurée typiquement par un système SMBG) et la glycémie sous-cutanée (mesurée un par un capteur CGM). On définit ainsi l'équation de mesure telle que :

$$y = \left[\frac{x_4(t)}{V_G}, \frac{x_{13}(t)}{V_G} \right]^T. \tag{3.29}$$

On rappelle que les entrées sont $i(t)$ l'injection d'insuline (pmol/min) qui sera délivrée par la pompe à insuline et $d(t)$ la quantité de glucides contenu dans le repas (mg/min). Les deux sorties sont $g_{iv}(t) = x_4(t)/V_G$ (mg/dl) et $g_{sc}(t) = x_{13}(t)/V_G$ (mg/dl).

3.2.3 Validation du modèle réduit

Afin de vérifier la validité de nos hypothèses, une comparaison des états sur un scénario de simulation servira de validation. Cette validation sera effectuée sur les trois populations de patients (enfants, adolescents et adultes) disponibles dans le T1DMS. Il s'agira d'un seul repas de 40g (50g pour les adultes), traité en thérapie basal/bolus et ingéré à $t = 360$ min. Le basal sera le basal d'insuline spécifique au patient et le bolus sera une injection de 1U (2U pour les adultes) au moment du repas.

Il est formulé ici l'hypothèse qu'un scénario avec des repas additionnels n'apporterait pas d'information supplémentaire puisqu'il s'agit d'une répétition du même phénomène de repas, qui produirait alors (sous réserve que les repas soit suffisamment espacés) les mêmes trajectoires d'états que le premier repas. En effet, d'un point de vue automatique, il s'agit simplement d'étudier la réponse à un échelon de perturbation, la commande étant alors une simple constante choisie judicieusement.

A ces fins, le modèle réduit est implémenté dans le simulateur UVA/Padova, en parallèle du modèle complet, afin d'évaluer les deux modèles dans le même contexte

de simulation. On rappelle que le simulateur UVA/Padova dispose de 33 patients (11 enfants, 11 ados et 11 adultes dont les caractéristiques varient (poids, âge, durée du diabète...)). Par la suite, $x_r(t)$ désigne les 13 états du modèle réduit et $x_c(t)$ désigne les 13 premiers états du modèle complet. A titre d'illustration, les figures 3.2 à 3.8 présentent la valeur absolue de l'erreur relative $\varepsilon_i(t)$ entre chaque état i des deux modèles pour le patient adulte n°1 :

$$\varepsilon_i = \left| \frac{x_{r_i}(t) - x_{c_i}(t)}{x_{c_i}(t)} \right| \cdot 100 \% \quad (3.30)$$

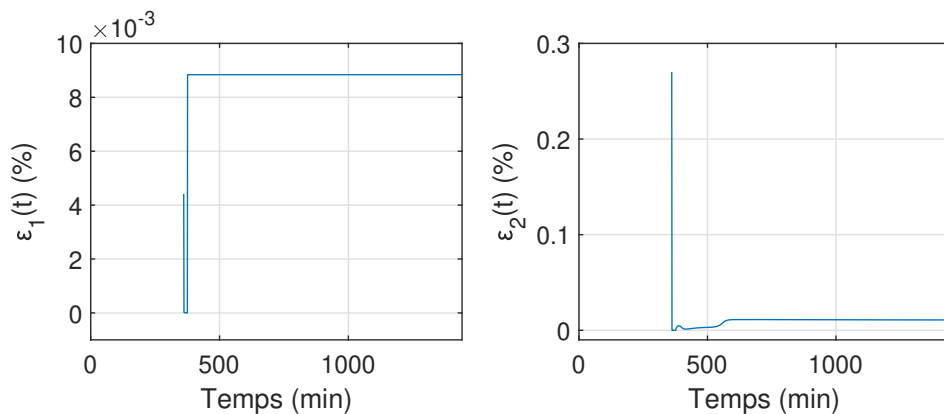


FIGURE 3.2 : Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_1(t)$ et $x_2(t)$.

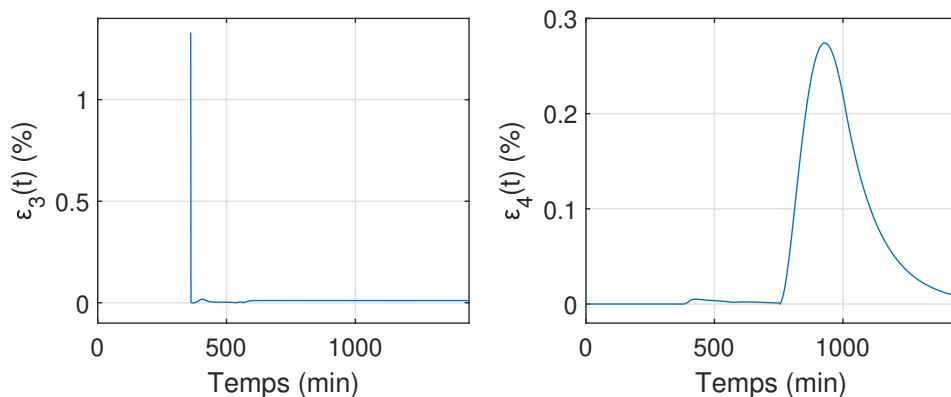


FIGURE 3.3 : Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_3(t)$ et $x_4(t)$.

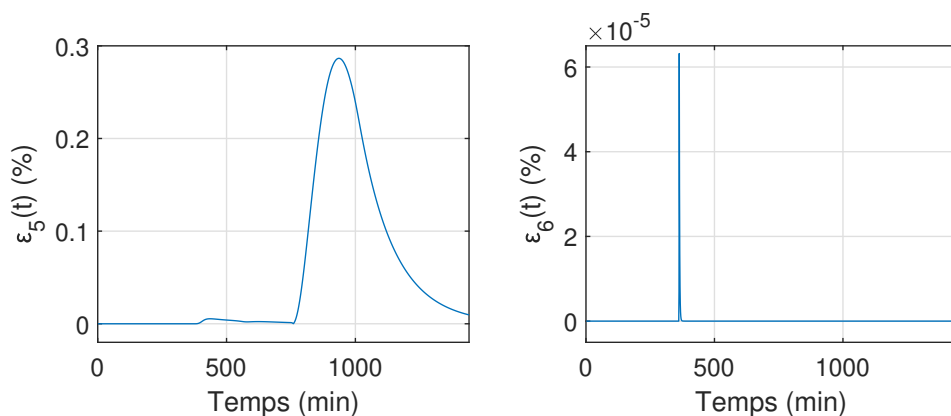


FIGURE 3.4 : Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_5(t)$ et $x_6(t)$.

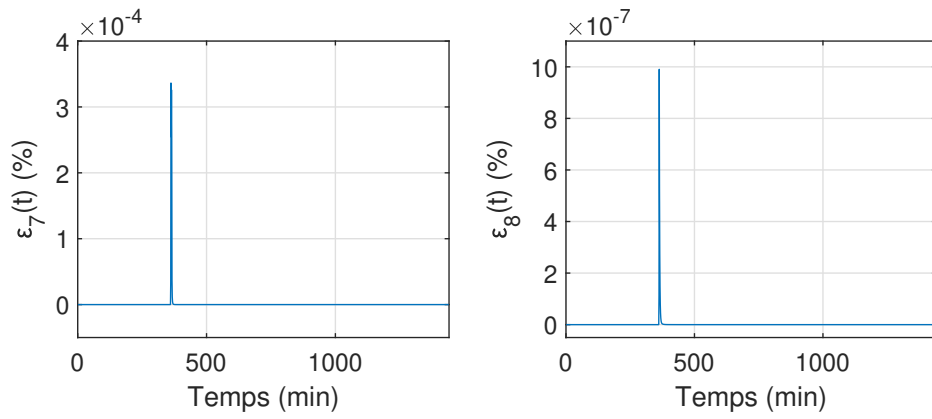


FIGURE 3.5 : Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_7(t)$ et $x_8(t)$.

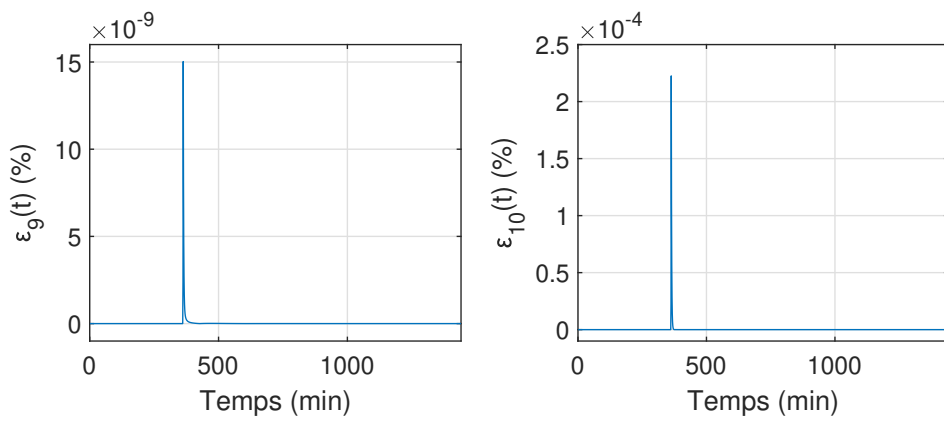


FIGURE 3.6 : Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_9(t)$ et $x_{10}(t)$.

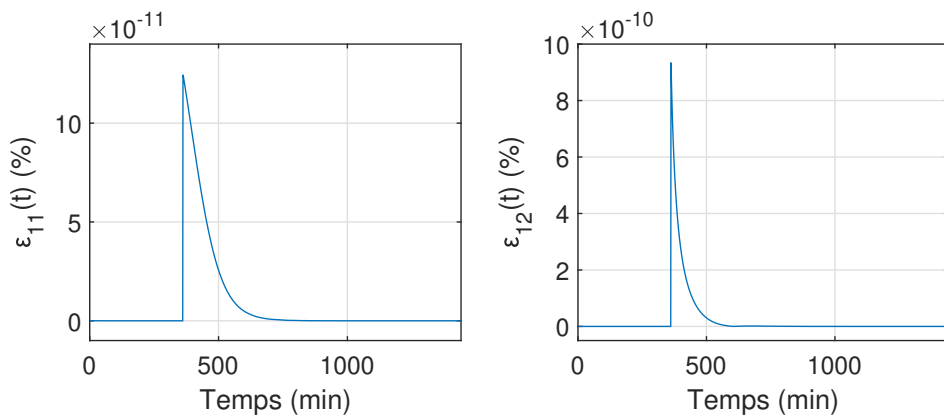


FIGURE 3.7 : Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_{11}(t)$ et $x_{12}(t)$.

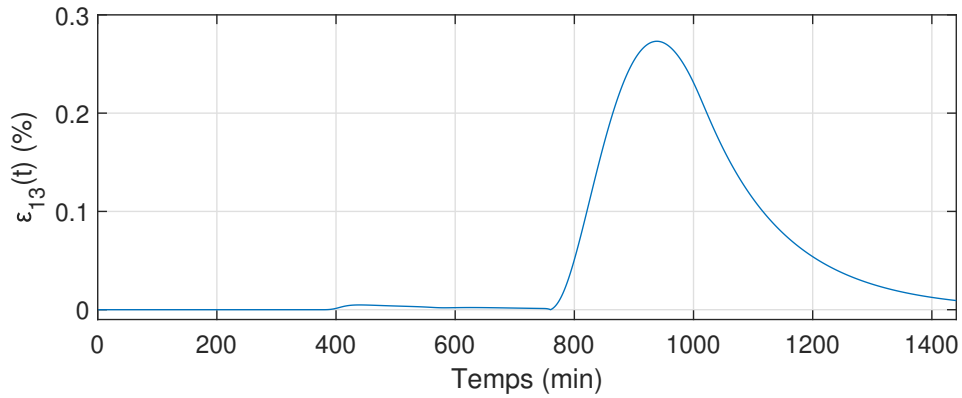


FIGURE 3.8 : Erreur relative du modèle réduit pour l'état $x_{13}(t)$.

Enfin, la figure 3.9 présente les trajectoires et la valeur absolue de l'erreur relative du signal $EGP(t)$, décrit par (3.27) et (3.2) respectivement pour les modèles réduit et complet.

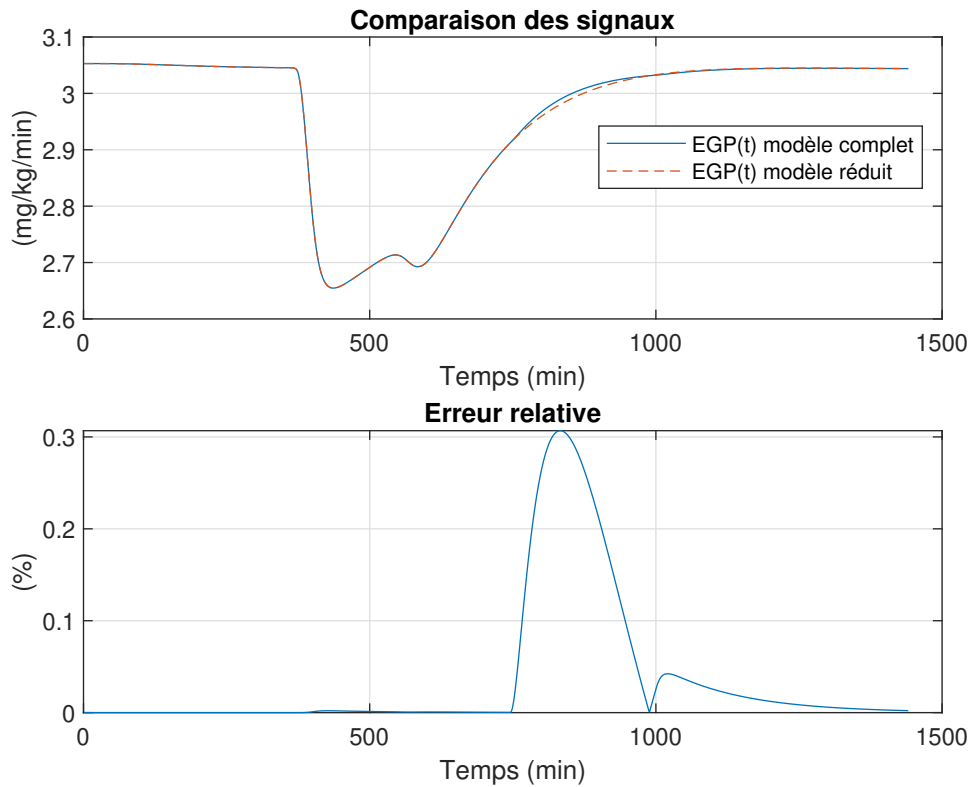


FIGURE 3.9 : Comparaison et erreur relative du signal $EGP(t)$ entre les modèles réduit et complet.

Cette comparaison entre les états $x_r(t)$ et $x_c(t)$ est effectuée pour tous les patients de toutes les cohortes disponibles. Les maximum des erreurs relatives sont résumées dans le tableau 3.3. Au vu de ces résultats, le modèle réduit est jugé comme suffisamment fidèle pour la synthèse de lois de commande de la pompe à insuline.

État	$\max_{(i,t)} E_i(t)$, enfants	$\max_{(i,t)} E_i(t)$ adolescents	$\max_{(i,t)} E_i(t)$ adultes
1	0.10	0.15	0.15
2	0.31	0.50	0.50
3	0.63	1.14	1.33
4	3.23	1.01	2.27
5	3.34	1.06	2.86
6	2.13×10^{-4}	6.07×10^{-4}	1.73×10^{-4}
7	0.11	2.5	0.01
8	7.56×10^{-6}	1.34×10^{-5}	3.40×10^{-6}
9	2.19×10^{-7}	2.80×10^{-7}	8.80×10^{-8}
10	1.2×10^{-3}	4.36×10^{-4}	6.26×10^{-4}
11	5.35×10^{-10}	2.37×10^{-10}	2.62×10^{-10}
12	4.90×10^{-9}	3.22×10^{-9}	2.88×10^{-9}
13	3.23	1.01	2.72

TABLE 3.3 : Maximum des erreurs relatives du modèle réduit, par état et cohorte de patients sur un unique scénario.

3.3 Vers une famille de modèles linéaire sous forme LFT

3.3.1 Linéarisation autour d'un point de fonctionnement

L'objectif est à présent d'obtenir une représentation linéaire du modèle réduit, exprimé en (3.28). Cette représentation linéaire prendra la forme d'une famille de modèles linéaires, capable de modéliser le comportement dynamique de la fonction glycémique au sein d'une cohorte de patients donnée. Cette famille de modèle permettra d'établir une enveloppe "pire cas" qui sera utilisée pour la synthèse de correcteurs robustes. Les variations au sein de la cohorte peuvent provenir des paramètres $\theta(t)$ variants dans le temps que sont k_{empt} , EGP , E , U_{id} et m_3 , soit :

$$\theta(t) = \begin{pmatrix} k_{\text{empt}}(t) \\ EGP(t) \\ E(t) \\ U_{id}(t) \\ m_3(t) \end{pmatrix} \quad (3.31)$$

Une seconde source de variation paramétrique provient de la diversité des patients au sein d'une cohorte (poids, âge...). Ainsi, le modèle réduit (3.28) peut se mettre sous la forme générale suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_r(t) = f(x_r(t), d(t), i(t), \theta(t)) \\ y(t) = C_r x_r(t) \end{cases} \quad (3.32)$$

Rappelons le, $x_r \in \mathbb{R}^{13}$ est l'état du système, d et i sont les entrées de perturbation et de commande respectivement, $\theta \in \mathbb{R}^5$ est le vecteur de paramètres variant dans le temps, $y \in \mathbb{R}^2$ est la sortie avec $y = [g_{iv}, g_{sc}]^T$ et la matrice C_r s'écrit :

$$C_r = \begin{pmatrix} C_{r1} \\ C_{r2} \end{pmatrix} \quad (3.33)$$

avec $C_{r1} = (0_{1 \times 3}, V_G^{-1}, 0_{1 \times 9})$ et $C_{r2} = (0_{1 \times 12}, V_G^{-1})$. Pour la suite, on définit $u_r = (d(t), i(t))^T$. Les paramètres $\theta(t)$ peuvent être exprimés directement en fonction $x_r(t)$ et $u_r(t)$ mais il n'est pas toujours possible d'obtenir directement l'expression de leur dérivée, par exemple à cause de l'opération $\max(\cdot)$ dans $EGP(t)$. Une solution est alors de fixer un point de fonctionnement (x_r^*, u_r^*) et d'évaluer la valeur θ^* des paramètres $\theta(t)$ pour $x_r(t) = x_r^*$ et $u_r(t) = u_r^*$. Il suffit ensuite d'obtenir la jacobienne de f évaluée en (x_r^*, u_r^*) pour obtenir un modèle linéaire valable autour du point (x_r^*, u_r^*) . Un tel modèle linéaire s'exprime alors :

$$\begin{cases} \delta \dot{x}_r(t) = A(x_r^*, u_r^*) \delta x_r(t) + B(x_r^*, u_r^*) \delta u_r(t) \\ \delta y(t) = C_r \delta x_r(t) \end{cases} \quad (3.34)$$

avec $\delta x(t) = x_r(t) - x_r^*$, $\delta u(t) = u_r(t) - u_r^*$. δy est alors la variation de la sortie par rapport à la glycémie basale si u_r^* est choisi tel que l'injection d'insuline correspond au basal du patient, ce qui est le cas dans le cadre de ce travail.

Un choix judicieux de points de linéarisation permettra alors d'obtenir une famille de modèles linéaires capables de capturer les variabilités du modèle non linéaire. Afin d'obtenir ces points, on propose de simuler le modèle réduit sur un scénario basique dans les conditions suivantes :

- un seul repas de 50 g sur 15 minutes ($d(t) = 3333 \text{ mg/min}$),
- pas de bolus d'insuline au moment du repas,
- l'injection d'insuline correspond au basal du patient considéré ($i(t) = I_b$).

Cela permet alors d'obtenir une trajectoire d'état $x_r(t)$ et de commande $u_r(t)$ qu'il est possible d'échantillonner pour obtenir une série de points (x_r^*, u_r^*) . De manière concrète, cela revient à discrétiser l'horizon de simulation T en sous intervalles :

$$0 = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_k < t_n = T. \quad (3.35)$$

On définit alors l'ensemble $\lambda = (\lambda_0, \lambda_1, \dots, \lambda_k, \lambda_n)$ tel que λ_k appartient l'intervalle de temps centré sur t_k :

$$\begin{cases} \lambda_0 \in [t_0, \frac{t_1}{2}], \\ \lambda_k \in [\frac{t_k + t_{k-1}}{2}, \frac{t_{k+1} + t_k}{2}] \text{ for } 1 \leq k < n, \\ \lambda_n \in [\frac{t_n + t_{n-1}}{2}, t_n]. \end{cases} \quad (3.36)$$

Sur chaque intervalle, $t \in \lambda_k$ for $k \in \{0, \dots, n\}$ et pour chaque patient $i = \{1, \dots, 11\}$, les familles de modèles linéaires s'expriment alors :

$$\begin{cases} \delta \dot{x}_r^i(t) = A^{(k, i)} \delta x_r^i(t) + B^{(k, i)} \delta u_r^i(t) \\ \delta y^i(t) = C_r^i \delta x_r^i(t) \end{cases} \quad (3.37)$$

À noter que C_r^i ne dépend pas du point de linéarisation k car la matrice reste constante et dépend uniquement de la valeur V_G , propre à chaque patient i . À titre d'exemple,

l'échantillonnage des points pour l'état $x_{r13}(t)$ pour le patient adulte n°1 est donné sur la figure 3.10.

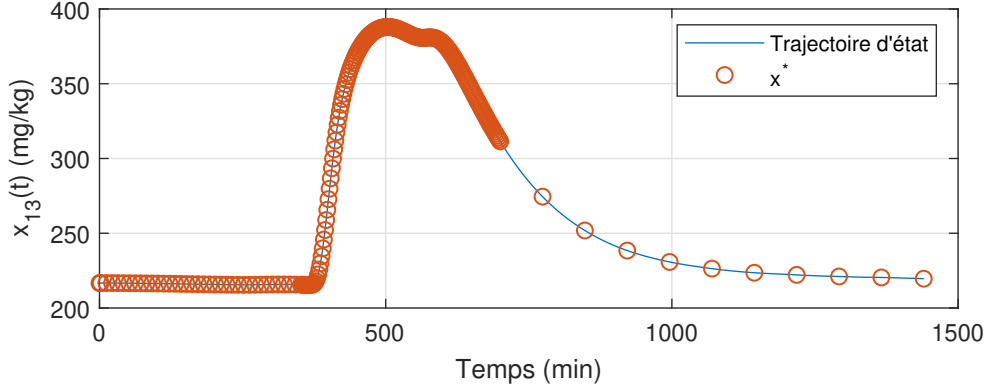


FIGURE 3.10 : Répartition des points de fonctionnement sur l'état x_{13} pour le patient n°1.

Ce processus est alors mis en œuvre pour toute la cohorte d'adultes. On obtient alors, en fonction de la discrétisation choisie en (3.35), $n + 1 = 222$ modèles par patient adulte. A partir de (3.37), il est alors possible de construire la famille de modèles linéaires qui reproduit la variabilité dans la cohorte adulte.

Propriété : l'analyse de commandabilité du modèle (3.37) montre que ce dernier possède 3 modes non commandables mais que ces 3 modes sont stables. On retiendra donc la réalisation d'état minimale associée à (3.37) dans la suite de ce travail. L'analyse de la propriété d'observabilité montre que le système (3.37) est observable. Il est donc possible d'écrire :

- la fonction de transfert entre l'injection d'insuline $i(s)$ et la concentration en glucose dans le sang $g_{iv}(s)$ pour le patient i et le point de fonctionnement k qui s'exprime :

$$H_b^{(k,i)}(s) = \frac{g_{iv}(s)}{i(s)} = C_{r1}^i (sI - A^{(k,i)})^{-1} B_2^{(k,i)} \quad (3.38)$$

où $B_2^{(k,i)}$ est la portion de la matrice $B^{(k,i)}$ qui correspond à l'injection d'insuline, telle que $B^{(k,i)} = \begin{bmatrix} B_1^{(k,i)} & B_2^{(k,i)} \end{bmatrix}$ et I est la matrice identité de la même taille que $A^{(k,i)}$.

- la fonction de transfert entre l'injection d'insuline $i(t)$ et la mesure de concentration du glucose sous-cutané $g_{sc}(t)$:

$$H_{sc}^{(k,i)}(s) = \frac{g_{sc}(s)}{i(s)} = C_{r2}^i (sI - A^{(k,i)})^{-1} B_2^{(k,i)} \quad (3.39)$$

La famille de modèles linéaires $H_{sc}^{(k,i)}(s)$ et l'information portée par le diagramme de Bode qui y est associé seront suffisants pour la synthèse d'un correcteur PID robuste qui sera abordé dans le prochain chapitre. En effet, ce régulateur PID se basera sur les enveloppes dessinées par les faisceaux de modèles dans le diagramme de Bode de la figure 3.11.

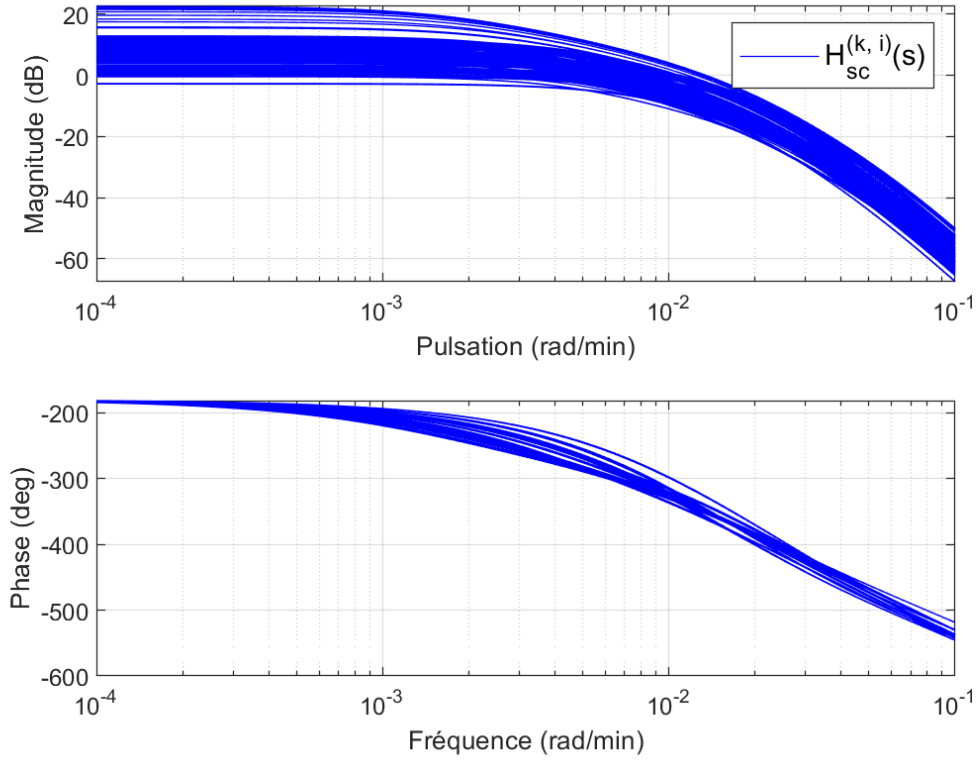


FIGURE 3.11 : Diagrammes de Bode pour la famille de modèle de la cohorte adulte.

Dans l'idée d'utiliser les outils H_∞/μ présentés au chapitre 2, intéressons nous à présent à construire les modèles LFT associés aux familles de modèles $H_{sc}^{(k,i)}(s)$ et $H_b^{(k,i)}(s)$. Nous cherchons ainsi :

- une représentation du transfert insuline - glycémie sous-cutanée,
- une représentation du transfert insuline - glycémie dans le sang,
- une représentation du transfert glycémie dans le sang - glycémie sous-cutanée

La première représentation sera employée pour la synthèse d'un correcteur PID robuste qui sera présentée au chapitre 4 tandis que les deux autres représentations seront utilisées pour la synthèse du correcteur H_∞ . Cette solution sera explicitée dans le chapitre 5 de ce mémoire.

3.3.2 Représentation LFT du transfert insuline - glycémie sous-cutanée

L'introduction du formalisme LFT permet de séparer l'incertitude de modélisation (dans notre cas, on parle ici d'incertitudes non structurées), de ce qui est connu dans le modèle (dans notre cas, on a un modèle nominal et une fonction de pondération permettant de normaliser l'incertitude).

Dans le cadre monovarié, le cas des incertitudes multiplicatives en entrée est équivalent à celui des incertitudes en sortie (voir chapitre 2). L'objectif est alors d'écrire la famille de modèles linéaires $H_{sc}^{(k,i)}(s)$ sous forme LFT :

$$H_{sc}^{(k,i)}(s) = \mathcal{F}_u(P_{sc}(s), \Delta_{sc}(s)) = H_{sc0}(s) (1 + W_{sc}(s)\Delta_{sc}(s)) \quad (3.40)$$

où $H_{sc0}(s)$ est le modèle nominal, $\Delta_{sc}(s)$ est l'incertitude de modélisation et $W_{sc}(s)$ est un majorant de l'incertitude que l'on cherche à modéliser et qui vérifie que $\|\Delta_{sc}\|_\infty \leq 1$.

Dans ce cas, $W_{sc}(j\omega)$ vérifie alors :

$$|W_{sc}(j\omega)| \geq \left| H_{sc}^{(k,i)}(j\omega)/H_{sc0}(j\omega) - 1 \right| \quad \forall i, k, \omega. \quad (3.41)$$

où $|\cdot|$ représente la valeur absolue. Pour un H_{sc0} quelconque, il est possible de calculer les différentes valeurs de l'incertitude

$$\left| H_{sc}^{(k,i)}(j\omega)/H_{sc0}(j\omega) - 1 \right|, \quad \forall i, k, \omega \quad (3.42)$$

et donc d'en déduire un majorant $W_{sc}(j\omega)$. Dans le cadre de ce travail, la paire (H_{sc0}, W_{sc}) est choisie telle que :

$$H_{sc0}(j\omega) \in \{H_{sc}^{(k,i)}(j\omega), \forall i, k\} \quad \text{et} \quad \min(\|W_{sc}\|_{\infty}). \quad (3.43)$$

Pour choisir $W_{sc}(j\omega)$, deux approches sont possibles. Dans le premier cas, $W_{sc}^*(j\omega)$ désigne la valeur optimale de $W_{sc}(j\omega)$ telle que :

$$|W_{sc}^*(j\omega)| = \max_{\omega} \left| H_{sc}^{(k,i)}(j\omega)/H_{sc0}(j\omega) - 1 \right|. \quad (3.44)$$

D'un point de vue pratique, on peut ensuite par exemple obtenir $W_{sc}^*(j\omega)$ avec une opération d'ajustement de courbe (*fit*) sur :

$$\max_{\omega} \left| H_{sc}^{(k,i)}(j\omega)/H_{sc0}(j\omega) - 1 \right| \quad (3.45)$$

La seconde approche est identique à la première mais se contente ensuite de ne retenir que la valeur maximale de $W_{sc}^*(j\omega)$ appelée alors \overline{W}_{sc}^* :

$$\overline{W}_{sc}^* = \max_{\omega} |W_{sc}^*(j\omega)|. \quad (3.46)$$

Ces deux approches sont appliquées et donnent le résultat présenté sur la figure 3.12. La procédure d'optimisation de (3.43) conduit à un $H_{sc0} = H_{sc}^{(k_0, i_0)}$ avec $i_0 = 7$ et $k_0 = 56$ avec une pondération $W_{sc}^*(s)$ d'ordre égal à 12. La LFT obtenue est donc d'ordre 22, ce qui reste une LFT d'ordre assez élevée. Au contraire et comme le montre la figure 3.12, si l'on retient une pondération constante (c'est le cas de \overline{W}_{sc}^*), nous obtenons une LFT certes un peu conservatrice, mais d'ordre beaucoup plus faible puisque égale à 10. Le degré de conservatisme reste néanmoins faible puisqu'il est d'environ 1.5 dB, ce maximum de degré de conservatisme se produisant autour de 3×10^{-2} rad/min.

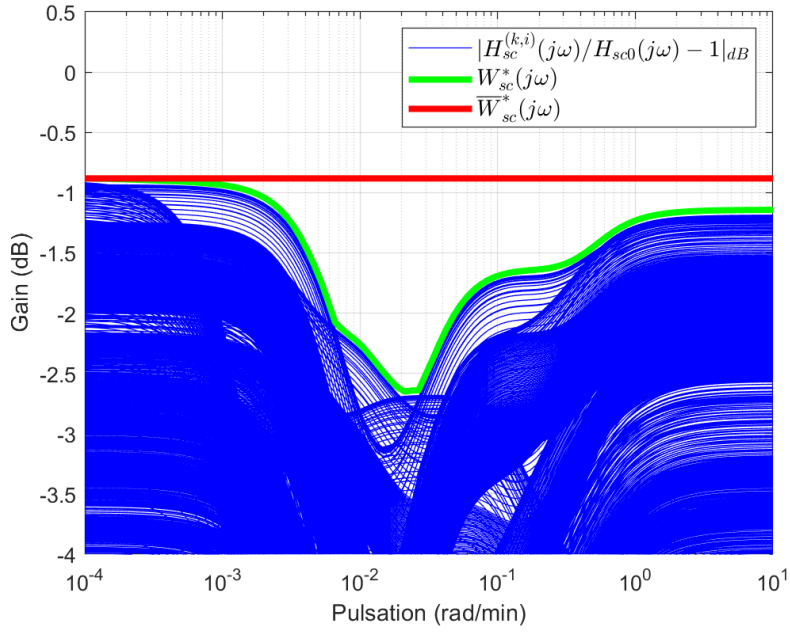


FIGURE 3.12 : Réponse fréquentielle des incertitudes modélisation pour $H_{sc}(s)$.

Le modèle LFT exprimé en (3.40) s'écrit alors finalement :

$$H_{sc}^{(k,i)}(s) = \mathcal{F}_u(P_{sc}(s), \Delta_{sc}(s)) = H_{sc0}(s) (1 + W_{sc}(s)\Delta_{sc}(s)) \quad (3.47)$$

avec $W_{sc}(s) = \overline{W}_{sc}^* = 0.9034$, $\|\Delta_{sc}\|_\infty \leq 1$ et $P_{sc}(s)$ la matrice de transfert telle que :

$$P_{sc}(s) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ W_{sc}(s)H_{sc0}(s) & H_{sc0}(s) \end{pmatrix} \quad (3.48)$$

dont la représentation associée est donnée sur la figure 3.13 où $v_2(s) = \Delta_{sc}(s)v_1(s)$.

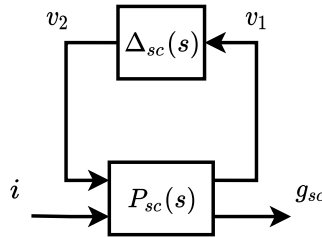


FIGURE 3.13 : Représentation LFT de (3.47).

L'analyse du tracé des valeurs singulières de $H_{sc}^{(k,i)}(j\omega)$, $\forall k, \forall i$ et de la LFT, permet de mesurer le caractère conservateur de la LFT ainsi obtenue, voir Fig. 3.14. Clairement, les résultats montrent un degré de conservatisme raisonnable. Ce modèle sera utilisé pour la post-analyse (μ -analyse) du correcteur PID robuste calculé dans le chapitre 4.

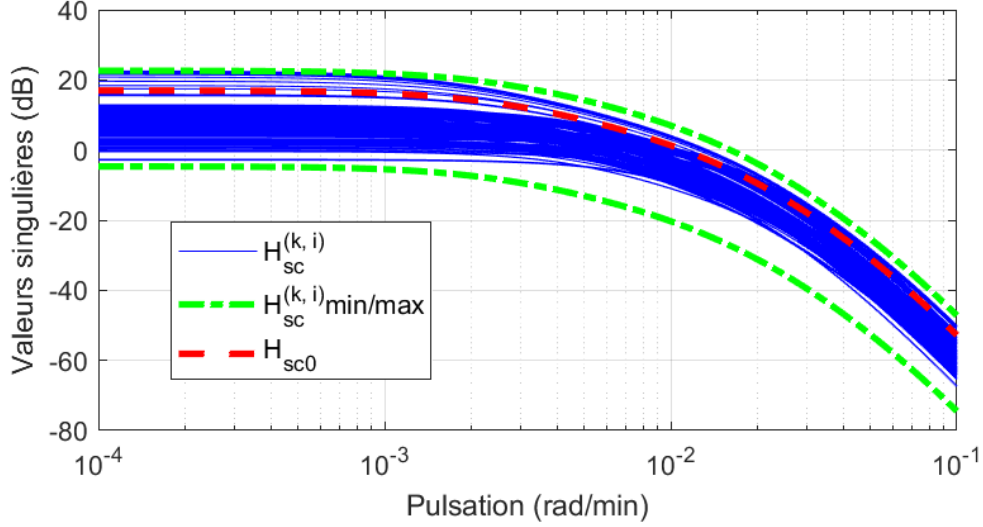


FIGURE 3.14 : Valeurs singulières de $H_{sc}^{(k,i)}(j\omega)$.

3.3.3 Représentation LFT du transfert insuline - glycémie dans le sang

En reprenant exactement la même méthodologie que celle présentée dans la section précédente, la représentation LFT du transfert insuline - glycémie dans le sang s'écrit :

$$H_b^{(k,i)}(s) = \mathcal{F}_u(P_b(s), \Delta_b(s)) = H_{b0}(s) (1 + W_b(s)\Delta_b(s)) \quad (3.49)$$

avec $W_b(s) = 0.9204$, $H_{b0}(s) = H_b^{(56,7)}(s)$, $\|\Delta_b\|_\infty \leq 1$ et $P_b(s)$ la matrice de transfert telle que :

$$P_b(s) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ W_b(s)H_{b0}(s) & H_{b0}(s) \end{pmatrix} \quad (3.50)$$

Cette représentation LFT, couplée à la représentation LFT transfert glycémie sanguine - glycémie sous-cutanée développée dans la section suivante, sera utilisée pour la synthèse et la μ -analyse d'un correcteur H_∞ , voir chapitre 5.

3.3.4 Représentation LFT du transfert glycémie dans le sang - glycémie sous-cutanée

La dynamique entre la glycémie dans le sang et la glycémie dans l'espace sous-cutané est modélisée par le système du premier ordre suivant [33] :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = -k_{rsc}x(t) + k_{rsc}u(t) \\ y(t) = x(t) \\ x(0) = 0 \end{cases} \quad (3.51)$$

où $y(t) = g_{sc}(t)$, $u(t) = g_{iv}(t)$ et $k_{rsc} = 1/T_{rsc}$ avec T_{rsc} une constante de temps (exprimée en minutes) qui dépend des caractéristiques physiologiques du patient (poids, masse grasseuse...). Typiquement, pour les patients adultes considérés dans nos travaux, $6.8 \leq T_{sc} \leq 10.8$.

Cette représentation est donc une représentation d'état incertaine (i.e. paramétrée par T_{sc}) et il semble évident que la technique de modélisation LFT présentée dans le chapitre 2, permet d'exprimer (3.51) sous forme LFT, voir le cas des incertitudes réelles

(appelées incertitudes structurées). Une différence notable reste néanmoins que le paramètre T_{sc} est réel. La LFT obtenue va donc consister en un bloc $\Delta \in \mathbb{R}$.

On pose alors $\Delta_{rsc} = \delta_{rsc}$ telle que $-1 \leq \delta_{rsc} \leq 1$. Pour toute la cohorte de patients adultes, on pose ensuite k_{rsc0} la moyenne de la plage de variation de k_{rsc} et W_{rsc} l'écart de k_{rsc0} aux extremums de la plage de variation. Ainsi, l'expression

$$k_{rsc} = k_{rsc0} + W_{rsc}\delta_{rsc} \quad (3.52)$$

permet de couvrir l'ensemble des variations de k_{rsc} sur la cohorte de patients considérés. On trouve alors $k_{sc0} = 0.1193$ et $W_{sc} = 0.027$. Comme expliqué au chapitre 2, on construit dans un premier temps la matrice $S(k_{rsc})$

$$S(k_{rsc}) = \begin{pmatrix} A(k_{rsc}) & B(k_{rsc}) \\ C(k_{rsc}) & D(k_{rsc}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{rsc} & k_{rsc} \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.53)$$

ce qui permet d'écrire $S(k_{rsc}) - S(k_{rsc0})$:

$$S(k_{rsc}) - S(k_{rsc0}) = \begin{pmatrix} -W_{rsc}\delta_{rsc} & W_{rsc}\delta_{rsc} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (3.54)$$

Ensuite, on construit le schéma correspondant à $y = [S(k_{rsc}) - S(k_{rsc0})]u$ qui permet ensuite d'identifier S_Δ tel que $S(k_{rsc}) - S(k_{rsc0}) = \mathcal{F}_u(S_\Delta, \delta_{rsc})$. Le schéma est représenté sur la figure 3.15 avec $y = (y_1, y_2)^T$ et $u = (u_1, u_2)^T$.

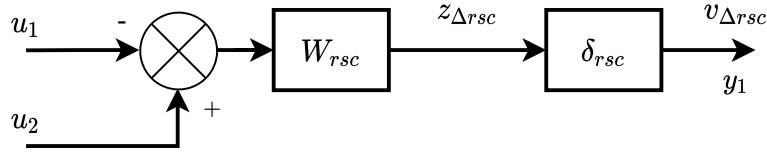


FIGURE 3.15 : Schéma associé à $y = [S(k_{rsc}) - S(k_{rsc0})]u$.

On identifie alors facilement $S_\Delta(s)$:

$$\begin{pmatrix} z_{\Delta rsc} \\ y_1 \\ y_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -W_{rsc} & W_{rsc} \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_{\Delta rsc} \\ u_1 \\ u_2 \end{pmatrix} \quad (3.55)$$

Ce qui permet ensuite de reconstruire $P_{rsc}(s)$:

$$P_{rsc}(s) : \left[\begin{array}{c|cc} -k_{rsc0} & 1 & k_{rsc0} \\ \hline -W_{rsc} & 0 & W_{rsc} \\ 1 & 0 & 0 \end{array} \right] \quad (3.56)$$

Enfin, la matrice de transfert $P_{rsc}(s)$ peut se calculer et s'écrit comme suit :

$$P_{rsc}(s) = C_P (sI - A_P)^{-1} B_P + D_P \quad (3.57)$$

$$P_{rsc}(s) = \begin{pmatrix} \frac{-W_{rsc}}{s + k_{rsc0}} & W_{rsc} - \frac{W_{rsc}k_{rsc0}}{s + k_{rsc0}} \\ \frac{1}{s + k_{rsc0}} & \frac{k_{rsc0}}{s + k_{rsc0}} \end{pmatrix}. \quad (3.58)$$

On peut alors vérifier que le transfert $g_{sc}(s) = \mathcal{F}_u(P_{rsc}(s), \delta_{rsc})g_{iv}(s)$ correspond bien à la fonction de transfert équivalente à (3.51). Pour ce faire, on exprime d'abord la fonction de transfert équivalente à (3.51), en remplaçant k_{rsc} par $(k_{rsc0} + W_{rsc}\delta_{rsc})$:

$$\frac{g_{sc}(s)}{g_{iv}(s)} = \frac{k_{rsc0} + W_{rsc}\delta_{rsc}}{s + k_{rsc0} + W_{rsc}\delta_{rsc}} \quad (3.59)$$

Ensuite, en utilisant (3.58) et en calculant la LFT, on retrouve bien la fonction de transfert calculée en (3.59) :

$$\mathcal{F}_u(P_{rsc}, \delta_{rsc}) = P_{rsc22} + P_{rsc21}\delta_{rsc} (I - P_{rsc11}\delta_{rsc})^{-1} P_{rsc12} \quad (3.60)$$

$$= \frac{k_{rsc0}}{s + k_{rsc0}} + \frac{1}{s + k_{rsc0}} \delta_{rsc} \left(I - \frac{-W_{rsc}}{s + k_{rsc0}} \delta_{rsc} \right)^{-1} W_{rsc} - \frac{W_{rsc}k_{rsc0}}{s + k_{rsc0}} \quad (3.61)$$

$$= \frac{k_{rsc0} + W_{rsc}\delta_{rsc}}{s + k_{rsc0} + W_{rsc}\delta_{rsc}}. \quad (3.62)$$

3.4 Conclusions

Ce chapitre a permis dans un premier temps d'introduire le modèle non linéaire complet du métabolisme humain, implanté dans le simulateur UVA/Padova approuvé par la FDA. Ce modèle d'ordre 18, non linéaire, permet de représenter les interactions du glucose, de l'insuline et du glucagon dans le corps entier à l'aide de 7 sous-systèmes représentant le métabolisme humain. Deux hypothèses ont été formulées : les patients ne reçoivent pas d'injection de glucagon et la contribution des états x_{14} à x_{18} est considérée comme négligeable. Ces deux hypothèses conduisent à une réduction du modèle original non linéaire. L'impact de cette réduction de modèle a été quantifiée sur un scénario de référence, conduisant à la validation de ce premier modèle réduit et des deux hypothèses posées.

Dans un second temps, la linéarisation du modèle a été abordée. Cette linéarisation permet de construire une famille de modèles linéaires pour la cohorte de patients adultes dont la diversité est représentative de la variabilité intra-patients et inter-patients.

Enfin, cette famille de modèles linéaires conduit ensuite au calcul de trois représentations LFT :

- le transfert insuline - glycémie sous cutanée,
- le transfert insuline - glycémie dans le sang,
- le transfert glycémie dans le sang - glycémie sous cutanée.

La première représentation LFT sera utilisée dans le chapitre 4 lors de la synthèse du PID robuste et les deux suivantes seront reprises dans le chapitre 5 lors de la synthèse du correcteur H_∞ .

Chapitre 4

Synthèse, analyse et validation d'un correcteur PID robuste

Sommaire

4.1 Synthèse d'un correcteur PID robuste	80
4.1.1 Méthodologie pour la synthèse d'un correcteur PID robuste . .	81
4.1.2 Choix d'un signal de feedforward u_{bolus}	83
4.2 Post-analyse du correcteur PID robuste	84
4.2.1 Description des indicateurs utilisés	84
4.2.2 Mise en forme du problème pour la μ -analyse	84
4.2.3 Stabilité et performance robuste de la loi de commande	85
4.3 Campagnes de simulations	86
4.3.1 Paramètres de simulation	86
4.3.2 Scénario n°1, cinq repas avec bolus d'insuline	87
4.3.3 Scénario n°2, trois repas avec bolus d'insuline	90
4.3.4 Scénario n°3, trois repas sans bolus d'insuline	93
4.4 Comparaisons et conclusions	96
4.5 Conclusions	98

Ce chapitre présente une contribution de la thèse : la synthèse, l'analyse et la validation d'un correcteur Proportionnel Intégral Dérivé (PID) robuste sur la cohorte de patients adultes. L'objectif poursuivi vise à réduire le recours à une individualisation complexe des algorithmes de commande limitant ainsi les interventions des praticiens, comme cela est le cas actuellement dans les dispositifs de régulation commercialisés, voir chapitre 1. L'accent est mis sur la synthèse d'un correcteur robuste unique pour l'ensemble de la population adulte. La synthèse et l'analyse du correcteur PID robuste se base sur le modèle LFT du transfert entre l'insuline et la glycémie sous-cutanée calculé au chapitre 3. Le correcteur devra assurer des performances correctes en boucle fermée pour l'ensemble de la cohorte. Dans le but d'obtenir des résultats aussi fidèles que possible, le contrôleur sera implémenté dans le T1DMS afin d'évaluer ses performances sur divers scénarios.

4.1 Synthèse d'un correcteur PID robuste

L'objectif de ce chapitre est d'explicitier comment une solution de commande de type PID robuste, peut être mise en place pour réguler la glycémie chez le malade diabétique de type 1. L'objectif poursuivi est le développement d'un correcteur unique, valide pour toute la cohorte de patients, ce qui permettra de réduire le recours à une individualisation complexe des algorithmes de commande.

Aussi, considérons le modèle LFT $H_{sc}^{(k,i)}$:

$$H_{sc}^{(k,i)}(s) = \mathcal{F}_u(P_{sc}(s), \Delta_{sc}(s)) = H_{sc0}(s) (1 + W_{sc}(s)\Delta_{sc}(s)) \quad (4.1)$$

avec $W_{sc}(s) = 0.9034$, $\|\Delta_{sc}\|_\infty \leq 1$ et $P_{sc}(s)$ la matrice de transfert telle que :

$$P_{sc}(s) : \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ W_{sc}(s)H_{sc0}(s) & H_{sc0}(s) \end{pmatrix}. \quad (4.2)$$

Le problème de synthèse peut se formuler comme suit :

Problème 1. Soit la famille de modèles linéaires mis sous la forme LFT (4.1), le problème vise à synthétiser le correcteur $K(s)$ sous la forme suivante :

$$K(s) = C_0 \frac{1 + s/\omega_i}{s/\omega_i} \frac{1 + s/\omega_b}{1 + s/\omega_h} \quad (4.3)$$

où ω_i , ω_b , ω_h représentent les pulsations en rad/min des parties intégrale, dérivée et filtre passe bas. C_0 est le gain de la partie proportionnelle.

La structure de la loi de commande que l'on propose s'écrit :

$$u = u_{\text{bolus}} + K(s)(g_{\text{ref}} - g_{sc}) \quad (4.4)$$

avec g_{ref} la consigne de concentration de glycémie, u_{bolus} le signal de feedforward et g_{sc} la mesure de glycémie sous-cutanée.

Les objectifs pour la synthèse sont les suivants :

- le correcteur PID sera unique pour l'ensemble des patients dans la cohorte d'adultes,
- l'avance de phase maximale apportée par la partie dérivateur du correcteur est de 85° ,
- la marge de gain M_G doit être au minimum de 10 dB pour toute la cohorte de patients,
- la marge de phase M_ϕ sera au minimum de 50° pour l'ensemble de la cohorte,
- u_{bolus} est constant pour toute la cohorte (pas d'individualisation basée sur une estimation calculée par le patient, contrairement aux dispositifs commerciaux actuels).

La boucle fermée considérée pour la synthèse du correcteur PID est donnée sur la figure 4.1. Le signal de feedforward et la dynamique de la pompe (jugée négligeable) ne sont pas représentés. La dynamique du capteur, qui est une fonction de transfert du premier ordre, est incluse dans $F_u(P_{sc}, \Delta_{sc})$. L'objectif étant d'implanter notre correcteur PID sous forme numérique, on considère la présence du bloqueur d'ordre zéro G_{zoh} , utilisé pour modéliser le convertisseur numérique analogique présent dans la pompe. Ce dernier est modélisé par une approximation de Padé du premier ordre, i.e. le modèle du bloqueur d'ordre zéro est donné par

$$e^{-Rs} = \frac{1 - \frac{Rs}{2}}{1 + \frac{Rs}{2}}. \quad (4.5)$$

où $R = T_e/2$, T_e faisant référence à la période d'échantillonnage à laquelle le capteur CGM et la pompe insuline sont commandés.

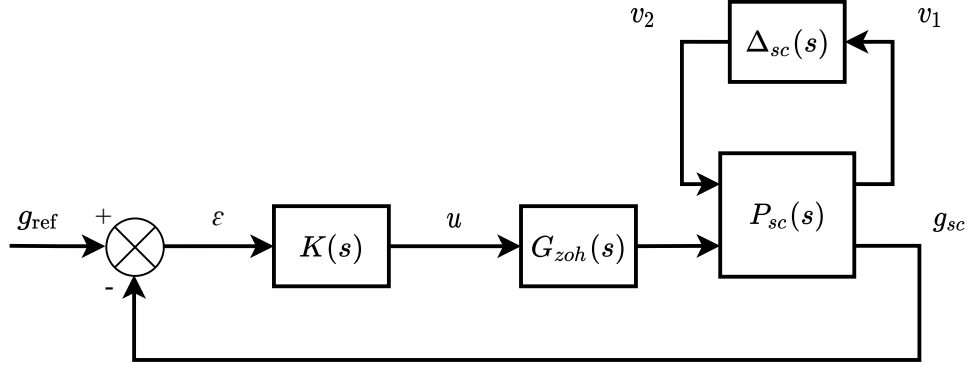


FIGURE 4.1 : Boucle fermée considérée pour le calcul du correcteur PID robuste.

Remarque 1. On note que : $\forall i, k$, tous les coefficients du polynôme au numérateur de $H_{sc}^{(k,i)}(s)$ sont négatifs. Cela signifie que la synthèse du correcteur sera réalisée ici sur $-H_{sc}^{(k,i)}(s)$. Par conséquent, l'implémentation sera adaptée en considérant $-K(s)$.

4.1.1 Méthodologie pour la synthèse d'un correcteur PID robuste

Dans la théorie de la commande des systèmes linéaires mono-variables, garantir des marges de robustesse vise principalement à imposer une marge de phase et une marge de gain suffisantes. Deux paramètres permettent d'appréhender ce problème. Ce sont C_0 , le gain de la partie proportionnelle et ω_0 , la pulsation à laquelle le correcteur apporte son maximum d'avance de phase ϕ_c :

$$\phi_c = \phi_d + \phi_i \quad (4.6)$$

ϕ_d et ϕ_i sont respectivement l'avance et le retard de phase apportés par les parties dérivée et intégrale du correcteur à ω_0 . La méthodologie de synthèse proposée dans ce chapitre s'appuie sur la proposition suivante.

Proposition 1.

Afin de pouvoir assurer une marge de phase suffisante et sachant que la partie de contribution d'avance de phase du correcteur PID est du premier ordre, on fixe $\phi_c = 80^\circ$ à la pulsation au gain unité ω_0 . Le retard de phase lié à la partie intégrale est également fixé à $\phi_i = -1^\circ$, ce qui conduit à trouver $\phi_d = 81^\circ$, selon (4.6).

Ensuite, par une procédure d'itération, déterminer alors les paramètres C_0 et ω_0 qui assurent les objectifs de marges de robustesse définis dans le problème 1 :

1. Choisir le couple de paramètres (C_0, ω_0) ,
2. Calculer ω_i tel que

$$\omega_i = \frac{\omega_0}{\tan\left(\phi_i + \frac{\pi}{2}\right)}. \quad (4.7)$$

3. Calculer ω_b et ω_h grâce à (4.11) pour l'action proportionnelle,
4. Vérifier dans le diagramme de Black-Nichols de la boucle ouverte si les marges de robustesse requises sont atteintes.

La section suivante détaille la méthodologie de calcul pour ω_b et ω_h en fonction du choix de ϕ_d et ω_0 .

Méthodologie de calcul pour ω_b et ω_h

L'action dérivée du contrôleur PID permet d'apporter une avance de phase donnée à la pulsation ω_0 afin d'obtenir une marge de phase spécifiée. En contrepartie, cette action présente un gain élevé en haute fréquence qui peut se traduire par une agitation du signal de commande trop élevée, d'où la spécification donnée dans le problème 1 qui vise à limiter ϕ_d à 85° max. Sachant que l'on a fixé ϕ_d à 81° , cette dernière spécification est vérifiée.

Il vient alors :

$$\phi_d(j\omega) = \arg(C_d(j\omega)) = \arg\left(\frac{1 + (j\omega)/\omega_b}{1 + (j\omega)/\omega_h}\right). \quad (4.8)$$

Le calcul de ω_b et ω_h s'effectue ainsi de la manière suivante. On part du principe que le maximum d'avance de phase est apporté lorsque $\omega = \omega_0$. Cela se traduit alors par le fait que l'équivalence suivante est vérifiée :

$$\frac{d\phi_d(j\omega_0)}{d\omega_0} = \frac{\omega_b}{\omega_0^2 + \omega_b^2} - \frac{\omega_h}{\omega_0^2 + \omega_h^2} = 0. \quad (4.9)$$

La résolution de (4.9) donne alors

$$\omega_0 = \sqrt{\omega_b\omega_h}. \quad (4.10)$$

En posant $a = \sqrt{\omega_h/\omega_b}$, on obtient les relations entre la pulsation au gain unité ω_0 et les deux pulsations ω_b et ω_h :

$$\begin{aligned} \omega_b &= \omega_0/a \\ \omega_h &= a\omega_0 \end{aligned} \quad (4.11)$$

Enfin, la relation entre a et ϕ_d peut être exprimée en utilisant (4.8) et (4.11) :

$$\phi_d = \arctan(a) - \arctan\left(\frac{1}{a}\right) \quad (4.12)$$

$$\phi_d - 2 \arctan a = -\frac{\pi}{2} \quad (4.13)$$

$$a = \tan\left(\frac{\frac{\pi}{2} + \phi_d}{2}\right) \quad (4.14)$$

Choix des paramètres du correcteur PID

Les deux paramètres C_0 et ω_0 sont alors obtenus de concert par la procédure itérative de la proposition 1, selon les objectifs de synthèse du problème 1 de la section 4.1. Les paramètres du régulateur PID sont résumés dans le tableau 4.1. La valeur de C_0 est négative pour les raisons expliquées dans la remarque 1. Le diagramme de Black-Nichols de la boucle fermée $H_{sc}^{(k,i)}(s)K(s)$, résultant des choix et paramètres du tableau 1.4 est donné sur la figure 4.2.

ϕ_i	-1°
ϕ_d	81°
C_0	-0.2512 pmol/min
ω_0	0.156 rad/min
ω_i	0.003 rad/min
ω_b	0.014 rad/min
ω_h	1.783 rad/min

TABLE 4.1 : Paramètres pour la synthèse du correcteur PID robuste.

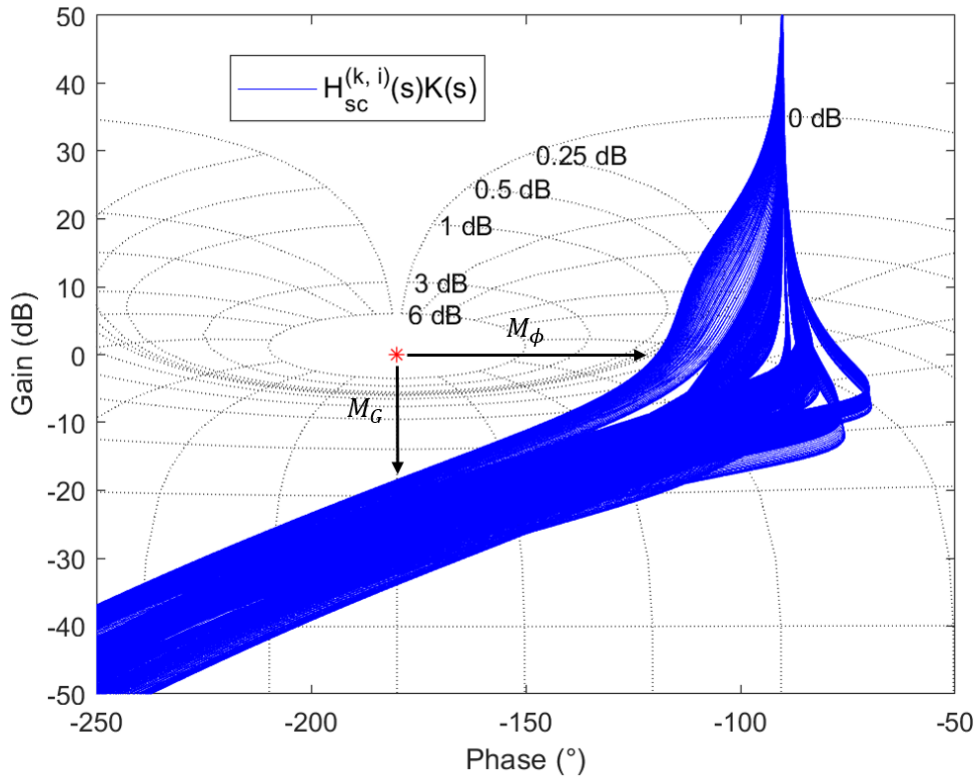


FIGURE 4.2 : Diagramme de Black-Nichols de la boucle ouverte $H_{sc}^{(k,i)}(s)K(s)$ pour la famille de modèles.

4.1.2 Choix d'un signal de feedforward u_{bolus}

L'objectif étant d'obtenir un correcteur unique pour l'ensemble de la cohorte de patients, il est ici fait le choix de se passer d'un signal de feedforward personnalisé. La quantité d'insuline u_{bolus} sera de $2 U$ pour chaque repas, pour l'ensemble de la population de patients. Ces $2 U$ sont injectées par le patient lorsque celui-ci s'apprête à prendre son repas.

Ainsi, si la solution proposée est bien non individualisée, elle obéit néanmoins à la classification des approches de régulation par insulinothérapie dites "avec annonce de repas". Elle n'est donc pas complètement autonome puisqu'elle nécessite une intervention

du patient. De plus, elle permet de réduire la charge cognitive du patient, ce dernier n'ayant pas besoin d'estimer la quantité de glucides dans son repas.

Cette proposition, couplée au choix du contrôleur PID robuste calculé précédemment, permet d'obtenir un algorithme de contrôle dont les paramètres de réglages sont indépendants des paramètres physiologiques de la cohorte de patients considérée.

4.2 Post-analyse du correcteur PID robuste

4.2.1 Description des indicateurs utilisés

Cette section détaille à présent les résultats obtenus pour la post-analyse de la robustesse de la boucle fermée. L'objectif est de vérifier que les marges de stabilités sont garanties pour l'ensemble des variabilités au sein de la population modélisée dans la section 3.3. Il s'agit de vérifier qu'aucune variabilité d'aucun patient présent dans la cohorte étudiée ne rend la boucle fermée instable.

Pour cela, la théorie de la μ -analyse présentée au chapitre 2 est considérée. Dans un premier temps, le schéma de la boucle ouverte sera mis sous la forme du schéma d'analyse classique d'analyse de robustesse avec incertitude. Ensuite, les indicateurs suivants seront calculés afin de caractériser les performances et la stabilité de la boucle fermée :

- la marge de robustesse k_{\max} , c'est-à-dire la valeur max de k telle que la boucle fermée du système reste stable pour toute perturbation Δ_{sc} telle que $\|k\Delta_{sc}\|_{\infty} \leq 1$,
- m_g et m_{ϕ} les plus grandes valeurs du gain et de la phase pouvant être ajoutées au système et qui ne rendent pas la boucle fermée instable pour $\|\Delta_{sc}\|_{\infty} \leq 1$. ω_m et Δ_m sont les valeurs de la pulsation et de l'incertitude à partir desquels le système devient instable.
- $m_{\infty}^{(S)}$, est la pire valeur de performance au sens H_{∞} de la fonction de sensibilité $S(s, \Delta_{sc})$ avec $\omega_{\infty}^{(S)}$ et $\Delta_{\infty}^{(S)}$ les valeurs de la pulsation et de l'incertitude correspondantes,
- de manière analogue, $m_{\infty}^{(R)}$, $\omega_{\infty}^{(R)}$ et $\Delta_{\infty}^{(R)}$ sont les indicateurs correspondants à la fonction de sensibilité de la commande $R(s, \Delta_{sc})$.

Dans ce cas d'étude, il est proposé d'effectuer cette analyse uniquement sur la fonction de sensibilité $S(s, \Delta_{sc})$ et la fonction de sensibilité de la commande $R(s, \Delta_{sc})$ leur analyse permettant de caractériser entièrement le niveau de performance de la boucle fermée.

4.2.2 Mise en forme du problème pour la μ -analyse

En partant du schéma de la figure 4.1, l'objectif est dans un premier temps de construire la fonction de sensibilité $S(s, \Delta_{sc})$ telle que $S(s, \Delta_{sc}) = \mathcal{F}_u(M(s), \Delta_{sc})$: $\varepsilon(s) = S(s, \Delta_{sc})g_{\text{ref}}(s)$, où $M(s)$ est la matrice de transfert de la figure 4.3.

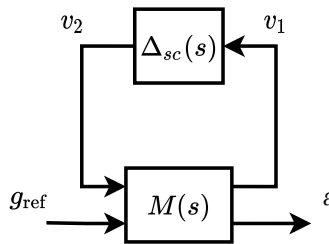


FIGURE 4.3 : Schéma d'analyse de la robustesse.

Par de simples relations algébriques et en se servant du schéma de la figure 4.1, le calcul de $M(s)$ donne alors :

$$\begin{pmatrix} v_1(s) \\ \varepsilon(s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M_{11}(s) & M_{12}(s) \\ M_{21}(s) & M_{22}(s) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_2(s) \\ g_{\text{ref}}(s) \end{pmatrix} \quad (4.15)$$

avec

$$M_{11}(s) = \frac{-W_{sc}(s)H_{sc0}(s)K(s)}{1 + H_{sc0}(s)K(s)} \quad M_{12}(s) = \frac{K(s)}{1 + H_{sc0}(s)K(s)} \quad (4.16)$$

$$M_{21}(s) = \frac{-W_{sc}(s)H_{sc0}(s)}{1 + H_{sc0}(s)K(s)} \quad M_{22}(s) = \frac{1}{1 + H_{sc0}(s)K(s)}. \quad (4.17)$$

Dans ce cas, la fonction de sensibilité $S(s, \Delta_{sc})$ est alors calculée comme étant :

$$S(s, \Delta_{sc}) = \mathcal{F}_u(M(s), \Delta_{sc}) = [1 + \mathcal{F}_u(P_{sc}(s), \Delta_{sc}K(s))]^{-1}. \quad (4.18)$$

Le même raisonnement conduit à construire la fonction de sensibilité de la commande $R(s, \Delta_{sc})$:

$$R(s, \Delta_{sc}) = K(s)S(s, \Delta_{sc}). \quad (4.19)$$

Enfin, la μ -analyse pour le calcul de la marge de robustesse k_{\max} est réalisée sur la matrice $M_{11}(s)$ et se calcule pour rappel de la manière suivante :

$$k_{\max} = \left(\max_{\omega \in \mathbb{R}^+} \mu_{\Delta_{sc}}(M_{11}(j\omega)) \right)^{-1}. \quad (4.20)$$

4.2.3 Stabilité et performance robuste de la loi de commande

L'utilisation de la toolbox "robust-control" de Matlab dans laquelle sont implantés les outils de μ -analyse conduit aux résultats suivant :

- $k_{\max} = 1.117 > 1$, ce qui signifie que la stabilité de la boucle fermée est garantie vis à vis des incertitudes de modélisations liées à la diversité des patients.
- $m_g = 2.84$ (9 dB), $m_\phi = 51^\circ$ pour $\omega_m = 0.012$ rad/min et $\Delta_m = 1$, ce qui indique des marges de gain et de phase dans le pire cas qui sont acceptables. On observe en outre que la fréquence ω_m correspond à la bande de fréquences où les incertitudes ont été surestimées (voir la figure 3.12), ce qui signifie que les marges sont même légèrement supérieures. Après vérification, on peut identifier que $\Delta_m = 1$ correspond au patient n°8 de la cohorte, ce qui laisse suggérer des performances moins bonnes en boucle fermée pour ce patient lors de l'évaluation des critères cliniques.
- $m_\infty^{(S)} = 1.45$ (3 dB), ce qui permet d'identifier une marge de module $1/m_\infty^{(S)}$ relativement faible avec $\omega_\infty^{(S)} = 0.014$ rad/min et $\Delta_\infty^{(S)} = 1$.
- Enfin, l'analyse de performance robuste sur $R(s, \Delta_{sc})$ conduit à $m_\infty^{(R)} = 32$ dB pour $\omega_\infty^{(R)} = \text{inf}$ et $\Delta_\infty^{(R)} = 1$.

Les tracés correspondent aux analyses de pires cas de $S(j\omega, \Delta_{sc})$ et $R(j\omega, \Delta_{sc})$ sont donnés sur la figure 4.4.

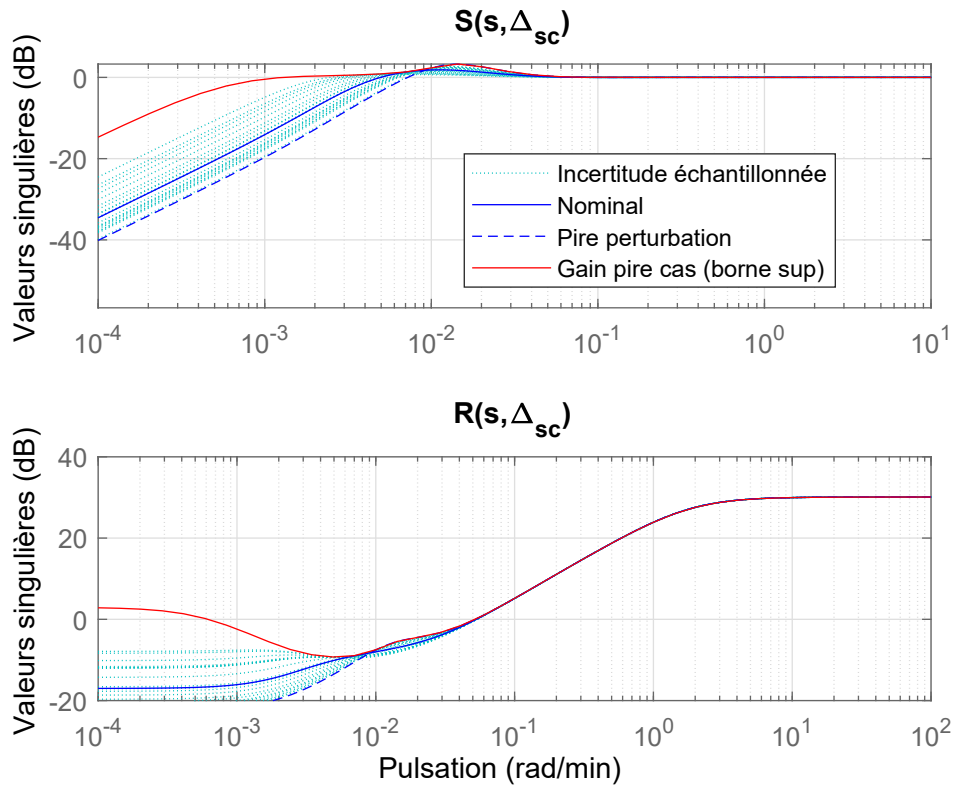


FIGURE 4.4 : Réponses fréquentielles de $S(j\omega, \Delta_{sc})$ et $R(j\omega, \Delta_{sc})$ pour la μ -analyse du correcteur PID robuste.

4.3 Campagnes de simulations

4.3.1 Paramètres de simulation

La loi de commande calculée précédemment dont l'expression est donnée par l'équation (4.4), est alors discrétisée en utilisant l'approximation de Tustin, puis testée dans le simulateur UVA/Padova. D'un point de vue pratique, l'approximation de Tustin est utilisée et permet d'approximer la variable de Laplace s par la relation suivante :

$$s = \frac{2}{T_e} \frac{z - 1}{z + 1} \quad (4.21)$$

où $T_e = 1$ min est la période d'échantillonnage du capteur CGM et de la pompe à insuline. Les conditions de simulation sont données dans le tableau 4.2. Le premier scénario a pour but de vérifier les performances en boucle fermée alors que le patient a un apport en glucides élevé (235 g par jour), répartis en 5 repas entre 6 h du matin et 23 h, tandis que le second est considéré comme plus réaliste et contient 150 g répartis sur 3 repas, à 7 h, 13 h et 19 h (voir les détails donnés dans le tableau 4.2). Enfin le dernier scénario envisage de se passer du signal de feedforward en ignorant le bolus d'insuline injecté au début du repas mais avec un capteur CGM dont l'erreur de mesure est inférieure à celle du CGM implanté dans UVA/Padova.

	Scénario n°1	Scénario n°2	Scénario n°3
PACF du capteur	0.7	0.7	0.25
Nombre de répétitions (par patient)	25	25	25
Durée	24 h	24 h	24 h
u_{bolus}	2 U	2 U	/
g_{ref}	120 mg/dl	120 mg/dl	120 mg/dl
Repas	6 h 45 g	7 h 40 g	7 h 40 g
	12 h 70 g	13 h 60 g	13 h 60 g
	16 h 20 g		
	18 h 80 g	19 h 50 g	19 h 50 g
	23 h 20 g		

TABLE 4.2 : Paramètres de la campagne de simulation avec le correcteur PID robuste.

On précise que les erreurs de mesure du capteur CGM sont modélisées dans le T1DMS par un bruit additif ε sur l'état x_{13}/V_G (voir (3.29)) tel que :

$$\begin{cases} e_1 = v_1 \\ e_n = PACF(e_{n-1} + v_n) \end{cases} \quad (4.22)$$

$$\varepsilon = \zeta + \lambda \sinh\left(\frac{e_n - \gamma}{\delta}\right) \quad (4.23)$$

où v_n est un bruit blanc de moyenne $m = 0$ et d'écart type $\sigma = 1$ et ζ , λ , γ et δ sont les paramètres de la transformation de Johnson [107]. Le PACF (*partial autocorrelation function*) du capteur correspond au premier coefficient de la fonction d'autocorrélation partielle de son erreur de mesure [22]. La documentation du T1DMS précise que plus le PACF diminue, plus la précision du capteur augmente. À titre de comparaison, le capteur CGM *FreeStyle Navigator*, étudié dans [22] est modélisé avec un PACF de 0.7. Il est aussi rapporté dans [9] comme ayant un MARD (*Mean Absolute Relative Difference*) d'environ 11.4 %.

Les indicateurs cliniques qui seront utilisés pour évaluer les performances de la loi de commande dans le simulateur seront les différents temps dans les cibles et le BGI, voir 1.2.3 pour un rappel de la définition de ces critères.

4.3.2 Scénario n°1, cinq repas avec bolus d'insuline

Les résultats de la simulation sont présentés dans le tableau 4.3. Ce tableau récapitule les moyennes (écarts types entre parenthèses), sur 25 simulations, des différents temps dans les cibles de référence pour les 11 patients.

N° patient	Temps dans les cibles (écart type) (%)					LBGI	HBGI	BGI
	TAR ₂₅₀	TAR ₁₈₀	TIR	TBR ₇₀	TBR ₅₄			
1	0 (0)	8 (0.9)	92 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
2	0 (0)	3.2 (0.3)	96.8 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (0)	1.2 (0)
3	0 (0)	16.9 (1.2)	83.1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.5 (0)	3.5 (0)
4	0 (0)	5.3 (1.8)	94.7 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
5	0 (0)	25.8 (0.9)	74.2 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (0)	5.3 (0)
6	0 (0.3)	26.8 (0.7)	73.2 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.1 (0)	5.1 (0)
7	0 (0.6)	24.3 (1.8)	75.7 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0.1 (0)	4.3 (0)	4.5 (0)
8	5.8 (2.3)	43.7 (1.7)	56.3 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (0)	8 (0)
9	0 (0)	11.7 (0.8)	88.3 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0.1 (0)	2.2 (0)	2.3 (0)
10	0 (0)	6.1 (1.5)	93.9 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (0)	2.1 (0)
11	0 (0)	17.8 (1)	82.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (0)	3.3 (0)

TABLE 4.3 : Résultats de simulations pour le scénario n°1.

Les valeurs indiquées en rouge sont celles qui indiquent un risque élevé lié au LBGI/HBGI ou alors qui ne vérifient pas les objectifs fixés pour les différents temps dans les cibles.

La figure 4.5 montre l'évolution de la glycémie pour tous les patients sur les 24 h du scénario en affichant la glycémie moyenne pour tous les patients et toutes les simulations ainsi que les enveloppes min/max et leurs écarts types associés. À noter que les enveloppes ne représentent pas un patient réel mais les valeurs minimales et maximale de la glycémie sur les 275 simulations, qui incluent 11 patients différents.

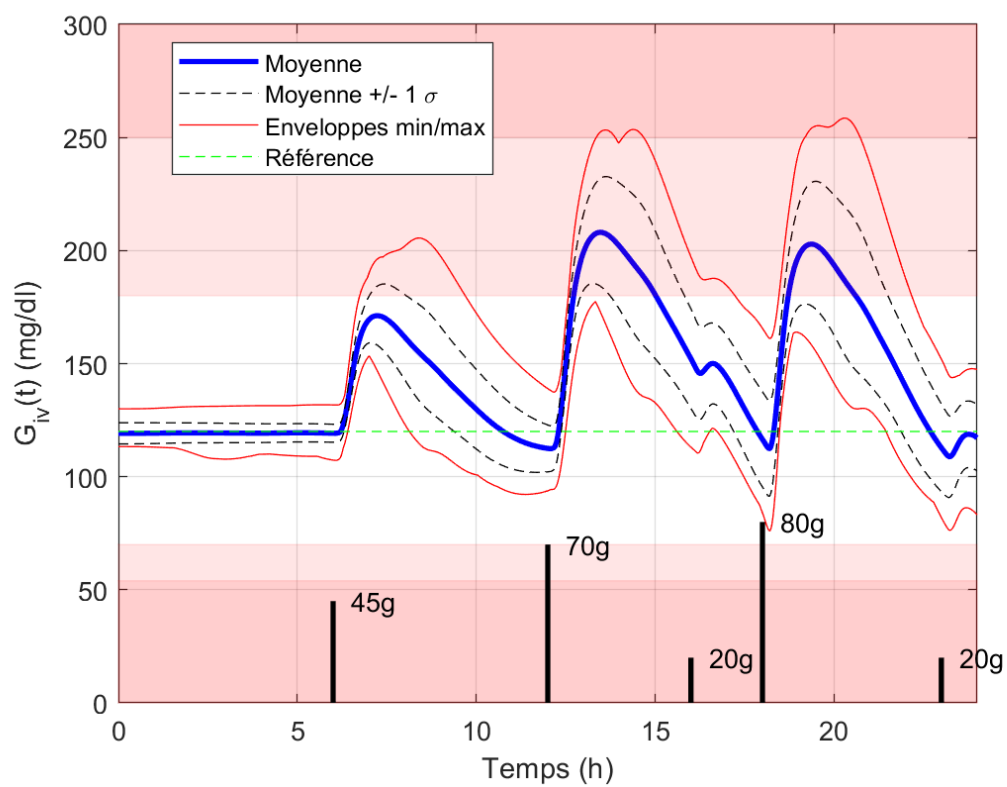


FIGURE 4.5 : Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°1 (275 simulations, 25 par patient).

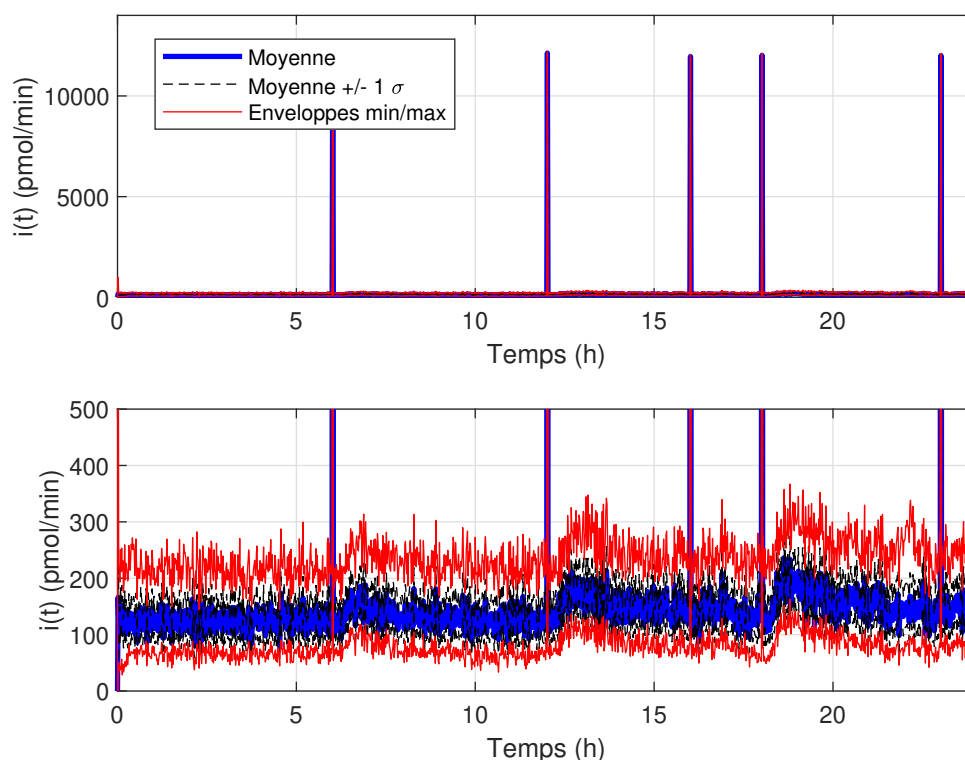


FIGURE 4.6 : Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°1 (275 simulations, 25 par patient).

La figure 4.6 présente l'évolution de l'injection d'insuline. Les 5 pics atteints suite à une injection correspondent aux 2 U (12 000 pmol) d'insuline injectées lors du bolus au moment du repas.

Ces premiers résultats montrent que si les indicateurs de 3 patients (n°5, n°6 et n°8) ne respectent pas les temps dans les différentes zones, les résultats sont tout de même satisfaisants puisque 2 de ces 3 patients obtiennent un TAR_{180} supérieur de seulement 0.8 et 1.8 par rapport à la valeur recommandée. Seul le patient n°8, qui peut être considéré comme le patient pire cas ici, obtient des performances significativement moins bonnes que les autres patients, comme prédit lors de la post-analyse de la section 4.2. Aucune hypoglycémie, considérée de manière générale comme plus dangereuse que l'hyperglycémie n'est observée quel que soit le patient considéré. Aucun indicateur sur le BGI n'indique un risque en hypoglycémie ou hyperglycémie.

4.3.3 Scénario n°2, trois repas avec bolus d'insuline

De manière analogue, les résultats du scénario n°2, plus léger en glucide ingéré sont présentés sur le tableau 4.4 et les figures 4.7 et 4.8.

N° patient	Temps dans les cibles (écart type) (%)					LBGI	HBGI	BGI
	TAR ₂₅₀	TAR ₁₈₀	TIR	TBR ₇₀	TBR ₅₄			
1	0 (0)	1 (0.9)	99 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (0)	1.2 (0)
2	0 (0)	0 (0.5)	100 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (0)	0.8 (0)
3	0 (0)	0 (1)	100 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
4	0 (0)	0 (0)	100 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (0)	1.1 (0)
5	0 (0)	10.5 (0.5)	89.5 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0)	3 (0)
6	0 (0)	17.3 (1.2)	82.7 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.1 (0)	3.1 (0)
7	0 (0)	9.5 (1.6)	90.5 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0.1 (0)	2.4 (0)	2.5 (0)
8	0 (0)	31.4 (1.2)	68.6 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.1 (0)	5.1 (0)
9	0 (0)	4 (0.7)	96 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0.1 (0)	1.3 (0)	1.4 (0)
10	0 (0)	0 (0)	100 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (0)	1.1 (0)
11	0 (0)	6 (0.7)	94 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)

TABLE 4.4 : Résultats de simulations pour le scénario n°2.
Les valeurs indiquées en rouge sont celles qui ne vérifient pas les objectifs fixés pour les indicateurs de validation cliniques.

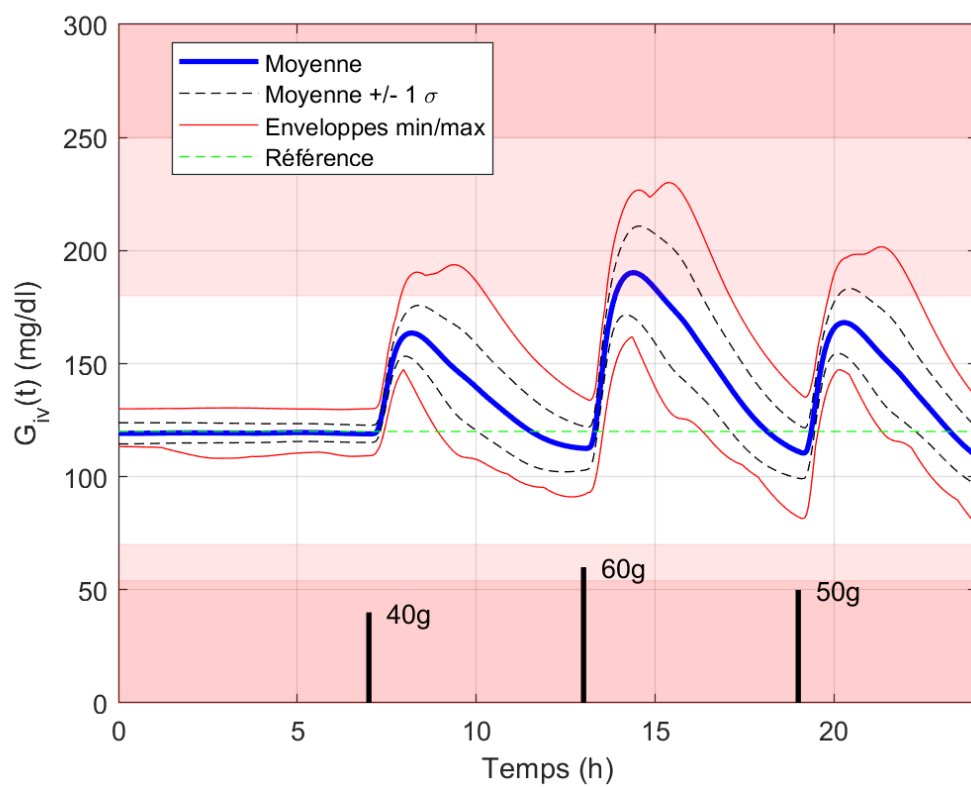


FIGURE 4.7 : Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°2 (275 simulations, 25 par patient).

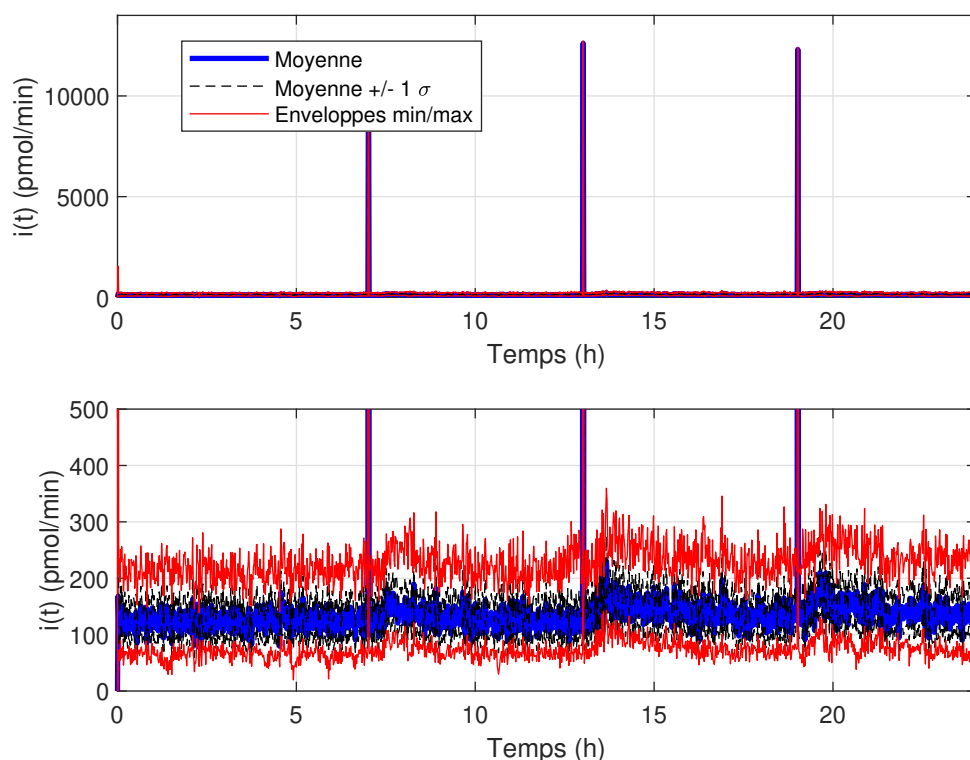


FIGURE 4.8 : Évolution de l’injection d’insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°2 (275 simulations, 25 par patient).

Sur ce scénario, moins stressant pour la boucle fermée du fait de la quantité de glucose équivalent ingérée est inférieure à celle du scénario n°1, on observe que seulement le patient n°8 possède des indicateurs cliniques qui ne sont pas dans les objectifs recommandés (TIR et TAR_{180}). On note en revanche que ce patient n’est plus sujet à des épisodes d’hyperglycémie sévère. Ceci peut s’expliquer entre autre par la taille réduite des repas. Aucun indicateur sur le BGI indique un risque en hypoglycémie ou hyperglycémie.

4.3.4 Scénario n°3, trois repas sans bolus d’insuline

Enfin, les résultats du dernier scénario, identique au scénario n°2 mais sans annonce de repas et avec un capteur plus précis, sont présentés sur le tableau 4.5 et les figures 4.9 et 4.10.

N° patient	Temps dans les cibles (écart type) (%)					LBGI	HBGI	BGI
	TAR ₂₅₀	TAR ₁₈₀	TIR	TBR ₇₀	TBR ₅₄			
1	0 (0)	23.9 (0.4)	76.1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.1 (0)	4.1 (0)
2	0 (0)	11.6 (1.1)	88.4 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (0)	2.9 (0)
3	0 (0)	32.3 (0.4)	67.7 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.2 (0)	5.2 (0)
4	0 (0)	23.5 (0.5)	76.5 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (0)	4.3 (0)
5	5.6 (0.1)	42.9 (0.2)	57.1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.4 (0)	7.4 (0)
6	0 (0)	33.5 (0.1)	66.5 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.5 (0)	5.5 (0)
7	12.3 (0.4)	38.4 (0.1)	61.6 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (0)	7.8 (0)	7.9 (0)
8	7.2 (0.1)	46.7 (0.1)	53.3 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.6 (0)	8.6 (0)
9	0 (0)	27.5 (0.2)	72.5 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.4 (0)	4.4 (0)
10	0 (0)	12.1 (0.1)	87.9 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.4 (0)	3.4 (0)
11	0 (0)	33.4 (0.2)	66.6 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.1 (0)	5.1 (0)

TABLE 4.5 : Résultats de simulations pour le scénario n°3.
 Les valeurs indiquées en rouge sont celles qui ne vérifient pas les objectifs fixés pour les indicateurs de validation cliniques.

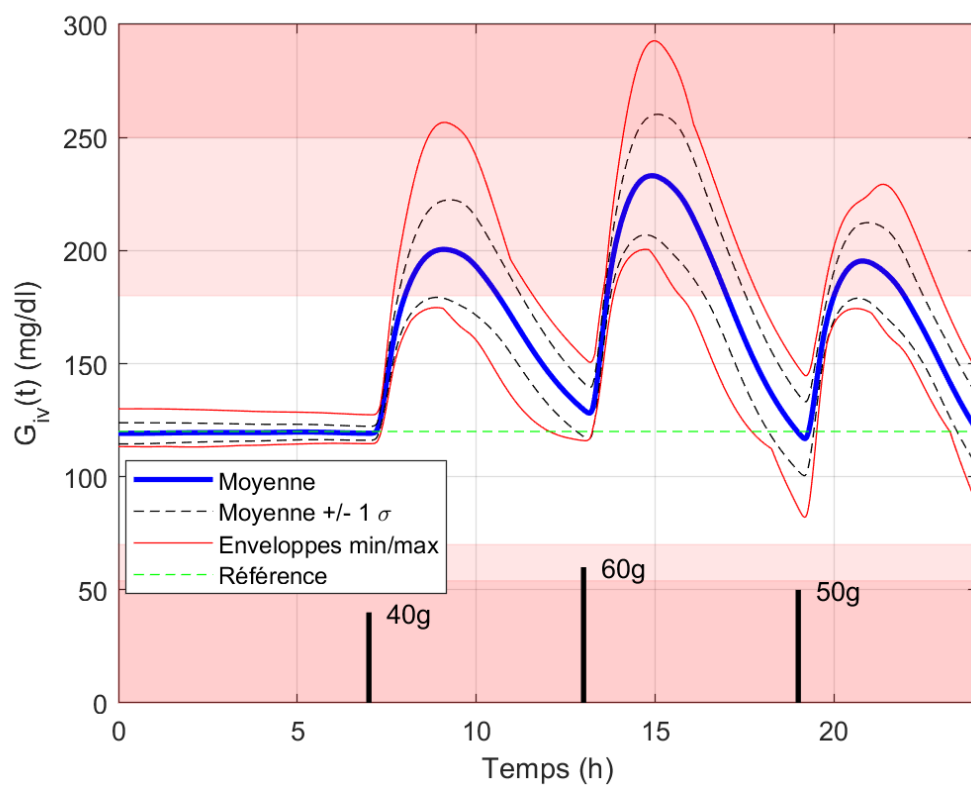


FIGURE 4.9 : Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°3 (275 simulations, 25 par patient).

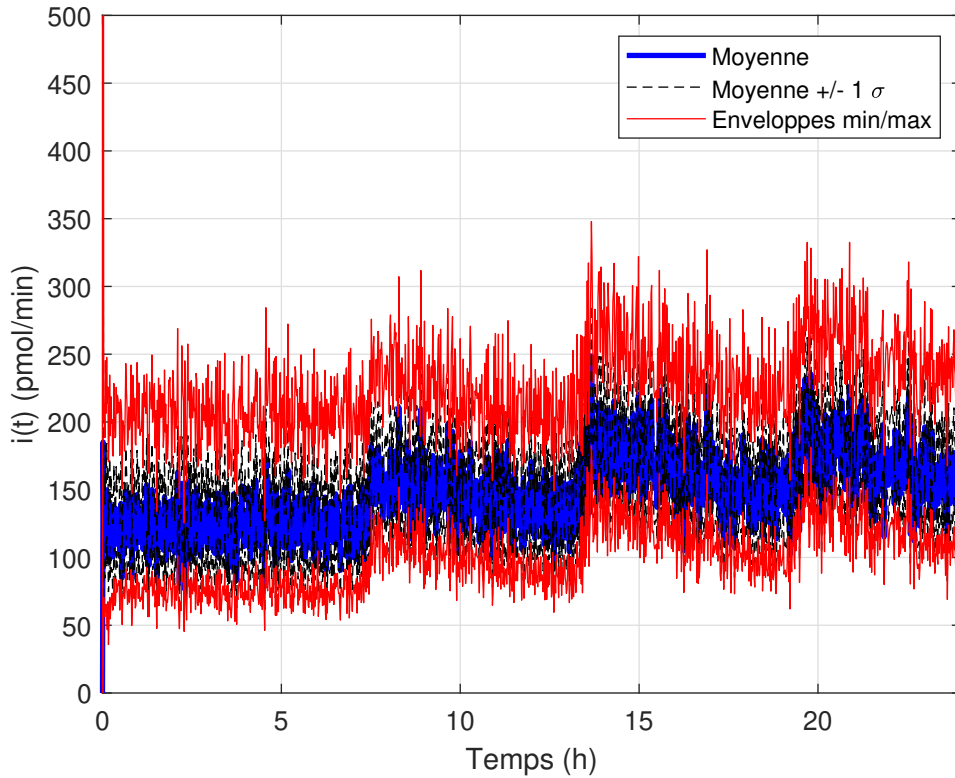


FIGURE 4.10 : Évolution de l’injection d’insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°3 (275 simulations, 25 par patient).

Ces résultats montrent dans un premier temps un résultat bien connu qui est l’importance du feedforward dans la régulation du diabète en boucle fermée. En effet les indicateurs montrent que le correcteur PID sera moins performant à scénario égal sans l’annonce des repas. L’ajout d’un bolus permet une action plus rapide de compensation de l’augmentation de la glycémie. D’un point de vue automatique, cela s’explique tout simplement par le fait que l’on anticipe l’arrivée d’une perturbation, supposée d’amplitude connue.

Les performances obtenues sont beaucoup moins satisfaisantes que lors des deux premiers scénarios. Si les patients passent en moyenne au minimum 53.3 % dans la zone de normoglycémie, seuls 5 d’entre eux y passent plus de 70 %. Comme les scénarios précédents, aucune hypoglycémie n’est enregistrée, en revanche 3 patients (n°5, n°8 et n°9) subissent en moyenne un épisode d’hyperglycémie sévère. De nouveau, aucun indicateur sur le BGI indique un risque en hypoglycémie ou hyperglycémie.

4.4 Comparaisons et conclusions

Un dernier scénario a été rajouté à titre de comparaison. Ses paramètres sont identiques à ceux du scénario n°1 mais le correcteur implanté est le régulateur PID individualisé commercialisé par Medtronic dans [105] et dont les équations sont données en

(4.24).

$$\begin{aligned}P(n) &= K_P(g_{sc}(n) - g_{\text{ref}}), \\I(n) &= I(n-1) + \frac{K_P}{T_I}(g_{sc}(n) - g_{\text{ref}}), \\D(n) &= K_P T_D \frac{\partial g_{sc}(n)}{\partial t},\end{aligned}\tag{4.24}$$

où g_{sc} est la glycémie sous-cutanée, g_{ref} est la consigne en glycémie pour la boucle fermée et K_p , T_I et T_D sont les gains des parties proportionnelles, intégrales et dérivées du régulateur PID. Le signal de commande s'écrit alors :

$$u(n) = P(n) + I(n) + D(n) + u_{\text{bolus}}.\tag{4.25}$$

avec $u_{\text{bolus}} = 2 \text{ U}$.

Ce régulateur PID est réglé de manière individualisée, le gain de la partie proportionnelle étant calculé en fonction du poids BW (kg) et du besoin d'insuline TDI (U/jour) du patient selon la règle suivante :

$$K_p = (TDI/BW)/135.\tag{4.26}$$

Le tableau 4.6 rassemble les données de comparaison. Comme les indicateurs basés sur le BGI ne prédisaient aucun risque en hypoglycémie ou hyperglycémie lors des simulations précédemment effectuées, ces derniers ne sont pas inclus dans le tableau 4.6 dans un souci de clarté.

	Scénario n°1	Scénario n°2	Scénario n°3	Scénario comparaison
Nbr de repas	5	3	3	5
Type de PID	robuste	robuste	robuste	individualisé
Bolus	2 U	2 U	0 U	2 U
Moyennes				
TAR ₂₅₀	0.5 %	0 %	2.3 %	0 %
TAR ₁₈₀	17.2 %	7.3 %	30 %	13.6 %
TIR	82.8 %	92.7 %	70.4 %	86.1 %
TBR ₇₄	0 %	0 %	0 %	0.4 %
TBR ₅₄	0 %	0 %	0 %	0 %
Pires cas				
TAR ₂₅₀	5.8 %	0 %	12.3 %	0 %
TAR ₁₈₀	43.7 %	31.4 %	46.7 %	37.3 %
TIR	56.3 %	68.6 %	53.3 %	62.7 %
TBR ₇₄	0 %	0 %	0 %	3.9 %
TBR ₅₄	0 %	0 %	0 %	0 %

TABLE 4.6 : Tableau récapitulatif des performances des scénarios proposés et comparaison avec le correcteur PID individualisé de Metronic [105].

Les scénarios n°1 et n°4 permettent d'établir une comparaison identique entre un correcteur PID robuste unique et le correcteur PID individualisé de Medtronic. On précise que tous deux sont des correcteurs "avec annonce de repas" dû à la présence du terme u_{bolus} .

D'après les résultats, on constate que, les performances du correcteur PID robuste sont légèrement en dessous de celle du correcteur individualisé (82.8 % contre 86.1 % pour le TIR moyen). En revanche ce dernier permet d'éviter l'hypoglycémie observée dans le pire cas pour le correcteur PID individualisé (0 % contre 3.9 % pour le TBR₇₄ pire cas).

Ces premiers résultats, présentés dans [27], permettent de démontrer la viabilité d'un régulateur unique, mais les résultats semblent montrer qu'un correcteur du 2nd ordre à structure figée, ne permet pas de solutionner complètement le problème. Ceci motive nos travaux sur la commande H_∞ qui vont être abordés dans le chapitre suivant.

4.5 Conclusions

Ce chapitre présente une contribution de la thèse : la synthèse, l'analyse et la validation d'un correcteur Proportionnel Intégral Dérivé (PID) robuste sur une cohorte de patients adultes. L'objectif était de réduire le recours à l'individualisation de la loi de commande, dans le but de simplifier la prise en charge du diabète par les patients et les

praticiens.

Dans un premier temps, une méthodologie de synthèse d'un correcteur PID robuste a été présentée. Cette dernière s'accompagne de la formulation du problème de commande qui inclut les objectifs pour la synthèse. Le choix du signal de feedforward est également discuté, dans une optique de réduire l'individualisation de la loi de commande.

L'analyse du correcteur PID calculé est ensuite abordée, via l'utilisation de la théorie μ , introduite au chapitre 2. Les résultats montrent que le correcteur calculé remplit les objectifs définis précédemment.

Ensuite, le cadre de la campagne de simulation est présenté. Cette campagne s'effectue au sein du simulateur UVA/Padova et permet de tester le contrôleur PID calculé précédemment. La campagne comprend 4 scénarios dont les paramètres sont résumés dans le tableau 4.2. L'objectif est d'obtenir une série d'indicateurs cliniques (temps dans les cibles et BGI) afin d'étudier les performances du correcteur PID. Les résultats permettent de démontrer la viabilité d'un régulateur unique, mais soulignent aussi que le correcteur proposé ne permet pas de solutionner complètement le problème. Ces premiers résultats indiquent la nécessité d'une commande robuste plus élaborée (qui possède plus de degrés de liberté) et qui sera présentée dans le chapitre suivant.

Chapitre 5

Synthèse, analyse et validation d'un correcteur robuste H_∞

Sommaire

5.1 Synthèse du correcteur H_∞	101
5.1.1 Schéma de régulation et synthèse du correcteur	101
5.1.2 Fonctions de sensibilité	102
5.1.3 Fonctions de pondération	102
5.1.4 Mise en forme du problème H_∞ standard	103
5.1.5 Expression de la loi de commande complète	104
5.2 Post-analyse du correcteur H_∞ robuste	105
5.2.1 Indicateurs utilisés	105
5.2.2 Stabilité et performance robuste de la loi de commande	105
5.3 Campagnes de simulation	106
5.3.1 Paramètres de simulation	106
5.3.2 Scénario n°1, cinq repas avec bolus d'insuline	107
5.3.3 Scénario n°2, trois repas avec bolus d'insuline	109
5.3.4 Scénario n°3, trois repas sans bolus d'insuline	112
5.4 Comparaison correcteur PID robuste et correcteur H_∞	114
5.5 Conclusions	115

Nous abordons dans ce chapitre la synthèse, l'analyse et la validation d'un correcteur H_∞ robuste prenant en compte la variabilité des patients au sein de la cohorte d'adultes. L'approche de sensibilité mixte, présentée au chapitre 2 est ici retenue. Dans un premier temps, la synthèse du correcteur sera présentée avec le schéma de régulation considéré et la mise en forme du problème H_∞ standard. La démarche de post-analyse sera introduite avec l'analyse de la stabilité robuste et de la performance robuste. Enfin de manière similaire au correcteur PID robuste du chapitre précédent, des résultats de simulation dans le TD1MS sont présentés et analysés.

5.1.2 Fonctions de sensibilité

L'objectif est de construire la fonction de sensibilité $S(s, \Delta)$, telle que $S(s, \Delta) = \mathcal{F}_u(M(s), \Delta) : \varepsilon_{iv}(s) = S(s, \Delta)g_{\text{ref}}(s)$. A partir du schéma de la figure 5.1, $S(s, \Delta)$ s'écrit alors :

$$S(s, \Delta) = [1 + K(s)G_{zoh}(s)\mathcal{F}_u(P_b(s), \Delta_b) (\mathcal{F}_u(P_{rsc}(s), \Delta_{rsc}) - 1)] [1 + G_{zoh}(s)\mathcal{F}_u(P_b(s), \Delta_b)\mathcal{F}_u(P_{rsc}(s), \Delta_{rsc})K(s)]^{-1} \quad (5.2)$$

D'une manière similaire, sur le schéma de la figure 5.1, la fonction de sensibilité de la commande $R(s, \Delta)$ s'écrit :

$$R(s, \Delta) = K(s) [1 + \mathcal{F}_u(P_b(s), \Delta_b)\mathcal{F}_u(P_{rsc}(s), \Delta_{rsc})G_{zoh}(s)K(s)]^{-1} \quad (5.3)$$

La matrice $M(s)$ telle que $\mathcal{F}_u(M(s), \Delta) = S(s, \Delta)$ s'écrit :

$$\begin{pmatrix} z_{\Delta}(s) \\ \varepsilon_{iv}(s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M_{11}(s) & M_{12}(s) \\ M_{21}(s) & M_{22}(s) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_{\Delta}(s) \\ d(s) \end{pmatrix} \quad (5.4)$$

avec $z_{\Delta} = (z_{\Delta_b}, z_{\Delta_{sc}})^T$ et $v_{\Delta} = (v_{\Delta_b}, v_{\Delta_{sc}})^T$.

5.1.3 Fonctions de pondération

Pondération sur $S(s, \Delta)$

La fonction de pondération $W_1^{-1}(s)$ permet de formuler la spécification $\bar{\sigma}(S(j\omega, \Delta)) \leq |W_1(j\omega)^{-1}|$, ce qui permet d'imposer un gabarit sur la réponse fréquentielle de $S(s, \Delta)$. Cela permet de fixer la bande passante minimale de la boucle fermée et sa précision. $W_1^{-1}(s)$ est ici choisi comme :

$$W_1^{-1}(s) = \frac{s + \omega_l}{s/M + \omega_{cl}}. \quad (5.5)$$

$1/M$ permet de fixer la marge de module minimale souhaitée, ω_{cl} est la bande passante minimale requise et ω_l est introduite afin de rendre $W_1(s)$ inversible. Plus $\omega_l \ll \omega_{cl}$ est choisie faible, plus le gain de $S(j\omega, \Delta)$ sera faible en basse fréquence, ce qui produira une erreur de précision faible. $1/M$ permet de fixer le gain de $S(j\omega, \Delta)$ en haute fréquence et donc la marge de module. Dans le cadre de ce travail, les valeurs suivantes sont proposées : $M = 15$ dB, $\omega_{cl} = 0.006$ rad/min et $\omega_l = 10^{-7}$ rad/min.

Pondération sur $R(s, \Delta)$

D'une manière similaire, $W_2^{-1}(s)$ permet de vérifier la spécification $\bar{\sigma}(R(j\omega, \Delta)) \leq |W_2(j\omega)^{-1}|$. $W_2^{-1}(s)$ est calculé de la manière suivante :

$$W_2^{-1}(s) = \frac{s/\omega_h + \omega_{c2}}{s + \omega_{c2}/M_u}. \quad (5.6)$$

Pour la synthèse, les paramètres suivants sont appliqués : $\omega_{c2} = 2.7$ rad/min, $\omega_h = 1.2$ rad/min et $M_u = 25$ dB.

5.1.4 Mise en forme du problème H_∞ standard

Cette section présente la mise en forme du problème H_∞ standard, dans le but d'appliquer ensuite une méthode de résolution par LMI via Matlab, présentée au chapitre 2. L'objectif est de mettre le schéma de la figure 5.1 sous la forme du schéma de la figure 5.2.

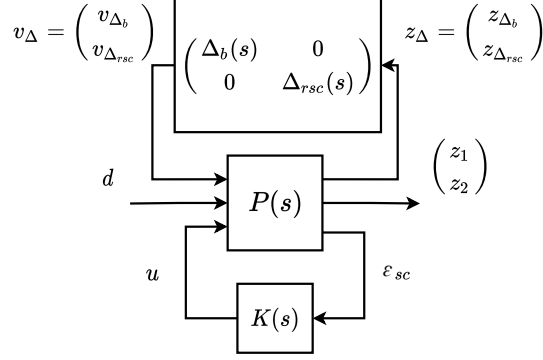


FIGURE 5.2 : Représentation LFT de l'approche sensibilité mixte avec incertitudes de modélisation.

La matrice de transfert $P(s)$ définie comme :

$$\begin{pmatrix} z_{\Delta_b}(s) \\ z_{\Delta_{rsc}}(s) \\ z_1(s) \\ z_2(s) \\ \varepsilon_{sc}(s) \end{pmatrix} = P(s) \begin{pmatrix} v_{\Delta_b}(s) \\ v_{\Delta_{rsc}}(s) \\ d(s) \\ u(s) \end{pmatrix} \quad (5.7)$$

s'écrit alors :

$$P(s) : \begin{bmatrix} P_{b11}(s) & 0 & 0 & P_{b12}(s)G_{zoh}(s) \\ P_{rsc12}(s)P_{b21}(s) & P_{rsc11}(s) & 0 & P_{rsc12}(s)P_{b22}(s)G_{zoh}(s) \\ -W_1(s)P_{b21}(s) & 0 & W_1(s) & -W_1(s)P_{b22}(s)G_{zoh}(s) \\ 0 & 0 & 0 & W_2(s) \\ -P_{rsc22}(s)P_{b21}(s) & P_{rsc21}(s) & 1 & -P_{rsc22}(s)P_{b22}(s)G_{zoh}(s) \end{bmatrix} \quad (5.8)$$

L'objectif du problème H_∞ est à présent formulé de la manière suivante : trouver le contrôleur $K(s)$ tel que :

$$\|\mathcal{F}_u(\mathcal{F}_l(P(s), K(s)), \Delta)\|_\infty < 1, \Delta \in \mathbb{R}^2 : \|\Delta\|_\infty \leq 1, \quad (5.9)$$

avec $\Delta = \text{diag}(\Delta_b, \Delta_{rsc})$.

A présent, deux options sont possibles pour synthétiser le correcteur. La première consiste à s'appuyer sur le théorème du petit gain [108], le problème de synthèse peut alors se ramener à celui de la figure 5.3. Le correcteur $K(s)$ synthétisé par cette approche sera connu pour être conservateur puisque cette approche ne prend pas en compte la structure de l'incertitude Δ .

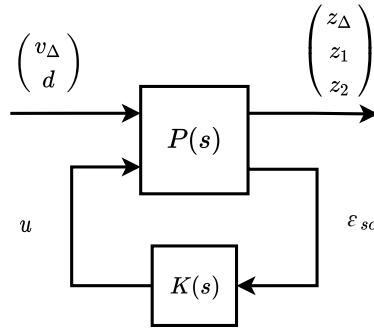


FIGURE 5.3 : Application du théorème du petit gain au schéma du problème H_∞ standard.

Une seconde approche consiste à effectuer la synthèse sur un modèle unique de la famille de modèle, c'est à dire à Δ fixé a priori. Il semble alors évident que si ce Δ correspond au pire cas, alors le correcteur H_∞ ainsi synthétisé aura des chances d'assurer les performances de contrôle pour toute incertitude Δ . Malheureusement, trouver ce Δ pire cas n'est pas toujours aisé.

Ainsi, nous proposons de retenir le modèle nominal pour la synthèse : c'est-à-dire à poser $\Delta = 0$. Cette approche rend l'analyse de la stabilité robuste et de la performance robuste impérative. Il faut s'assurer que les spécifications posées sur $S(s)$ et $R(s)$ sont bien respectées quelque soit la valeur de l'incertitude Δ . Le correcteur $K(s)$ peut alors se calculer en utilisant l'approche *LMI* de [49], présentée au chapitre 2.

Dans le cadre de ce travail, la seconde approche est retenue. La synthèse est alors effectuée avec les pondérations objectives W_1 et W_2 définies précédemment. La synthèse conduit à un $\gamma = 0.48$, ce qui indique que le correcteur respecte les contraintes posées par $W_1(s)$ et $W_2(s)$, pour le modèle nominal du moins. Le correcteur obtenu est un correcteur d'ordre 13 dont le gabarit fréquentiel est donné sur la figure 5.4.

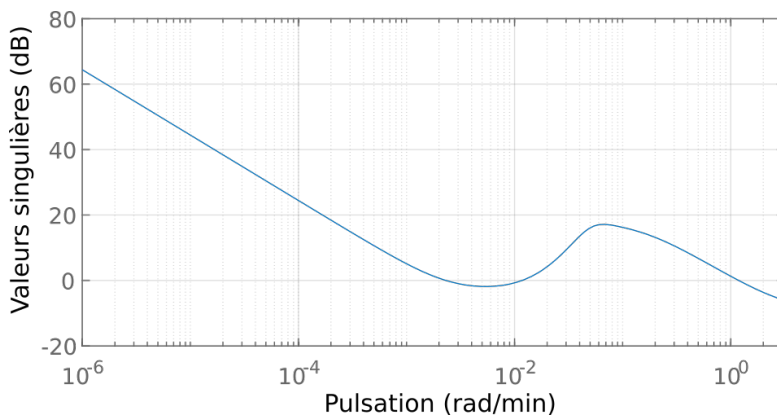


FIGURE 5.4 : Réponse fréquentielle du correcteur $H_\infty K(s)$.

5.1.5 Expression de la loi de commande complète

De la même manière qu'au chapitre 4 et pour les mêmes raisons, le signal de feedforward u_{bolus} ne sera pas individualisé et sera implémenté sous la forme d'une impulsion d'insuline de $2 U$ au début du repas.

Le signal de commande u est donc de la forme suivante :

$$u = u_{\text{bolus}} + K(s)(g_{\text{ref}} - g_{sc}) \quad (5.10)$$

où $K(s)$ est le correcteur H_∞ robuste et $u_{\text{bolus}} = 2 U$ au moment du repas est le signal de feedforward. g_{ref} est la référence, fixée à 130 mg/dl et g_{sc} est la mesure issue du dispositif CGM. Cette loi de commande obéit donc à la classe des lois de commande dites “non individualisée” mais “avec annonce de repas”.

5.2 Post-analyse du correcteur H_∞ robuste

5.2.1 Indicateurs utilisés

Une analyse pire cas est de nouveau réalisée selon la même approche que l’analyse effectuée pour le correcteur PID robuste au chapitre 4. Les indicateurs calculés et leurs significations sont rappelés ci-après.

- k_{max} est la marge de robustesse, c’est-à-dire la valeur max k telle que la boucle fermée reste stable pour toute perturbation Δ telle que $\|k\Delta\|_\infty \leq 1$,
- m_g et m_ϕ sont les plus grandes valeurs du gain et de la phase pouvant être ajoutées au système et qui ne rendent pas la boucle fermée instable. ω_m et Δ_m sont les valeurs de la pulsation et de l’incertitude pour les valeurs maximales m_g et m_ϕ ,
- $m_\infty^{(S)}$, est la pire valeur de performance au sens H_∞ de la fonction de sensibilité $S(s, \Delta)$ avec $\omega_\infty^{(S)}$ et $\Delta_\infty^{(S)}$ les valeurs de la pulsation et de l’incertitude correspondante,
- de manière analogue, $m_\infty^{(R)}$, $\omega_\infty^{(R)}$ et $\Delta_\infty^{(R)}$ sont les indicateurs correspondants à la fonction de sensibilité de la commande $R(s, \Delta)$.

5.2.2 Stabilité et performance robuste de la loi de commande

La μ -analyse produit alors les valeurs suivantes pour les indicateurs :

- $k_{\text{max}} = 1.1 > 1$, qui montre que la stabilité de la boucle fermée est garantie quelle que soit la valeur admise pour l’incertitude de modélisation Δ vis à vis de la cohorte entière de patients.
 - $m_g = 1.42$ (3 dB), $m_\phi = 20^\circ$ pour $\omega_m = 0.003$ rad/min, ce qui souligne des marges de gain et de phase relativement faibles. On peut aussi identifier que $\Delta_m = \text{diag}(1, -1)$, ce qui correspond aux incertitudes $\Delta_b = 1$ et $\Delta_{rsc} = -1$. Comme pour le correcteur PID robuste, $\Delta_b = 1$ correspond au patient n°8 et après vérification, $\Delta_{rsc} = -1$ correspond au patient n°7.
 - $m_\infty^{(S)} = 3.37$ (10 dB), ce qui permet d’identifier une marge de module $1/m_\infty^{(S)}$ relativement faible avec $\omega_\infty^{(S)} = 0.03$ rad/min et $\Delta_\infty^{(S)} = \text{diag}(1, -1)$. La marge de module est en réalité légèrement supérieure car $\omega_\infty^{(S)} = 0.03$ correspond à la bande de fréquences où les incertitudes de modélisation ont été surestimées d’environ 1.5 dB.
 - Enfin, l’analyse de performance robuste sur $R(s, \Delta_{sc})$ conduit à $m_\infty^{(R)} = 20$ dB pour $\omega_\infty^{(R)} = 0.03$ et $\Delta_\infty^{(R)} = \text{diag}(1, 1)$. $\Delta_{rsc} = 1$ correspond au patient n°10.
- Les réponses fréquentielles de $R(j\omega, \Delta)$ et $R(j\omega, \Delta)$ sont données sur la figure 5.5.

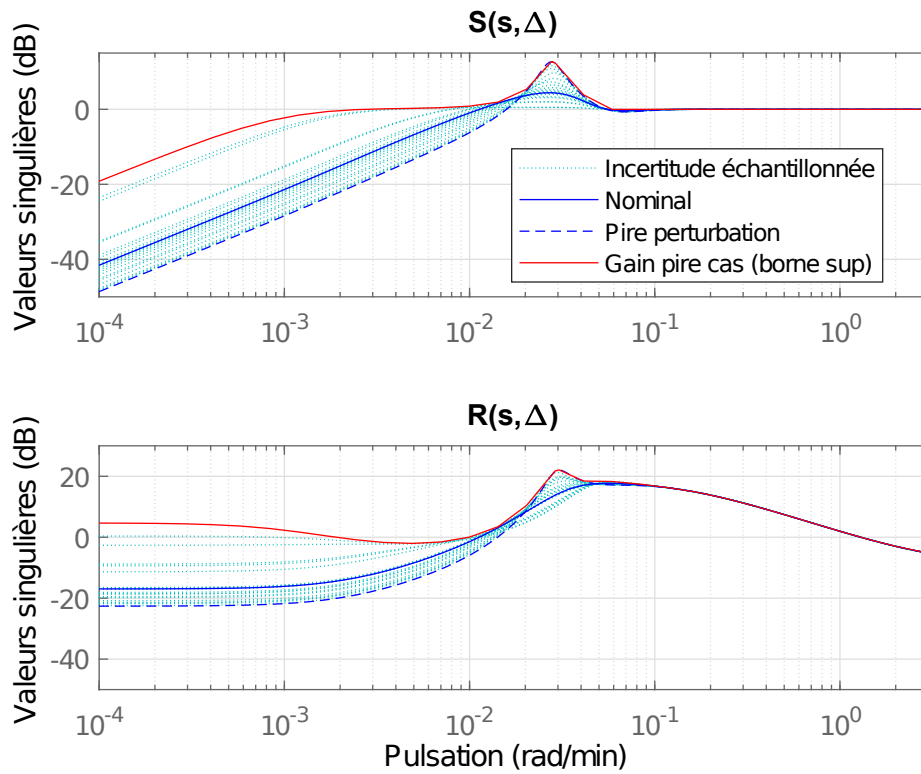


FIGURE 5.5 : Réponses fréquentielles de $S(j\omega, \Delta_{sc})$ et $R(j\omega, \Delta_{sc})$ pour la μ -analyse du correcteur H_∞ .

5.3 Campagnes de simulation

5.3.1 Paramètres de simulation

Le contrôleur H_∞ est à présent implémenté dans le T1DMS. Cette nouvelle loi de commande est finalement testée sur les mêmes scénarios que le correcteur PID robuste et les conditions de simulation sont rappelées et résumées dans le tableau 5.1.

	Scénario n°1	Scénario n°2	Scénario n°3
PACF du capteur	0.7	0.7	0.25
Nombre de répétitions (par patient)	25	25	25
Durée	24 h	24 h	24 h
u_{bolus}	2 U	2 U	/
g_{ref}	130 mg/dl	130 mg/dl	130 mg/dl
Repas	6 h 45 g	7 h 40 g	7 h 40 g
	12 h 70 g	13 h 60 g	13 h 60 g
	16 h 20 g		
	18 h 80 g	19 h 50 g	19 h 50 g
	23 h 20 g		

TABLE 5.1 : Paramètres de la campagne de simulation avec le correcteur H_{∞} .

5.3.2 Scénario n°1, cinq repas avec bolus d’insuline

Le premier scénario a but pour de “stresser” la loi de commande : les patients mangent souvent et en grande quantité (235 g répartis sur 5 repas de 6h à 23h). Les résultats sont donnés sur le tableau 5.2.

N° patient	Temps dans les cibles (écart type) (%)					LBGI	HBGI	BGI
	TAR ₂₅₀	TAR ₁₈₀	TIR	TBR ₇₀	TBR ₅₄			
1	0 (0)	8.7 (1.1)	91.3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
2	0 (0)	3.9 (1.1)	96.1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (0)	1.4 (0)
3	0 (0)	12 (2)	88 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (0)	2.9 (0)
4	0 (0)	5.6 (1.9)	94.4 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0.1 (0)	2 (0)	2.1 (0)
5	0 (0)	20.9 (2.3)	79.1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (0)	3.8 (0)
6	0 (0)	23.1 (0.6)	76.9 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (0)	4.3 (0)
7	2.1 (1.3)	18.8 (1.2)	81.2 (1.9)	0 (1.4)	0 (0.4)	0.3 (0)	3.5 (0)	3.8 (0)
8	0 (0)	31.9 (2.1)	68.1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.6 (0)	5.6 (0)
9	0 (0)	11.4 (1.4)	88.6 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0.1 (0)	2.2 (0)	2.4 (0)
10	0 (0)	7.1 (1)	92.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
11	0 (0)	15.8 (2)	84.2 (2)	0 (0.6)	0 (0)	0.1 (0)	2.9 (0)	3 (0)

TABLE 5.2 : Résultats de simulations pour le scénario n°1.

Les valeurs indiquées en rouge sont celles qui indiquent un risque élevé lié au LBGI/HBGI ou alors qui ne vérifient pas les objectifs fixés pour les différents temps dans les cibles.

L'évolution de la glycémie moyenne avec les enveloppes et l'écart type sont représentés sur la figure 5.6. La figure 5.7 représente l'évolution de l'injection d'insuline par la pompe, les pics représentant les bolus au moment des repas.

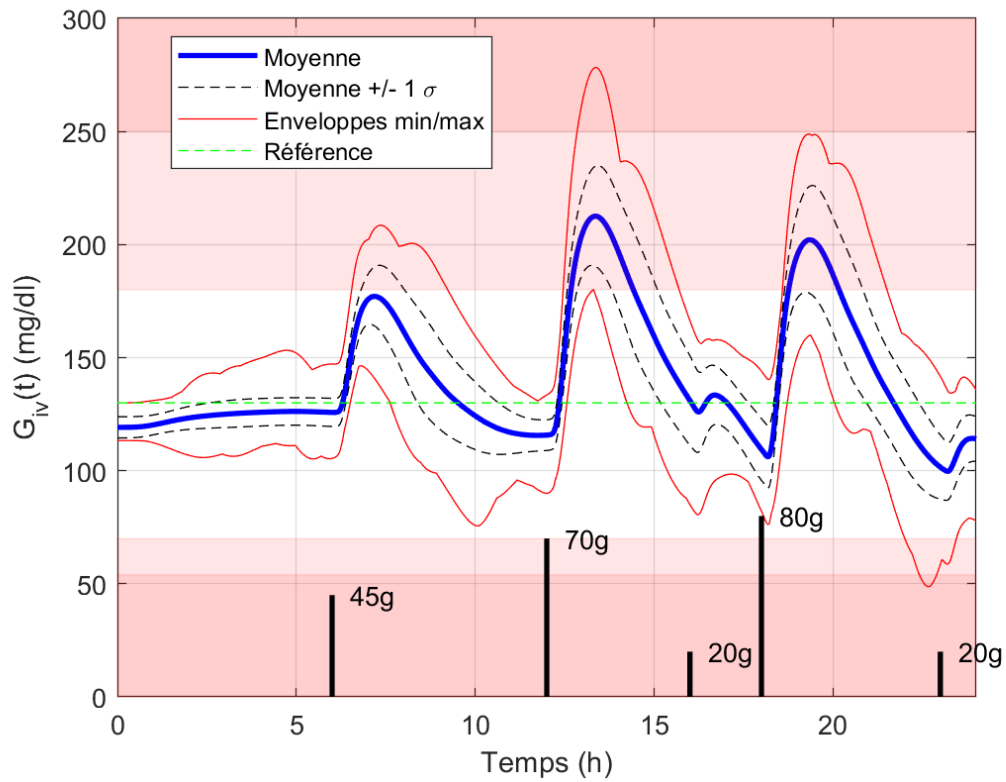


FIGURE 5.6 : Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°1 (275 simulations, 25 par patient).

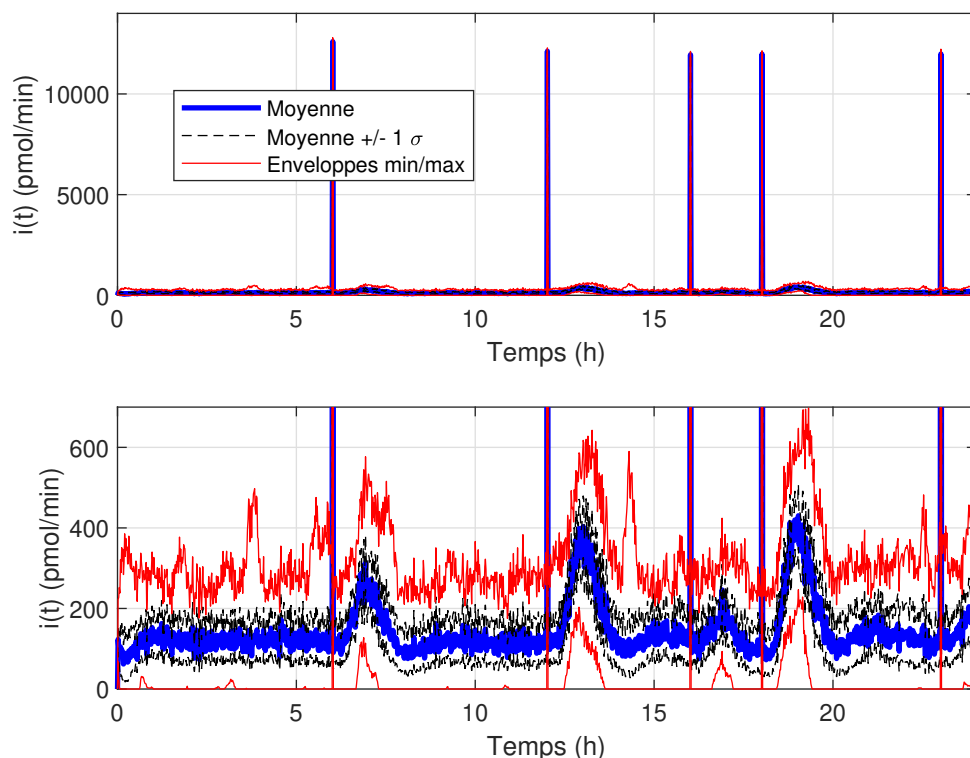


FIGURE 5.7 : Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°1 (275 simulations, 25 par patient).

On observe sur ce premier scénario que seule la glycémie du patient n°8 ne respecte pas les recommandations données pour les temps dans les cibles, de seulement presque 2 % pour le TIR et 7 % pour le TBR_{180} . Les performances sont jugées acceptables pour tous les autres patients et aucun épisode d'hypoglycémie sévère est enregistré. On peut cependant observer sur la figure 5.6 un bref moment d'hypoglycémie pour l'enveloppe minimale juste avant le cinquième repas. Une vérification plus précise montre que cela concerne seulement une simulation sur les 550 menées et que la subite variation est due à une erreur de mesure qui conduit à une surestimation de la glycémie entraînant un léger surdosage d'insuline. Les indicateurs de BGI ne révèlent aucun risque pour le patient. Ces premiers résultats sont encourageants et démontrent la capacité du correcteur H_∞ à réguler la glycémie (à l'aide d'un bolus d'insuline) sur un scénario relativement sollicitant pour la boucle fermée.

5.3.3 Scénario n°2, trois repas avec bolus d'insuline

Les indicateurs cliniques calculés pour le scénario n°2 sont donnés sur le tableau 5.3.

N° patient	Temps dans les cibles (écart type) (%)					LBGI	HBGI	BGI
	TAR ₂₅₀	TAR ₁₈₀	TIR	TBR ₇₀	TBR ₅₄			
1	0 (0)	3.3 (0.9)	96.7 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (0)	1.4 (0)
2	0 (0)	2 (1.3)	98 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (0)	1.1 (0)
3	0 (0)	2.1 (1.6)	97.9 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.8 (0)	1.8 (0)
4	0 (0)	2.3 (1.8)	97.7 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (0)	1.5 (0)
5	0 (0)	8.2 (1.1)	91.8 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (0)	2.4 (0)
6	0 (0)	16.7 (1.4)	83.3 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (0)	2.9 (0)
7	0 (0)	11.3 (1.7)	88.7 (1.8)	0 (0.5)	0 (0)	0.1 (0)	2.4 (0)	2.5 (0)
8	0 (0)	22.8 (2.5)	77.2 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (0)	3.8 (0)
9	0 (0)	6.2 (1.7)	93.8 (1.8)	0 (0.5)	0 (0)	0.1 (0)	1.7 (0)	1.8 (0)
10	0 (0)	0 (0.9)	100 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (0)	1.4 (0)
11	0 (0)	5.9 (1.9)	94.1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (0)	2.1 (0)

TABLE 5.3 : Résultats de simulations pour le scénario n°2.

L'évolution de la moyenne, de l'écart type et des enveloppes min/max de la glycémie sont tracées sur la figure 5.8 et l'évolution de l'injection d'insuline est représentée sur la figure 5.9.

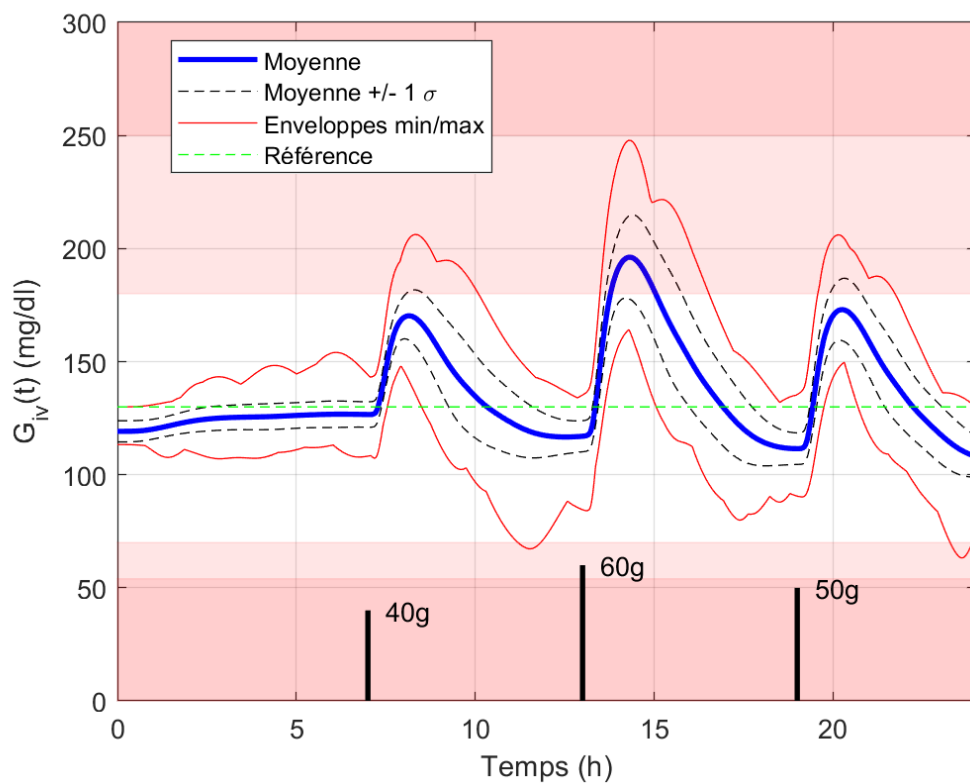


FIGURE 5.8 : Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°2.

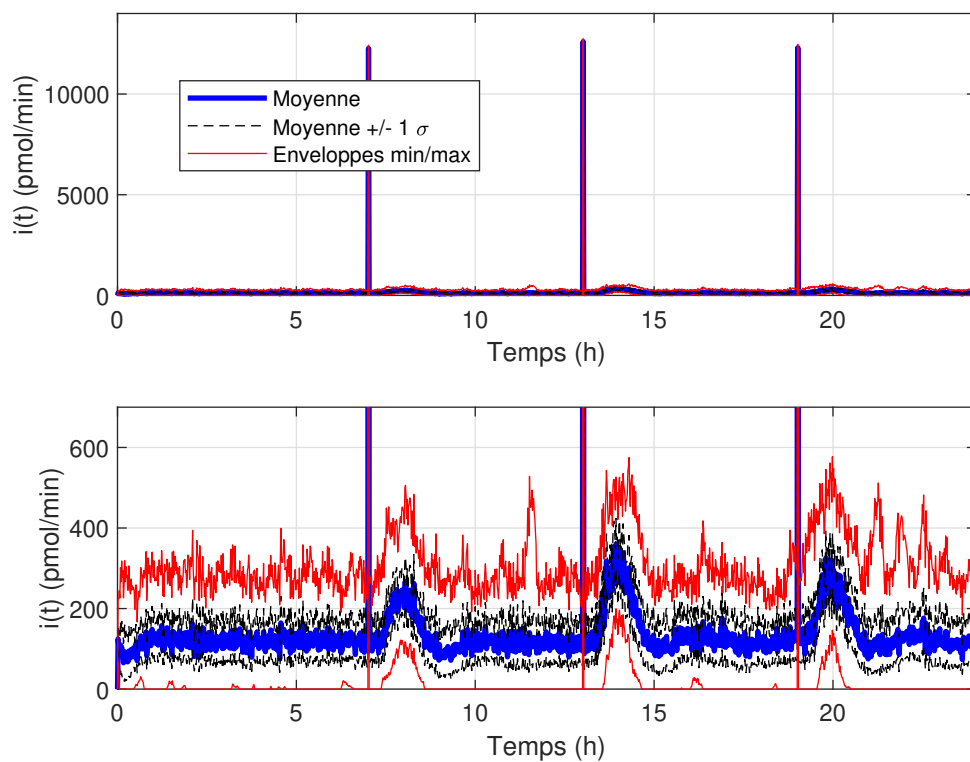


FIGURE 5.9 : Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°2.

Sur ce deuxième scénario, plus léger en termes de glucides ingérés lors des repas, les performances observées vis à vis des indicateurs cliniques sont meilleures que sur le premier scénario. Tous les patients passent en moyenne au minimum 77 % de leur temps dans la zone de normoglycémie et 5 patients atteignent même au minimum 95 % de temps passé dans la zone de normoglycémie. Aucune hypoglycémie n'est indiquée par les indicateurs et le "pire patient" est le patient n°8 qui obtient un TAR_{180} de 22.8 %.

5.3.4 Scénario n°3, trois repas sans bolus d'insuline

Le troisième et dernier scénario est identique au deuxième scénario si ce n'est un capteur CGM plus précis ($PACF = 0.25$ au lieu de 0.7) et une absence de bolus au moment du repas. Cela permet d'évaluer l'effet d'une absence d'intervention du patient au moment. Le tableau 5.4 donne les résultats des indicateurs cliniques et les figures 5.10 et 5.11 montrent les tracés de la glycémie moyenne (avec écart type et enveloppes) et de l'insuline injectée.

N° patient	Temps dans les cibles (écart type) (%)					LBGI	HBGI	BGI
	TAR_{250}	TAR_{180}	TIR	TBR_{70}	TBR_{54}			
1	0 (0)	17.2 (0.3)	82.8 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (0)	3.2 (0)
2	0 (0)	13.5 (0.3)	86.5 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (0)	2.5 (0)
3	0 (0)	18 (0.3)	82 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.7 (0)	3.7 (0)
4	0 (0)	16.5 (0.3)	83.5 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (0)	3.2 (0)
5	0 (0)	28.2 (0.3)	71.8 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.6 (0)	4.6 (0)
6	0 (0)	26.6 (0.1)	73.4 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.6 (0)	4.6 (0)
7	4.9 (0.1)	26.5 (0.1)	73.2 (0.5)	0.3 (0.4)	0 (0)	0.5 (0)	5.4 (0)	5.9 (0)
8	0 (0)	33.7 (0.2)	66.3 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.7 (0)	5.7 (0)
9	0 (0)	22.1 (0.2)	77.9 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0.1 (0)	3.6 (0)	3.6 (0)
10	0 (0)	10.8 (0.4)	89.2 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (0)	2.9 (0)
11	0 (0)	24.6 (0.3)	75.4 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.9 (0)	3.9 (0)

TABLE 5.4 : Résultats de simulations pour le scénario n°3.

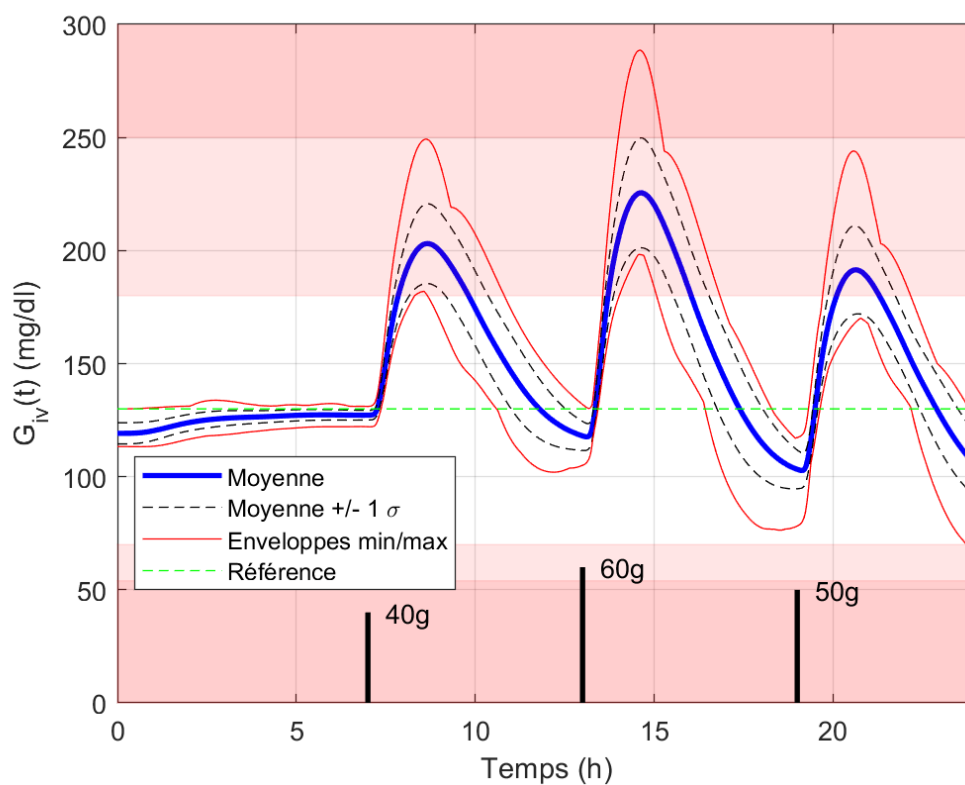


FIGURE 5.10 : Évolution de la glycémie moyenne sur 24h pour le scénario n°3.

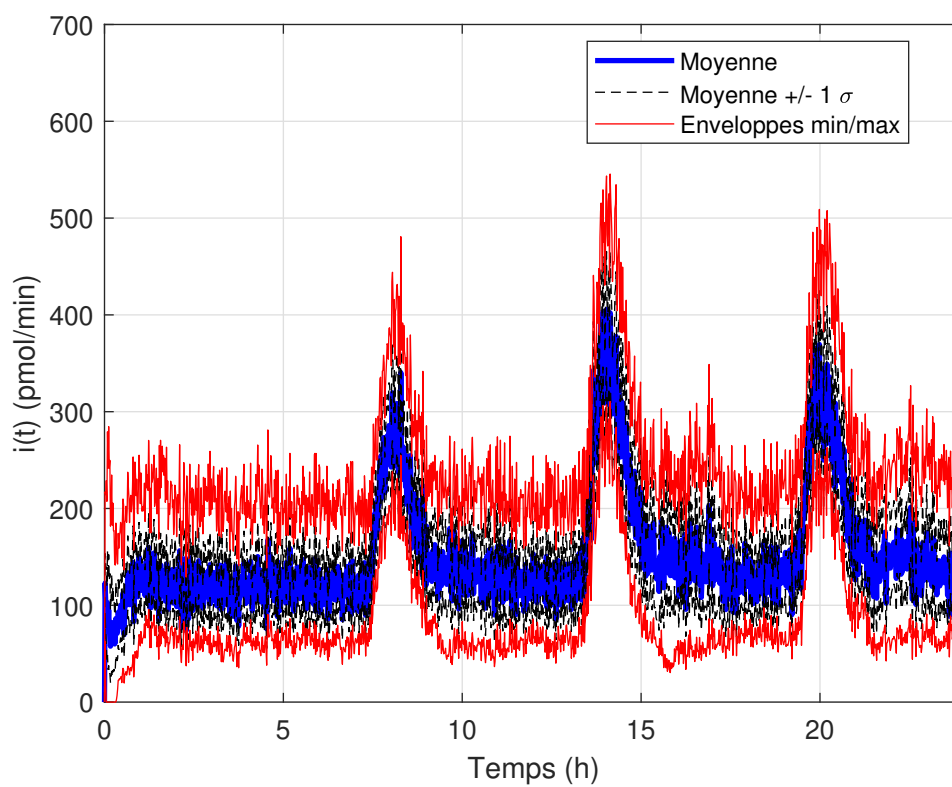


FIGURE 5.11 : Évolution de l'injection d'insuline moyenne sur 24 h pour le scénario n°3.

On observe que seuls les indicateurs cliniques du patient n°7 et du patient n°8 ne respectent pas les recommandations. On rappelle que la zone TAR_{250} est incluse dans la zone TAR_{180} , ce qui explique pourquoi la somme des différents temps dans les cibles du patient n°7 est supérieure à 100 %. Les deux patients présentent une tendance à l'hyperglycémie mais en revanche seul le patient n°8 passe moins de 70 % de son temps en dehors de la zone de normoglycémie. De nouveau, aucune hypoglycémie sévère n'est enregistrée et les indicateurs de BGI ne révèlent aucun risque pour chacun des patients. Ces résultats sont encourageant dans le fait qu'il montre qu'il est possible, sur ce scénario de ne pas intégrer de signal de feedforward au sein du schéma de régulation. En d'autres termes, la loi de commande est complètement autonome puisqu'elle est non individualisée et sans annonce de repas.

5.4 Comparaison correcteur PID robuste et correcteur H_∞

Cette section récapitule et compare les résultats des deux correcteurs synthétisés et proposés dans le cadre de ce travail. Le tableau 5.5 présente les temps moyens dans les différentes cibles pour tous les scénarios et pour les deux correcteurs PID robuste et H_∞ . Pour rappel, le scénario de comparaison est identique au scénario n°1 et le correcteur PID qui y est implémenté est le correcteur à réglage individualisé proposé dans [105].

Scénarios	n°1		n°2		n°3		Comparaison
Correcteur	PID robuste	H_∞	PID robuste	H_∞	PID robuste	H_∞	PID individualisé [105]
Moyennes							
TAR ₂₅₀	0.5 %	0.2 %	0 %	0 %	2.3 %	0.4 %	0 %
TAR ₁₈₀	17.2 %	14.5 %	7.3 %	7.4 %	30 %	21.6 %	13.6 %
TIR	82.8 %	85.5 %	92.7 %	92.6 %	70.3 %	78.3 %	86.1 %
TBR ₇₄	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0.4 %
TBR ₅₄	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Pires cas							
TAR ₂₅₀	5.8 %	2.1 %	0 %	0 %	12.3 %	4.9 %	0 %
TAR ₁₈₀	43.7 %	31.9 %	31.4 %	22.8 %	46.7 %	33.7 %	37.3 %
TIR	56.3 %	68.1 %	68.6 %	77.2 %	53.3 %	66.3 %	62.7 %
TBR ₇₄	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0.3 %	3.9 %
TBR ₅₄	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

TABLE 5.5 : Tableau récapitulatif des performances des correcteurs PID et H_∞ .

On observe d'abord que sur les scénarios n°1 et n°2, le correcteur PID et le correcteur H_∞ obtiennent des performances très similaires sur les temps moyens dans les différentes zones. La différence se situe essentiellement sur les pires cas (voir tableau 5.5), où le cor-

recteur H_∞ l'emporte. Pour le scénario 1, le TIR augmente de presque 12 % et pour le scénario n°2, il augmente d'environ 9 %.

Pour le scénario n°3, le correcteur H_∞ obtient de meilleures performances de manière générale, à la fois sur les moyennes dans les différentes zones mais aussi dans le cadre d'un patient pire cas. Le correcteur H_∞ présenté ici a fait l'objet d'une publication dans [28].

A titre d'illustration, la figure 5.12 reprend les résultats du tableau 5.5 cette fois sous forme d'histogrammes et groupés par scénarios similaires. S_i désigne le scénario n° i .

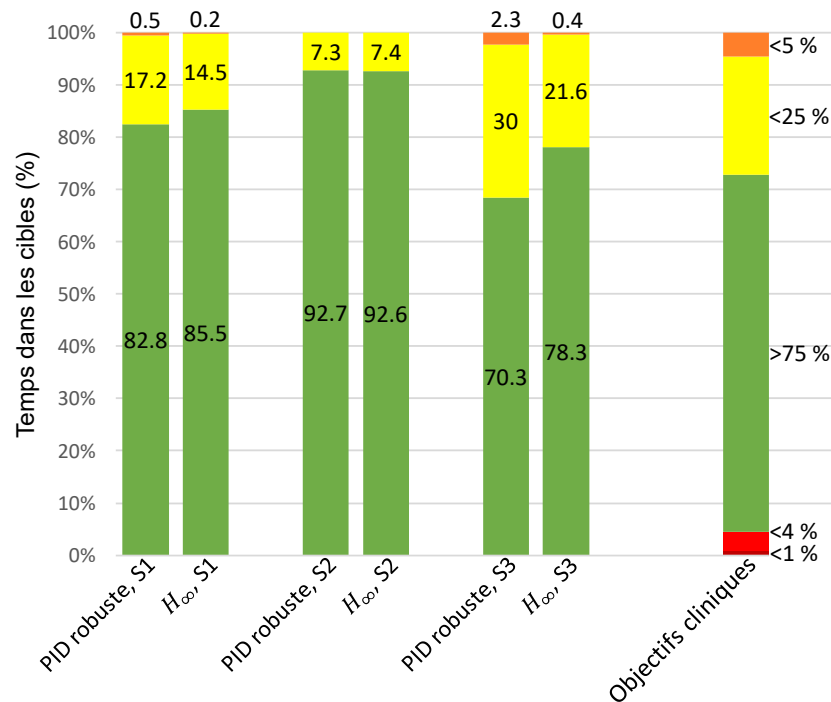


FIGURE 5.12 : Comparaison des performances des correcteur PID et H_∞ . Les indicateurs sont calculés sur la moyenne des différents temps dans les cibles pour tout les patients.

5.5 Conclusions

Ce chapitre a permis de présenter la dernière contribution de la thèse qui est la synthèse et l'analyse d'un correcteur robuste H_∞ sur une cohorte de patients. L'objectif étant de réduire le recours à l'individualisation de la loi de commande dans le but de simplifier la prise en charge du diabète.

En se servant des outils de la commande robuste introduits au chapitre n°2 et en s'appuyant sur les modèles LFT déterminés aux chapitre n°3, la méthodologie de calcul d'un correcteur H_∞ est dans un premier temps présentée. La synthèse s'appuie sur l'approche de sensibilité mixte, qui permet d'imposer le comportement des fonctions de sensibilité de la boucle fermée via le choix judicieux de fonctions de pondérations. Ce correcteur est ensuite calculé et analysé dans le cadre de la théorie μ introduite au chapitre 2.

D'une manière similaire au correcteur PID robuste du chapitre 4, le correcteur H_∞ est implanté dans le simulateur UVA/Padova afin d'évaluer ses performances grâce aux indicateurs cliniques introduits au chapitre 1. Les divers scénarios rapportent de bonnes

performance en simulation, vis à vis des différents temps dans les cibles. Un résultat à noter est qu'il est possible, sur un scénario proche du scénario n°3 de se passer d'un signal de feedforward (bolus au moment du repas) tout en assurant des performances acceptables (vis à vis des temps dans les cibles) pour l'ensemble de la cohorte.

Conclusions générales et perspectives

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit de thèse, traitent du problème de la régulation de la glycémie pour les patients diabétiques de type 1. La modélisation d'une cohorte de patients adultes est abordée à l'aide du formalisme LFT. L'objectif visé est de déterminer un modèle sous forme compacte, capable de traduire le comportement glycémique dynamique chez les adultes. Ce modèle prend en compte les variabilités intra-patients et inter-patients au sein de la cohorte étudiée. Le modèle obtenu est utilisé pour la synthèse d'un correcteur PID robuste puis d'un correcteur H_∞ . Les performances des deux correcteurs sont analysées dans le cadre de la μ -analyse et sont ensuite évaluées dans l'environnement de simulation UVA/Padova, environnement de simulation non linéaire validé par la *Food Drug Administration* (FDA), pour les tests pré-cliniques.

A ces fins, le manuscrit est présenté selon la structuration suivante : le premier chapitre s'intéresse à expliciter les différentes spécificités de la maladie du diabète et son traitement. On présente alors les différentes lois de commande existantes à l'heure actuelle. Ce chapitre a permis de mettre en lumière les limites des approches existantes, qui peuvent se résumer à :

- des solutions individualisées, c'est à dire qui nécessitent un réglage spécifique au patient, ce dernier étant réalisé par un praticien hospitalier,
- des solutions avec annonce de repas, c'est à dire avec délivrance d'un bolus d'insuline dont la quantité est estimée par le patient en fonction de la quantité de glucides contenus dans le repas. Là encore, le praticien hospitalier intervient en expliquant des règles simples d'estimation (règles de type proportionnelles).

Ces deux limitations sont à l'origine des travaux de cette thèse, qui, dans le contexte de l'automatique, se formulent comme la synthèse d'une loi de commande robuste aux variations des paramètres physiologiques des patients. L'objectif final est de simplifier la prise en charge du diabète par les patients et les professionnels de santé.

Le deuxième chapitre présente les outils de la théorie H_∞ , incluant la modélisation des incertitudes par formalisme LFT, la résolution du problème standard et la μ -analyse.

Le troisième chapitre est dédié au problème de modélisation. On présente comment le formalisme LFT permet d'aborder le problème. La LFT ainsi définie permet de modéliser une famille de patients adultes, ayant des caractéristiques physiologiques variées : poids, âge, etc.

Le quatrième et le cinquième chapitres abordent respectivement la synthèse d'un correcteur PID robuste et d'un correcteur H_∞ . Après une analyse de stabilité et des performances robustes, les deux correcteurs sont ensuite implantés sur UVA/Padova afin d'évaluer leur performances vis à vis d'indicateurs cliniques. Les performances montrent

que le correcteur H_∞ est capable de se passer du bolus sur les scénarios où la quantité totale de glucides ingérée reste moyenne (environ 150 g par jour).

Le résultat le plus intéressant de nos travaux reste probablement que la solution H_∞ proposée qui permet de concevoir un dispositif de régulation de la glycémie non individualisé, voir sans annonce de repas si la précision du capteur CGM peut être améliorée.

Parmi les perspectives de recherche, nous pouvons citer :

- A propos de la synthèse des correcteurs présentés dans les chapitre 4 et 5, plusieurs axes d'amélioration sont envisageables. Dans un premier temps, une attention particulière est à porter à la famille de modèles utilisée pour la synthèse des correcteurs. Plus cette famille de modèles est conservatrice (dans la prise en compte de la variabilité inter-patients par exemple), plus il sera difficile aux correcteurs d'assurer des performances correctes en régulation en boucle fermée. Il convient alors de trouver un juste milieu permettant de prendre en compte la grande diversité physiologique des patients et d'assurer tout de même des performances acceptables lors de la régulation. La cohorte considérée ne comprenant que 11 patients adultes virtuels, un axe d'amélioration pourrait être la construction d'une cohorte d'adultes plus grandes statistiquement, basée peut être sur des données cliniques réelles par exemple. Un autre axe de développement serait la prise en compte de facteurs physiologiques qui ne sont pas présents dans le T1DM, comme la variabilité de la sensibilité à l'insuline. Un modèle LPV incluant cette variabilité intra-patients de la sensibilité à l'insuline est proposé par exemple dans [31].
- Une analyse plus précise des résultats de simulation montre que la loi de commande à tendance à surestimer la quantité d'insuline à injecter, ce qui présente un risque d'hypoglycémie pour le patient. Cela met en évidence une des limites du modèle employé dans le cadre des travaux de cette thèse. Une manière d'éviter ce type d'hypoglycémies est d'estimer en continu la quantité d'insuline encore active dans le corps du patient (*Insulin on board* ou IOB) afin de soustraire cette quantité à la quantité d'insuline à celle calculée par la loi de commande. Une perspective de recherche serait alors d'augmenter le modèle employé avec un estimateur de l'IOB [70].
- La méthodologie présentée dans ce mémoire de thèse pourrait être aussi appliquée aux cohortes de patients d'enfants et d'adolescents. Cela permettrait de synthétiser un unique correcteur robuste par catégorie de cohorte (enfants, adolescents et adultes). En revanche, les patients plus jeunes, présentent par exemple une très grande variabilité dans le besoin d'insuline [35]. Cela implique donc la prise en compte d'une grande variabilité dans le modèle qui peut se traduire par une baisse des performances lors de la régulation en boucle fermée. Le dilemme variabilité / performances serait donc à étudier plus en détails pour les enfants et les adolescents.
- Dans le contexte de l'ANR DIABLO (*Decoding Islet Algorithms in Biosensors for open and closed-Loop glycemia control*) [7], un nouveau type de capteur de glycémie, appelé biocapteur est développé [90, 83]. En se basant sur les caractéristiques naturelles des îlots de Langerhans ce biocapteur permet d'obtenir une mesure de glycémie qui prend en compte les multiples signaux hormonaux jouant un rôle sur le besoin d'insuline du patient (stress, activité physique, cycle menstruel, etc.). Une perspective pour des travaux ultérieurs serait la synthèse et l'évaluation d'un

correcteur robuste qui prendrait en compte les spécificités du biocapteur afin de tirer au mieux profit de ce capteur novateur.

Un premier travail dans cette direction a été réalisé dans [84] où le biocapteur est évalué dans un contexte de boucle fermée. L'objectif étant d'obtenir une preuve de concept de ce capteur intégrant de multiples signaux physiologiques (via la mesure électrique de l'activité des îlots à l'intérieur du capteur), dans le contexte de la boucle fermée pour la régulation de la glycémie.

Annexes

6.6 Détails des modèles de patients diabétiques

6.6.1 Modèle de Bergman

Les valeurs des paramètres du modèle de Bergman sont rapportés dans le tableau 6.6, d'après [48].

Paramètre	Description	Valeur rapportée (unité)
P_1	Facteur d'efficacité du glucose	-2.8×10^{-2} (min $^{-1}$)
P_2	Délai dans l'action de l'insuline	-2.5×10^{-2} (min $^{-1}$)
P_3	P_3/P_2 représente l'index de sensibilité à l'insuline	13×10^{-6} (mU $^{-1}$ L)
G_0	Valeur basale pour le glucose	4.5 (mmol.L $^{-1}$)
I_0	Valeur basale pour l'insuline	15 (mU.L $^{-1}$)
V_G	Volume distribué du glucose	Non rapportée
V_I	Volume distribué de l'insuline	12 (L)
n	Taux de perte irréversible de l'insuline	0.09 (min $^{-1}$)
k_{a1}	Constante d'association de l'insuline (affinité forte)	36×10^6 (min $^{-1}$ mU $^{-1}$ L)
k_{a2}	Constante d'association de l'insuline (affinité faible)	5.8×10^6 (min $^{-1}$ mU $^{-1}$ L)
k_{d1}	Constante de dissociation de l'insuline (affinité forte)	4.1×10^3 (min $^{-1}$)
k_{d2}	Constante de dissociation de l'insuline (affinité faible)	17×10^3 (min $^{-1}$)
C_{T1}	Capacité totale d'association (affinité forte)	1.8 (mU.L $^{-1}$)
C_{T2}	Capacité totale d'association (affinité faible)	22 (mU.L $^{-1}$)

TABLE 6.6 : Description et valeurs des paramètres du modèle modifié de Bergman [48].

6.6.2 Modèle d'Hovorka

Le tableau 6.7 donne les valeurs des paramètres du modèle d'Hovorka, rapportées dans [59].

Paramètre	Description	Valeur rapportée (unité)
k_{a1}	Taux de désactivation	0.006 (min^{-1})
k_{a2}	Taux de désactivation	0.06 (min^{-1})
k_{a3}	Taux de désactivation	0.03 (min^{-1})
k_{b1}	Taux de désactivation	Non rapportée
k_{b2}	Taux de désactivation	Non rapportée
k_{b3}	Taux de désactivation	Non rapportée
k_e	Taux d'élimination de l'insuline	0.138 (min^{-1})
V_I	Volume distribué de l'insuline	0.12 (L kg^{-1})
V_G	Volume distribué du glucose	0.16 (L kg^{-1})
F_{01}	Flux de glucose indépendant de l'insuline	0.0097 ($\text{mmol kg}^{-1}\text{min}^{-1}$)
k_{12}	Taux de transfert	0.066 (min^{-1})
EGP_0	Production de glucose endogène (lorsque la concentration d'insuline vaut 0)	0.0161 $\text{mmol kg}^{-1} \text{min}^{-1}$
$t_{max,G}$	Temps d'apparence maximal du glucose après repas	40 (min)
$t_{max,I}$	Temps d'apparence maximal de l'insuline après injection	55 (min)

TABLE 6.7 : Description et valeurs des paramètres du modèle d'Hovorka [59].

6.6.3 Modèle de Sorensen

Le tableau 6.8 donne les valeurs des différents paramètres du modèle de Sorensen, d'après [68].

Paramètre	Valeur rapportée (unité)	Paramètre	Valeur rapportée (unité)
v_B^C	3.5 (dL)	q_S	10.1 (dL/min)
v_B^T	4.5 (dL)	q_L	12.6 (dL/min)
v_H^C	13.8 (dL)	q_A	2.5 (dL/min)
v_S^C	11.2 (dL)	q_K	10.1 (dL/min)
v_L^C	25.1 (dL)	q_P	15.5 (dL/min)
v_K^C	6.6 (dL)	Q_B	0.45 (L/min)
v_P^C	10.4 (dL)	Q_H	3.12 (L/min)
v_P^T	67.4 (dL)	Q_S	0.72 (L/min)
V_B^C	0.265 (L)	Q_L	0.9 (L/min)
V_H^C	0.985 (L)	Q_A	0.18 (L/min)
V_S^C	0.945 (L)	Q_K	0.72 (L/min)
V_L^C	1.14 (L)	Q_P	1.05 (L/min)
V_K^C	0.505 (L)	F_{PNC}	0.91 (L/min)
V_P^C	0.735 (L)	F_{LC}	0.4 (L/min)
V_P^T	6.3 (L)	F_{KC}	0.3 (L/min)
V_N	9.93 (L)	F_{PC}	0.15 (L/min)
q_B	5.9 (dL/min)	T_B	2.1 (min)
q_H	43.7 (dL/min)	T_P^G	5 (min)
		T_P^I	20 (min)

TABLE 6.8 : Valeur des paramètres du modèle de Sorensen [68].

Pour chaque paramètre du tableau 6.8, les indices et exposants font référence à différentes parties du modèle, selon la correspondance suivante :

- A : artère hépatique,
- B : cerveau,
- C : espace capillaire,
- G : glucose,
- H : coeur et poumons,
- K : reins
- L : foie,
- P : périphérie (muscles, tissus adipeux),
- S : intestin,
- T : espace tissus,
- N : glucagon,
- PNC : élimination du glucagon par le pancréas,
- LC : élimination du foie,
- KC : élimination par les reins,
- PC : élimination par la périphérie (muscles, tissus adipeux).

la glycémie sous-cutanée et la glycémie dans le sang (mg/dl). $U_1(t)$ représente les autres entrées externes du modèle et comprend les signaux suivants :

- l'ingestion des repas $d(t)$ (mg/minute),
- l'insuline intraveineuse (pmol/min), non utilisée dans le cadre de ce travail,
- l'injection de glucose/dextrose (mg/kg/min), non utilisée dans le cadre de ce travail,
- l'injection de Pramlintide (ug/min), une hormone pouvant être utilisée en complément de l'insuline mais n'est cependant pas prise en compte dans le modèle,
- l'injection de glucagon $Gluc(t)$ (mg/kg/min), non utilisée aussi.

Tous ces signaux, ainsi que l'état augmenté $x_a(t)$ du modèle sont disponibles après chaque simulation pour analyse. L'état augmenté $x_a(t)$ correspond aux 18 états du modèle ainsi qu'à 9 paramètres physiologiques d'intérêt :

$$x_a(t) = \begin{cases} g_{iv}(t) \\ g_{sc}(t) \\ x_3(t)/V_I \\ EGP(t) \\ G_{util}(t) \\ I_{app}(t) \\ Glu_{app}(t) \\ x(t) \\ qsto(t) = x_1(t) + x_2(t) \end{cases} \quad (6.11)$$

Avec $G_{util}(t)$ le taux d'utilisation du glucose dans tous les tissus (mg/min), $I_{app}(t)$ le taux d'apparition de l'insuline (pmol/l/min), $Glu_{app}(t)$ le taux d'apparition du glucagon (ng/l/min) et $x(t) \in \mathbb{R}^{18}$ l'état du système, défini dans le tableau 3.1.

L'utilisateur possède un contrôle total sur les blocs en vert sur la figure 6.13 pour y implémenter la loi de commande et le calcul du bolus de son choix. Le simulateur dispose d'une liste de capteurs CGM et de pompes à insuline (blocs en jaune sur le schéma) parmi lesquels l'utilisateur peut faire son choix. Enfin, le modèle métabolique (cadre rouge sur le schéma) est verrouillé, ce qui signifie qu'il est impossible de changer les paramètres du modèle. Le modèle métabolique implémenté est celui donné par les équations de la section 3.1.1.

6.7.2 Exemple de simulation

Un exemple de simulation est à présent détaillé brièvement, afin de présenter les différentes options de thérapies pouvant être simulées dans le T1DMS. Il s'agira de simuler l'évolution de la glycémie d'un patient adulte sur 30h, avec 3 repas de 15 minutes, tous annoncés à la pompe (provoquant donc un bolus d'insuline au moment du repas). Les quantités et les horaires des repas sont les suivants : 40g à 7h, 80g à 13h et 70g à 20h. Le patient suivra une thérapie basal/bolus en boucle ouverte, c'est-à-dire que la pompe injectera en continu la quantité fixe d'insuline basale propre au patient et injectera ensuite 3U d'insuline au moment des repas, le signal du bolus possédant alors la forme d'une impulsion d'une durée d'une minute.

La mesure de la glycémie se fera via un CGM *Dexcom*. La glycémie sanguine ainsi que l'injection d'insuline, relevées par le simulateur sur toute la durée du scénario, sont montrées sur la figure 6.14. On observe sur le signal de commande les pics sur la glycémie, correspondant aux repas. En parallèle, on observe sur le signal de commande les pics d'injection d'insuline correspondants aux injections bolus lors des repas.

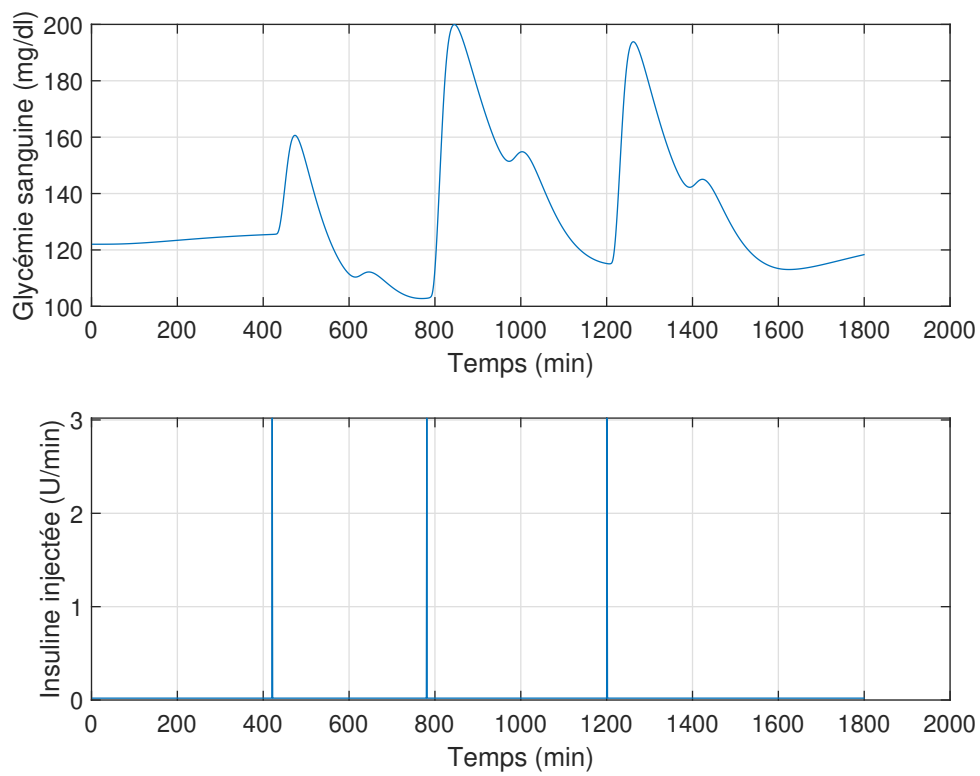


FIGURE 6.14 : Évolution de la glycémie du patient adulte n°1 pour une thérapie simple basal/bolus.

Bibliographie

- [1] Ilham Ben Abbes, Pierre-Yves Richard, Marie-Anne Lefebvre, Isabelle Guilhem, and Jean-Yves Poirier. A Closed-Loop Artificial Pancreas Using a Proportional Integral Derivative with Double Phase Lead Controller Based on a New Nonlinear Model of Glucose Metabolism. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(3) :699–707, May 2013.
- [2] Amjad Abu-Rmileh, Winston Garcia-Gabin, and Darine Zambrano. Internal model sliding mode control approach for glucose regulation in type 1 diabetes. *Biomedical Signal Processing and Control*, 5(2) :94–102, April 2010.
- [3] Giada Acciaroli, Martina Vettoretti, Andrea Facchinetti, and Giovanni Sparacino. Calibration of Minimally Invasive Continuous Glucose Monitoring Sensors : State-of-The-Art and Current Perspectives. *Biosensors*, 8(1) :24, March 2018.
- [4] Giada Acciaroli, Martina Vettoretti, Andrea Facchinetti, and Giovanni Sparacino. Calibration of CGM systems. In *Glucose Monitoring Devices*, pages 173–201. Elsevier, 2020.
- [5] Sayyar Ahmad, NasimUllah, Nisar Ahmed, Muhammad Ilyas, and Waqas Khan. Super twisting sliding mode control algorithm for developing artificial pancreas in type 1 diabetes patients. *Biomedical Signal Processing and Control*, 38 :200–211, September 2017.
- [6] F. M. Alsaleh, F. J. Smith, S. Keady, and K. M. G. Taylor. Insulin pumps : from inception to the present and toward the future : *Insulin pumps : Past, present, and future*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(2) :127–138, April 2010.
- [7] Capteurs bio-électroniques intégrant l’algorithme des îlots pour le contrôle de la glycémie en boucle ouverte et fermée.
- [8] P. Apkarian and D. Noll. Nonsmooth H_∞ Synthesis. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 51(1) :71–86, January 2006.
- [9] Timothy Bailey, Bruce W. Bode, Mark P. Christiansen, Leslie J. Klaff, and Shridhara Alva. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 17(11) :787–794, November 2015.
- [10] F. G. Banting, C. H. Best, J. B. Collip, W. R. Campbell, and A. A. Fletcher. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 12(3) :141–146, March 1922.
- [11] Tadej Battelino, Thomas Danne, Richard M. Bergenstal, Stephanie A. Amiel, Roy Beck, Torben Biester, Emanuele Bosi, Bruce A. Buckingham, William T. Cefalu,

- Kelly L. Close, Claudio Cobelli, Eyal Dassau, J. Hans DeVries, Kim C. Donaghue, Klemen Dovc, Francis J. Doyle, Satish Garg, George Grunberger, Simon Heller, Lutz Heinemann, Irl B. Hirsch, Roman Hovorka, Weiping Jia, Olga Kordonouri, Boris Kovatchev, Aaron Kowalski, Lori Laffel, Brian Levine, Alexander Mayorov, Chantal Mathieu, Helen R. Murphy, Revital Nimri, Kirsten Nørgaard, Christopher G. Parkin, Eric Renard, David Rodbard, Banshi Saboo, Desmond Schatz, Keaton Stoner, Tatsuiko Urakami, Stuart A. Weinzimer, and Moshe Phillip. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation : Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*, 42(8) :1593–1603, 2019.
- [12] C.L. Beck and J. Doyle. A necessary and sufficient minimality condition for uncertain systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 44(10) :1802–1813, October 1999.
- [13] C.L. Beck, J. Doyle, and K. Glover. Model reduction of multidimensional and uncertain systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 41(10) :1466–1477, October 1996.
- [14] B. Wayne Bequette. Fault Detection and Safety in Closed-Loop Artificial Pancreas Systems. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(6) :1204–1214, November 2014.
- [15] R N Bergman, L S Phillips, and C Cobelli. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man : measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *Journal of Clinical Investigation*, 68(6) :1456–1467, December 1981.
- [16] S. A. Berson and R. S. Yalow. Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. *The Journal of Clinical Investigation*, 38 :1996–2016, November 1959.
- [17] Bruce Bode, Kenneth Gross, Nancy Rikalo, Sherwyn Schwartz, Timothy Wahl, Casey Page, Todd Gross, and John Mastrototaro. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia : The guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 6(2) :105–113, Apr 2004.
- [18] Charlotte K. Boughton and Roman Hovorka. The artificial pancreas. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 25(4) :336–342, August 2020.
- [19] Charlotte K. Boughton and Roman Hovorka. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia*, 64(5) :1007–1015, May 2021.
- [20] Stephen Boyd, Laurent El Ghaoui, Eric Feron, and Venkataramanan Balakrishnan. *Linear Matrix Inequalities in System and Control Theory*. Society for Industrial and Applied Mathematics, January 1994.
- [21] A.S. Brazeau, H. Mircescu, K. Desjardins, C. Leroux, I. Strychar, J.M. Ekoé, and R. Rabasa-Lhoret. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 99(1) :19–23, January 2013.
- [22] Marc Breton and Boris Kovatchev. Analysis, Modeling, and Simulation of the Accuracy of Continuous Glucose Sensors. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(5) :853–862, September 2008.

- [23] Bruce Buckingham, Erin Cobry, Paula Clinton, Victoria Gage, Kimberly Caswell, Elizabeth Kunselman, Fraser Cameron, and H. Peter Chase. Preventing Hypoglycemia Using Predictive Alarm Algorithms and Insulin Pump Suspension. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 11(2) :93–97, February 2009.
- [24] R. Calm, M. García-Jaramillo, J. Vehí, J. Bondia, C. Tarín, and W. García-Gabín. Prediction of glucose excursions under uncertain parameters and food intake in intensive insulin therapy for type 1 diabetes mellitus. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, 2007 :1770–1773, 2007.
- [25] Fraser Cameron, B Wayne Bequette, Darrell M Wilson, Bruce A Buckingham, Hyunjin Lee, and Günter Niemeyer. A Closed-Loop Artificial Pancreas Based on Risk Management. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5(2) :368–379, March 2011.
- [26] Giacomo Cappon, Martina Vettoretti, Giovanni Sparacino, and Andrea Facchinetti. Continuous glucose monitoring sensors for diabetes management : A review of technologies and applications. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43(4) :383, 2019.
- [27] Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, David Henry, Roberto Franco, Alejandra Ferreira de Loza, Hector Ríos, Loïc Olçomendy, Antoine Pirog, Yannick B Bornat, Sylvie Renaud, and Bogdan Catargi. A Robust Control solution for Glycaemia Regulation of Type-1 Diabetes Mellitus. In *IEEE European Control Conference*, IEEE European Control Conference, Rotterdam, Netherlands, June 2021. IEEE.
- [28] Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, David Henry, Roberto Franco, Alejandra Ferreira de Loza, Hector Ríos, Loïc Olçomendy, Antoine Pirog, Yannick B Bornat, Sylvie Renaud, and Bogdan Catargi. A Robust H_{∞} Control Approach for Blood Glucose Regulation in Type-1 Diabetes. In IFAC, editor, *11th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*, volume - of *11th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*, Ghent, Belgium, September 2021. IFAC, IFAC.
- [29] Ali Cinar and Kamuran Tursoy. Components of an Artificial Pancreas System. In *Advances in Artificial Pancreas Systems*, pages 9–21. Springer International Publishing, Cham, 2018.
- [30] Juan C. Cockburn and Blaise G. Morton. Linear Fractional Representations of Uncertain Systems. *Automatica*, 33(7) :1263–1271, July 1997.
- [31] P. Colmegna, R. S. Sanchez-Pena, and R. Gondhalekar. Control-oriented Linear Parameter-Varying model for glucose control in Type 1 Diabetes. In *2016 IEEE Conference on Control Applications (CCA)*, pages 410–415, Buenos Aires, September 2016. IEEE.
- [32] Chiara Dalla Man, Michael Camilleri, and Claudio Cobelli. A system model of oral glucose absorption : validation on gold standard data. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 53(12 Pt 1) :2472–2478, December 2006.
- [33] Chiara Dalla Man, Francesco Micheletto, Dayu Lv, et al. The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator : New Features. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(1) :26–34, January 2014.

- [34] Chiara Dalla Man, Davide M. Raimondo, Robert A. Rizza, and Claudio Cobelli. GIM, Simulation Software of Meal Glucose—Insulin Model. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(3) :323–330, May 2007.
- [35] Klemen Dovc, Charlotte Boughton, Martin Tauschmann, Hood Thabit, Lia Bally, Janet M. Allen, Carlo L. Acerini, Sabine Arnolds, Carine de Beaufort, Richard M. Bergenstal, Fiona Campbell, Amy Criego, David B. Dunger, Daniella Elleri, Mark L. Evans, Elke Fröhlich-Reiterer, Sabine Hofer, Thomas Kapellen, Lalantha Leelarathna, Thomas R. Pieber, Birgit Rami-Merhar, Viral N. Shah, Judy Sibayan, Malgorzata E. Wilinska, and Roman Hovorka. Young Children Have Higher Variability of Insulin Requirements : Observations During Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery. *Diabetes Care*, 42(7) :1344–1347, July 2019.
- [36] John Doyle. Analysis of feedback systems with structured uncertainties. *IEEE Proceedings D Control Theory and Applications*, 129(6) :242, 1982.
- [37] John Doyle. Structured uncertainty in control system design. In *1985 24th IEEE Conference on Decision and Control*, pages 260–265, Fort Lauderdale, FL, USA, December 1985. IEEE.
- [38] John C. Doyle and Cheng C. Chu. Robust Control of Multivariable and Large Scale Systems. Technical report, HONEYWELL SYSTEMS AND RESEARCH CENTER MINNEAPOLIS MN, March 1986.
- [39] John C. Doyle, Keith Glover, Pramod P. Khargonekar, and Bruce A. Francis. State-space solutions to standard H_2 and H_∞ control problems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 34(8) :831–847, August 1989.
- [40] Gilles Duc and Stéphane Font. *Commande H_∞ et μ -analyse : des outils pour la robustesse*. Collection pédagogique d’automatique. Hermes, Paris, 1999. OCLC : 247158469.
- [41] Firas H El-Khatib, Courtney Balliro, Mallory A Hillard, Kendra L Magyar, Laya Ekhlaspour, Manasi Sinha, Debbie Mondesir, Aryan Esmaeili, Celia Hartigan, Michael J Thompson, Samir Malkani, J Paul Lock, David M Harlan, Paula Clinton, Eliana Frank, Darrell M Wilson, Daniel DeSalvo, Lisa Norlander, Trang Ly, Bruce A Buckingham, Jamie Diner, Milana Dezube, Laura A Young, April Golley, M Sue Kirkman, John B Buse, Hui Zheng, Rajendranath R Selagamsetty, Edward R Damiano, and Steven J Russell. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes : a multicentre randomised crossover trial. *The Lancet*, 389(10067) :369–380, January 2017.
- [42] R. Femat, E. Ruiz-Velazquez, and G. Quiroz. Weighting Restriction for Intravenous Insulin Delivery on T1DM Patient via H_∞ Control. *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, 6(2) :239–247, April 2009.
- [43] Fédération internationale du diabète (FID), Atlas du diabète de la FID 9ème édition 2019.
- [44] C.P. Flores-Gutiérrez, R. Femat, and E. Ruiz-Velázquez. On hypoglycemic levels induced by H_∞ control on type I diabetes mellitus. *Applied Mathematics and Computation*, 218(2) :376–385, September 2011.
- [45] Sylvia Franc, Pauline Schaepelynck, Nadia Tubiana-Rufi, Lucy Chaillous, Michaël Joubert, Eric Renard, Yves Reznik, Charlotte Abettan, Elise Bismuth, Jacques

- Beltrand, Élisabeth Bonnemaïson, Sophie Borot, Guillaume Charpentier, Brigitte Delemer, Agnès Desserprix, Danielle Durain, Anne Farret, Nathalie Filhol, Bruno Guerci, Isabelle Guilhem, Caroline Guillot, Nathalie Jeandidier, Sandrine Lablanche, Rémy Leroy, Vincent Melki, Marion Munch, Alfred Penfornis, Sylvie Picard, Jérôme Place, Jean-Pierre Riveline, Pierre Serusclat, Agnès Sola-Gazagnes, Charles Thivolet, Hélène Hanaire, and Pierre Yves Benhamou. Mise en place de l’insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d’experts français. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 14(5) :S1–S40, September 2020.
- [46] Roberto Franco, Alejandra Ferreira de Loza, Hector Ríos, Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, David Henry, and Lo ic Ol gomendy. Output-Feedback Sliding-Mode Controller for Blood Glucose Regulation in Critically Ill Patients Affected by Type 1 Diabetes. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 26(6) :2704–2711, November 2021.
- [47] Roberto Franco, Héctor Ríos, Alejandra Ferreira de Loza, Denis Efimov, Louis Cassany, David Gucik-Derigny, Jérôme Cieslak, and David Henry. Blood Glucose Regulation in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus : A Robust MRAC Approach. In *60th IEEE Conference on Decision and Control*, Austin, United States, December 2021. IEEE.
- [48] S. M. Furler, E. W. Kraegen, R. H. Smallwood, and D. J. Chisholm. Blood glucose control by intermittent loop closure in the basal mode : computer simulation studies with a diabetic model. *Diabetes Care*, 8(6) :553–561, December 1985.
- [49] Pascal Gahinet and Pierre Apkarian. A linear matrix inequality approach to h_∞ control. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 4(4) :421–448, 1994.
- [50] Winston Garcia-Gabin, Josep Veh ı, Jorge Bondia, Cristina Tar ın, and Remei Calm. Robust sliding mode closed-loop glucose control with meal compensation in type 1 diabetes mellitus. *IFAC Proceedings Volumes*, 41(2) :4240–4245, 2008. 17th IFAC World Congress.
- [51] Keith Glover and John C. Doyle. State-space formulae for all stabilizing controllers that satisfy an h_∞ -norm bound and relations to relations to risk sensitivity. *Systems & Control Letters*, 11(3) :167–172, September 1988.
- [52] Jhon E. Goetz-Mora, María F. Villa-Tamayo, Monica Vallejo, and Pablo S. Rivadeneira. Performance Analysis of Different Embedded Systems and Open-Source Optimization Packages Towards an Impulsive MPC Artificial Pancreas. *Frontiers in Endocrinology*, 12 :344, 2021.
- [53] Ravi Gondhalekar, Eyal Dassau, and Francis J. Doyle. Velocity-weighting & velocity-penalty MPC of an artificial pancreas : Improved safety & performance. *Automatica*, 91 :105–117, May 2018.
- [54] Alejandro H. González, Pablo S. Rivadeneira, Antonio Ferramosca, Nicolas Magdelaine, and Claude H. Moog. Stable impulsive zone model predictive control for type 1 diabetic patients based on a long-term model. *Optimal Control Applications and Methods*, 41(6) :2115–2136, November 2020.
- [55] Graham C. Goodwin, Diego S. Carrasco, Maria M. Seron, and Adrian M. Mediolli. A fundamental control performance limit for a class of positive nonlinear systems. *Automatica*, 95 :14–22, September 2018.

- [56] Benyamin Grosman, Eyal Dassau, Howard C. Zisser, Lois Jovanovic, and Francis J. Doyle. Zone model predictive control : a strategy to minimize hyper- and hypoglycemic events. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(4) :961–975, July 2010.
- [57] Da-Wei Gu, Petko H. Petkov, and Mihail M. Konstantinov. Robust Stability and Performance. In Da-Wei Gu, Petko H. Petkov, and Mihail M Konstantinov, editors, *Robust Control Design with MATLAB®*, Advanced Textbooks in Control and Signal Processing, pages 145–172. Springer, London, 2013.
- [58] Simon Hecker, Andras Varga, and Jean-François Magni. Enhanced LFR-toolbox for Matlab. *Aerospace Science and Technology*, 9(2) :173–180, March 2005.
- [59] Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J. Chassin, Ulrich Haueter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R. Pieber, Helga C. Schaller, Lukas Schaupp, Thomas Vering, and Malgorzata E. Wilinska. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25(4) :905–920, August 2004.
- [60] Roman Hovorka, Fariba Shojaee-Moradie, Paul V. Carroll, Ludovic J. Chassin, Ian J. Gowrie, Nicola C. Jackson, Romulus S. Tudor, A. Margot Umpleby, and Richard H. Jones. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(5) :E992–E1007, May 2002.
- [61] Lauren M. Huyett, Eyal Dassau, Howard C. Zisser, et al. Design and Evaluation of a Robust PID Controller for a Fully Implantable Artificial Pancreas. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 54(42) :10311–10321, October 2015.
- [62] A. H. Kadish. Automation control of blood sugar, a servomechanism for glucose monitoring and control. *The American Journal of Medical Electronics*, 3 :82–86, June 1964.
- [63] D. Barry Keenan, John J. Mastrototaro, Gayane Voskanyan, and Garry M. Steil. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices : A review of current technology. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3 :1207–1214, Sep 2009.
- [64] K. H. Kienitz and T. Yoneyama. A robust controller for insulin pumps based on H-infinity theory. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 40(11) :1133–1137, November 1993.
- [65] Mitsuhiro Komatsu, Masahiro Takei, Hiroaki Ishii, and Yoshihiko Sato. Glucose-stimulated insulin secretion : A newer perspective. *Journal of Diabetes Investigation*, 4(6) :511–516, November 2013.
- [66] Boris P. Kovatchev, Marc Breton, Chiara Dalla Man, and Claudio Cobelli. *In Silico* Preclinical Trials : A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(1) :44–55, January 2009.
- [67] Boris P. Kovatchev, Martin Straume, Daniel J. Cox, et al. Risk Analysis of Blood Glucose Data : A Quantitative Approach to Optimizing the Control of Insulin Dependent Diabetes. *Journal of Theoretical Medicine*, 3(1) :1–10, 2000.
- [68] Levente Kovács and Balázs Kulcsár. *LPV modeling of Type 1 Diabetes Mellitus*, pages 163–173. 01 2007.

- [69] Srinivas Laxminarayan, Jaques Reifman, and Garry M. Steil. Use of a Food and Drug Administration-Approved Type 1 Diabetes Mellitus Simulator to Evaluate and Optimize a Proportional-Integral-Derivative Controller. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(6) :1401–1412, November 2012.
- [70] Fabian León-Vargas, Fabricio Garelli, Hernán De Battista, and Josep Vehí. Post-prandial blood glucose control using a hybrid adaptive PD controller with insulin-on-board limitation. *Biomedical Signal Processing and Control*, 8(6) :724–732, November 2013.
- [71] Volker Lodwig, Bernhard Kulzer, Oliver Schnell, and Lutz Heinemann. Current Trends in Continuous Glucose Monitoring. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(2) :390–396, March 2014.
- [72] Trang T. Ly, Stuart A. Weinzimer, David M. Maahs, Jennifer L. Sherr, Anirban Roy, Benyamin Grosman, Martin Cantwell, Natalie Kurtz, Lori Carria, Laurel Messer, Rie von Eyben, and Bruce A. Buckingham. Automated hybrid closed-loop control with a proportional-integral-derivative based system in adolescents and adults with type 1 diabetes : individualizing settings for optimal performance : Individualizing settings for hybrid closed-loop. *Pediatric Diabetes*, 18(5) :348–355, August 2017.
- [73] Nicolas Magdelaine. *Diabète de type 1 : du modèle ... à la boucle fermée*. Theses, Centrale Nantes, November 2017.
- [74] Nicolas Magdelaine, Lucy Chaillous, Isabelle Guilhem, Jean-Yves Poirier, Michel Krempf, Claude H. Moog, and Eric Le Carpentier. A Long-Term Model of the Glucose–Insulin Dynamics of Type 1 Diabetes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(6) :1546–1552, June 2015.
- [75] Chiara Dalla Man, Robert A. Rizza, and Claudio Cobelli. Mixed Meal Simulation Model of Glucose-Insulin System. In *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 307–310, New York, NY, August 2006. IEEE.
- [76] S. Mandal, A. Bhattacharjee, and A. Sutradhar. LMI Based Robust Blood Glucose Regulation in Type-1 Diabetes Patient with Daily Multi-meal Ingestion. *Journal of The Institution of Engineers (India) : Series B*, 95(2) :121–128, April 2014.
- [77] Geoffrey McGarraugh. The Chemistry of Commercial Continuous Glucose Monitors. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 11(S1) :S–17–S–24, June 2009.
- [78] Medtronic. Minimed 670G : a hybrid closed-loop insulin delivery system. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 58(1508) :147–148, November 2016.
- [79] Karima Menani, Taghreed Mohammadridha, Nicolas Magdelaine, Mourad Abdelaiz, and Claude H. Moog. Positive sliding mode control for blood glucose regulation. *International Journal of Systems Science*, 48(15) :3267–3278, November 2017.
- [80] Medtronic MiniMed™ 780G SYSTEM USER GUIDE, 2020.
- [81] Taghreed MohammadRidha, Pablo S. Rivadeneira, Michel Cardelli, Nicolas Magdelaine, and Claude H. Moog. Towards hypoglycemia prediction and avoidance for Type 1 Diabetic patients. In *2017 IEEE 56th Annual Conference on Decision and Control (CDC)*, pages 4118–4123, December 2017.

- [82] Loic Olcomendy, Antoine Pirog, Yannick Bornat, et al. Tuning of an Artificial Pancreas Controller : an in silico methodology based on clinically-relevant criteria *. In *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, pages 2544–2547, Montreal, QC, Canada, July 2020. IEEE.
- [83] Loic Olcomendy, Antoine Pirog, Fanny Lebreton, Manon Jaffredo, Louis Cassany, David Gucik Derigny, Jerome Cieslak, David Henry, Jochen Lang, Bogdan Catargi, Matthieu Raoux, Yannick Bornat, and Sylvie Renaud. Integrating an Islet-Based Biosensor in the Artificial Pancreas : In Silico Proof-of-Concept. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pages 1–1, 2021.
- [84] Loïc Olçomendy, Louis Cassany, Antoine Pirog, Roberto Franco, Emilie Puginier, Manon Jaffredo, David Gucik-Derigny, Héctor Ríos, Alejandra Ferreira de Loza, Julien Gaitan, Matthieu Raoux, Yannick Bornat, Bogdan Catargi, Jochen Lang, David Henry, Sylvie Renaud, and Jérôme Cieslak. Towards the Integration of an Islet-Based Biosensor in Closed-Loop Therapies for Patients With Type 1 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 2022.
- [85] A. Packard and J. Doyle. The complex structured singular value. *Automatica*, 29(1) :71–109, January 1993.
- [86] Andy Packard and John Doyle. Structured singular value with repeated scalar blocks. In *1988 American Control Conference*, pages 1213–1218, Atlanta, GA, USA, June 1988. IEEE.
- [87] Simona Panunzi, Marcello Pompa, Alessandro Borri, Vincenzo Piemonte, and Andrea De Gaetano. A revised Sorensen model : Simulating glycemic and insulinemic response to oral and intra-venous glucose load. *PLOS ONE*, 15(8) :e0237215, 2020.
- [88] R. S. Parker, F. J. Doyle, and N. A. Peppas. A model-based algorithm for blood glucose control in type i diabetic patients. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(2) :148–157, 1999.
- [89] Robert S. Parker, Francis J. Doyle, Jennifer H. Ward, and Nicholas A. Peppas. Robust H_∞ glucose control in diabetes using a physiological model. *AIChE Journal*, 46(12) :2537–2549, December 2000.
- [90] R. Perrier, A. Pirog, M. Jaffredo, J. Gaitan, B. Catargi, S. Renaud, M. Raoux, and J. Lang. Bioelectronic organ-based sensor for microfluidic real-time analysis of the demand in insulin. *Biosensors and Bioelectronics*, 117 :253–259, October 2018.
- [91] Marcello Pompa, Simona Panunzi, Alessandro Borri, and Andrea De Gaetano. A comparison among three maximal mathematical models of the glucose-insulin system. *PLOS ONE*, 16(9) :e0257789, September 2021.
- [92] Griselda Quiroz. The evolution of control algorithms in artificial pancreas : A historical perspective. *Annual Reviews in Control*, 48 :222–232, 2019.
- [93] Florian Reiterer, Philipp Polterauer, Michael Schoemaker, Guenther Schmelzeisen-Redecker, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, and Luigi del Re. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 11(1) :59–67, September 2016.
- [94] Pablo S. Rivadeneira, Antonio Ferramosca, and Alejandro H. Gonzalez. Control Strategies for Nonzero Set-Point Regulation of Linear Impulsive Systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 63(9) :2994–3001, September 2018.

- [95] Jessica L. Ruiz, Jennifer L. Sherr, Eda Cengiz, Lori Carria, Anirban Roy, Gayane Voskanyan, William V. Tamborlane, and Stuart A. Weinzimer. Effect of Insulin Feedback on Closed-Loop Glucose Control : A Crossover Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(5) :1123–1130, September 2012.
- [96] E. Ruiz-Velázquez, R. Femat, and D.U. Campos-Delgado. Blood glucose control for type I diabetes mellitus : A robust tracking H_∞ problem. *Control Engineering Practice*, 12(9) :1179–1195, September 2004.
- [97] M.G. Safonov and D.J.N. Limebeer. Simplifying the H_∞ theory via loop shifting. In *Proceedings of the 27th IEEE Conference on Decision and Control*, pages 1399–1404 vol.2, December 1988.
- [98] Michael G. Safonov. Stability margins of diagonally perturbed multivariable feedback systems. In *Stability margins of diagonally perturbed multivariable feedback systems*, pages 1472–1478, December 1981.
- [99] C. Scherer. The Riccati inequality and state-space H_∞ -optimal control. In *The Riccati inequality and state-space H_∞ -optimal control*, 1990.
- [100] Michele Schiavon, Chiara Dalla Man, Yogish C. Kudva, Ananda Basu, and Claudio Cobelli. Quantitative Estimation of Insulin Sensitivity in Type 1 Diabetic Subjects Wearing a Sensor-Augmented Insulin Pump. *Diabetes Care*, 37(5) :1216–1223, May 2014.
- [101] Günther Schmelzeisen-Redeker, Michael Schoemaker, Harald Kirchsteiger, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, and Luigi del Re. Time Delay of CGM Sensors. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 9(5) :1006–1015, August 2015.
- [102] Peter Seiler, Andrew Packard, and Pascal Gahinet. An Introduction to Disk Margins [Lecture Notes]. *IEEE Control Systems Magazine*, 40(5) :78–95, October 2020.
- [103] Wonju Seo, You-Bin Lee, Seunghyun Lee, Sang-Man Jin, and Sung-Min Park. A machine-learning approach to predict postprandial hypoglycemia. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 19(1) :210, November 2019.
- [104] John Thomas Sorensen. *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [105] Garry M. Steil, Cesar C. Palerm, Natalie Kurtz, et al. The Effect of Insulin Feedback on Closed Loop Glucose Control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5) :1402–1408, May 2011.
- [106] M. Steinbuch, J.C. Terlouw, O.H. Bosgra, and S.G. Smit. Parametric uncertainty modelling and real and complex structured singular value computation applied to an electro-mechanical system. In *International Conference on Control 1991. Control '91*, pages 417–422 vol.1, March 1991.
- [107] Pandu R. Tadikamalla and Norman L. Johnson. Systems of frequency curves generated by transformations of logistic variables. *Biometrika*, 69(2) :461–465, 1982.
- [108] A.R. Teel. A nonlinear small gain theorem for the analysis of control systems with saturation. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 41(9) :1256–1270, September 1996.

- [109] Elena Toschi and Howard Wolpert. Utility of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 45(4) :895–904, December 2016.
- [110] Sara Trevitt, Sue Simpson, and Annette Wood. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes : What Systems Are in Development? *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10(3) :714–723, May 2016.
- [111] K. van Heusden, E. Dassau, H. C. Zisser, D. E. Seborg, and F. J. Doyle III. Control-relevant models for glucose control using a priori patient characteristics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 59(7) :1839–1849, 2012.
- [112] A. Varga, G. Looye, D. Moormann, and G. Gräbel. Automated generation of LFT-based parametric uncertainty descriptions from generic aircraft models. *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*, 4(4) :249–274, January 1998.
- [113] Ignazio Vecchio, Cristina Tornali, Nicola Luigi Bragazzi, and Mariano Martini. The Discovery of Insulin : An Important Milestone in the History of Medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 9 :613, October 2018.
- [114] María F. Villa-Tamayo, Michelle A. Caicedo, and Pablo S. Rivadeneira. Offset-free MPC strategy for nonzero regulation of linear impulsive systems. *ISA Transactions*, 101 :91–101, June 2020.
- [115] María F. Villa Tamayo, Michelle A. Caicedo Alvarez, and Pablo S. Rivadeneira. Handling Parameter Variations during the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus : In Silico Results. *Mathematical Problems in Engineering*, 2019 :1–21, May 2019.
- [116] Leah M. Wilson and Jessica R. Castle. Stable Liquid Glucagon : Beyond Emergency Hypoglycemia Rescue. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12(4) :847–853, July 2018.
- [117] Leah M. Wilson, Peter G. Jacobs, Katrina L. Ramsey, Navid Resalat, Ravi Reddy, Deborah Branigan, Joseph Leitschuh, Virginia Gabo, Florian Guillot, Brian Senf, Joseph El Youssef, Isabelle Isa Kristin Steineck, Nichole S. Tyler, and Jessica R. Castle. Dual-Hormone Closed-Loop System Using a Liquid Stable Glucagon Formulation Versus Insulin-Only Closed-Loop System Compared With a Predictive Low Glucose Suspend System : An Open-Label, Outpatient, Single-Center, Crossover, Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 43(11) :2721–2729, November 2020.
- [118] Peter M. Young, Matthew P. Newlin, and John C. Doyle. Computing bounds for the mixed μ problem. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 5(6) :573–590, 1995.
- [119] Jazmín Zenteno-Torres, Jérôme Cieslak, Jorge Dávila, and David Henry. Sliding Mode Control with Application to Fault-Tolerant Control : Assessment and Open Problems. *Automation*, 2(1) :1–30, February 2021.
- [120] Kemin Zhou and John Comstock Doyle. *Essentials of robust control*. Prentice Hall, Upper Saddle River, N.J, 1998.
- [121] Kemin Zhou, John Comstock Doyle, and K. Glover. *Robust and optimal control*. Prentice Hall, Upper Saddle River, N.J, 1996.