

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Polytechnique



Département Automatique

Laboratoire de Commande des Processus



Thèse de Doctorat

En Automatique

Présentée Par:

MAHOUR Saoussane

Thème

Modélisation et contrôle robuste de la dynamique du glucose dans le diabète type 1

Soutenue publiquement le 24/04/2025 devant le jury composé de :

Mr. BOUCHERIT Mohamed Seghir	Professeur	ENP, ALGER	Président
Mr. TADJINE Mohamed	Professeur	ENP, ALGER	Directeur de thèse
Mr. CHAKIR Messaoud	MCA	ENP, ALGER	Directeur de thèse
Mr. BENMANSOUR Khelifa	Professeur	ESDAT	Examineur
Mr. BOUDJEMA Fares	Professeur	ENP, ALGER	Examineur
Mr. BOUDANA Djamel	Professeur	ENP, ALGER	Examineur

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Polytechnique



Département Automatique

Laboratoire de Commande des Processus



Thèse de Doctorat

En Automatique

Présentée Par:

MAHOUR Saoussane

Thème

Modélisation et contrôle robuste de la dynamique du glucose dans le diabète type 1

Soutenue publiquement le 24/04/2025 devant le jury composé de :

Mr. BOUCHERIT Mohamed Seghir	Professeur	ENP, ALGER	Président
Mr. TADJINE Mohamed	Professeur	ENP, ALGER	Directeur de thèse
Mr. CHAKIR Messaoud	MCA	ENP, ALGER	Directeur de thèse
Mr. BENMANSOUR Khelifa	Professeur	ESDAT	Examineur
Mr. BOUDJEMA Fares	Professeur	ENP, ALGER	Examineur
Mr. BOUDANA Djamel	Professeur	ENP, ALGER	Examineur

Remerciements

*Avant tout, je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à **Dieu le Tout-Puissant** pour m'avoir accordé le courage, la patience et la force lors de toutes ces années d'études.*

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements, en premier lieu, à Monsieur TADJINE, ainsi qu'à Monsieur CHAKIR, directeurs de ma thèse, pour leur patience exemplaire, leur disponibilité constante et, surtout, leurs précieux conseils. Leur accompagnement a grandement enrichi ma réflexion et m'a inspiré le goût du défi.

Je souhaite exprimer ma plus sincère gratitude à Monsieur BOUCHERIT, président de ce jury, pour l'honneur qu'il me fait en présidant cette instance. Mes remerciements chaleureux s'adressent également à Monsieur BENMANSOUR, Monsieur BOUDJEMA et Monsieur BOUDANA, distingués membres du jury, pour leur bienveillance et leur engagement en acceptant d'évaluer mon travail. Leur expertise et leur précieux temps consacrés à cette mission représentent pour moi un privilège inestimable.

Je souhaite également témoigner ma profonde gratitude à l'ensemble des enseignants du département d'automatique de l'école nationale polytechnique qui m'ont accompagné tout au long de mon parcours académique, depuis mon ingénieurat jusqu'à l'établissement actuel.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères et respectueux à toutes les personnes qui ont eu la gentillesse de consacrer de leur temps précieux pour échanger avec moi sur des thématiques scientifiques, apportant ainsi une contribution inestimable à l'enrichissement de ma réflexion et de mes travaux

Enfin, je remercie toute ma famille

Dédicaces

Je dédie cette thèse :

À mes très chers parents,

*À mon époux bien-aimé et à ma précieuse fille, sources de joie et
d'encouragement.*

À mes adorables sœurs, à leurs enfants, ainsi qu'à mes frères,

À ma chère grand-mère et à l'ensemble de ma famille,

*Et enfin, à toutes les personnes qui me connaissent, de près ou de loin, et qui ont
contribué, d'une manière ou d'une autre, à ce parcours.*

الملخص

تقدم هذه الأطروحة نموذجًا جديدًا يمثل التمثيل الغذائي للكربوهيدرات لمرضى السكري من النوع الأول ، حيث يدمج عمل الرد الهرموني لمضاد الإنسولين "الجلوكاجون" مع ضمان إدارة فعالة لحالات انخفاض نسبة السكر , هيبوجليكميا. وبعد ذلك، تم تطوير تحكم غير خطي مغلق الحلقة، حيث تم تخليص أربع فصائل رئيسية للتحكم: التحكم في وضع الانزلاق بفعل واحد، والتحكم الانزلاقي التكاملي بفعل مزدوج، "التحكم السوبر تويستينج ، وتحكم باكستيننج. تم اختبار فئات الضبط الأربعة بشكل افتراضي على النموذج المطور لإظهار أدائها وصلابتها. تم إجراء مقارنة بين طرق التحكم، تظهر أن الاستجابة الكلية للتحكم الانزلاقي التكاملي المقترح هي أفضل بكثير: سرعة التقدم جيدة نحو القيمة المرجعية، دون أي خطأ في الحالة الثابتة، ومع وقت مراقبة مرضية جدًا.

كلمات مفتاحية: التحكم في وضع الانزلاق ، التحكم السوبر تويستينج ، التحكم باكستيننج ، تنظيم الجلوكوز، داء السكري من النوع الأول، استقرار لياپونوف

ABSTRACT

This thesis presents an extended model representing the carbohydrate metabolism in type 1 diabetic patients, including the dynamics of the insulin-antagonistic hormone, glucagon, while ensuring effective management of hypoglycemic episodes. Subsequently, a nonlinear closed-loop control was developed, synthesizing four main classes of control: single-action sliding mode control, bi-hormonal integral sliding mode control, Super-twisting control, and Backstepping control. The four algorithms were tested in silico on the developed model to demonstrate their performance and robustness. A comparison among the controls was conducted, showing that the overall response of the proposed integral sliding mode controller is significantly better: it converges very rapidly to the reference value, without any error in steady-state, and with a very satisfactory tracking time.

Keywords: *Sliding mode control, Super-twisting control, Backstepping control, Glycemic regulation, Type 1 diabetes, Lyapunov stability.*

RESUMÉ

Cette thèse présente un modèle étendu représentant le métabolisme glucidique chez un patient diabétique type 1, en intégrant l'action d'hormone de contre-régulation de l'insuline, le glucagon, tout en assurant une gestion efficace des épisodes d'hypoglycémie. Ensuite, on a élaboré un contrôle non linéaire en boucle fermée, quatre classes principales de commandes sont synthétisées : la commande mode glissant à une seule action, la commande intégrale mode glissant à double action, la commande Super-twisting et la commande de Backstepping. Les quatre algorithmes sont testés in Silico sur le modèle développé pour montrer leur performance et leur robustesse. Une comparaison entre les commandes est réalisée, démontrant que la réponse globale du contrôleur intégrale mode glissant proposé est bien meilleure : une convergence très rapide vers la valeur de référence, sans aucune erreur en régime permanent, et avec un temps de poursuite très satisfaisant.

Mots clés : *La commande mode glissant, La commande Super-twisting, La commande Backstepping, Régulation de la glycémie, Diabète type 1, Stabilité de Lyapunov.*

Table des Matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des Acronymes

Introduction générale 13

Chapitre I

La glycémie: Equilibre homéostatique et Pathologie

I.1	Introduction	18
I.2	Introduction à l'homéostasie glucidique.....	18
I.2.1	Les hormones liées à l'homéostasie glucidique	19
I.2.2	Les mécanismes de régulation du taux de glucose.....	20
I.2.3	L'attribution des organes de l'organisme dans le processus de l'homéostasie glucidique.....	20
I.2.3.1	Organes producteurs de glucose	21
I.2.3.2	Organes utilisateurs de glucose	21
I.2.3.3	Le pancréas	22
I.3	Etats pathologiques de l'homéostasie glucidique.....	23
I.3.1	Hyperglycémie	23
I.3.2	Hypoglycémie	23
I.3.3	Diabète	23
I.3.3.1	Les causes du diabète type 1.....	25
I.3.3.2	Les symptômes du diabète type 1	25
I.3.3.3	Diagnostic	25
I.3.3.4	Traitement du diabète type 1	26
I.3.3.5	Les voies d'administration de l'insuline	26
I.3.3.6	La sécrétion physiologique de l'insuline	26
I.3.3.7	Type d'insuline	26
I.3.3.8	Schéma thérapeutique de traitement.....	27
I.3.3.9	Mode d'administration de l'insuline.....	28
I.4	Conclusion	32

Chapitre II

Etat de l'art des modèles représentant le métabolisme glucidique

II.1	Introduction	34
II.2	Modèles compartimentaux	34
II.3	Modèles détaillés	35
II.3.1	Modèle de DALLA Man	36
II.3.1.1	Le système Glucose	37
II.3.1.2	Le système Insuline	38
II.3.1.3	Analyse du modèle	40
II.3.2	Modèle de Hovorka	40
II.3.2.1	1 ^{er} sous modèle du glucose	41
II.3.2.2	2 ^{eme} sous modèle d'insuline	42
II.3.2.3	Analyse du modèle	44
II.4	Modèles réduits	44
II.4.1	Modèle minimal de Bergman	44
II.4.1.1	Dynamique du glucose	45
II.4.1.2	Dynamique de l'insuline	46
II.4.1.3	L'insuline dans un compartiment distant	47
II.4.1.4	Analyse du modèle	48
II.5	Conclusion	48

Chapitre III

Synthèse d'un modèle étendu

III.1	Introduction	50
III.2	Présentation du modèle de Ben Abbes	50
III.3	Elaboration d'un modèle étendu	52
III.3.1	Actions physiologiques du glucagon sur la glycémie	52
III.3.2	La nouvelle architecture du système	52
III.3.3	Modélisation de l'action du glucagon	53
III.3.4	Forme finale du système étendu	54
III.4	La recherche des points d'équilibre	55
III.5	Propriétés du modèle étendu	56
III.5.1	Existence de solutions et unicité	57
III.5.2	Etude de la positivité du modèle	58
III.5.3	Etude de la commandabilité et observabilité du système	60

III.5.3.1	Commandabilité et observabilité du système linéarisé.....	60
III.5.3.2	Commandabilité et observabilité du système non linéaire	62
III.6	Identification des paramètres	64
III.7	Etude du modèle en boucle ouvert	65
III.7.1	Scénario de jeûne (l'effet de débit basal sur la variation de la glycémie).....	65
III.7.2	Scénario repas sans bolus (comportement sans bolus).....	67
III.7.3	Comparaison entre les deux modèles	67
III.7.4	Effet de types d'insuline sur la glycémie	68
III.8	Conclusion	69

Chapitre IV

Contrôle de la glycémie par approches non linéaires

IV.1	Introduction	72
IV.2	Review sur le contrôle de la glycémie	72
IV.3	Commande par mode glissant.....	74
IV.3.1	Concept de base de la commande par mode glissant	74
IV.3.2	Choix de la surface de glissement	75
IV.3.3	Condition d'élaboration de la loi de commande	76
IV.3.4	Limitations de la commande par mode glissant	77
IV.3.5	Solution proposée pour le problème de chattering.....	77
IV.3.5.1	La fonction saturation	77
IV.3.5.2	Modes glissants d'ordre supérieur.....	78
IV.3.6	Synthèse de loi de Commande par mode glissant pour le modèle proposé	78
IV.3.7	Résultats de simulation.....	81
IV.4	Commande par mode de glissement d'ordre supérieur	86
IV.4.1	Synthèse de la loi de commande	86
IV.4.2	Résultats de simulation.....	87
IV.5	Le contrôle Bi-hormonal par la commande mode glissant à action intégrale	90
IV.5.1	Synthèse de la loi de commande	90
IV.5.2	Résultats de simulation.....	93
IV.6	Commande de Backstepping	98
IV.6.1	Synthèse de la loi de commande	98
IV.6.2	Résultats de simulation.....	102
IV.7	Etude comparative	104
IV.8	Conclusion	106

Conclusion générale	109
Bibliographie	112
Annexe.....	122

Liste des figures

Chapitre I

La glycémie: Equilibre homéostatique et Pathologie

Figure .I.1. Evolution journalière de la glycémie chez une personne saine[20].....	19
Figure .I.2. Schéma simplifié représentant les quantités sécrétées d'insuline et de glucagon eu égard à la glycémie.	20
Figure .I. 3. Répartition de la consommation et de la production de glucose.	22
Figure .I. 4. Insulinosécrétion chez une personne saine[23].	23
Figure .I. 5. Durée d'action et concentrations sériques d'insulines[29].	28
Figure .I. 6. Stylo à insuline.	28
Figure .I. 7. Pompe à insuline[37].	29
Figure .I. 8. Schéma bloc d'un pancréas artificiel [15].	30
Figure .I. 9. Les différents composants d'un pancréas artificiel [49].	31

Chapitre II

Etat de l'art des modèles représentant le métabolisme glucidique

Figure .II. 1. Modèle à deux compartiments	35
Figure. II. 2. Schéma du système de contrôle glucose-insuline. Les lignes continues désignant les flux de matière et les lignes pointillées contrôlant les signaux [6].	37
Figure .II. 3. Système du glucose de Dalla Man	37
Figure. II. 4. Système d'insuline de Dalla Man	39
Figure. II. 5. Schéma du modèle HOVORKA.	41
Figure. II. 6. Structure du modèle de Bergman.....	45

Chapitre III

Synthèse d'un modèle étendu

Figure .III. 1. Schéma bloc des entrées, sorties du modèle.....	50
Figure .III. 2. Profil pharmacocinétique du glucagon [75].	52
Figure .III. 3. La nouvelle architecture du système.	53
Figure .III. 4. Schéma bloc du système étendu	54
Figure .III. 5. Effet des débits basaux d'insuline et de glucagon sur la variation de la glycémie.....	65
Figure .III. 6. L'effet d'un débit constant $U_{insb} = 0.003$, $U_{gb} = 0.01$ sur la variation de la glycémie.	66
Figure .III. 7. L'effet d'un débit constant $U_{insb} = 0.0017$, $U_{gb} = 0.02$ sur la variation de la glycémie.	66
Figure .III. 8. Comportement du modèle avec trois (03) repas et sans bolus.....	67
Figure .III. 9. Comparaison entre les deux modèles en période de jeûne.	68
Figure .III. 10. Effet des types d'insuline sur la glycémie.....	69
Figure .III. 11. La durée d'action et l'efficacité des types d'insuline.....	69

Chapitre IV

Contrôle du glucose dans le sang par les commandes non linéaires

Figure. IV. 1. Principe de la commande par mode glissant [111].	75
Figure. IV. 2. Représentation de la commande discontinue.	76
Figure. IV. 3. Phénomène de chattering	77
Figure. IV. 4. Fonction saturation [111].	78
Figure. IV. 5. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hyper glycémie.	81
Figure. IV. 6. Le signal de commande (correspond à la quantité d'insuline injectée par minute).	82
Figure. IV.7. La distribution d'insuline dans le compartiment 1.	82
Figure. IV.9. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hypoglycémie	83
Figure. IV. 10. Le signal de la commande.	83
Figure. IV. 11. La distribution d'insuline dans le compartiment 1	84
Figure. IV. 12. La glycémie d'un patient virtuel après l'ingestion de 03 repas.	85
Figure. IV. 13. Le signal de la commande.	85
Figure. IV. 14. Distribution de l'insuline dans le compartiment 1.	86
Figure. IV. 15. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hyperglycémie	87
Figure. IV. 16. Le signal de commande	88
Figure. IV. 17. La distribution de l'insuline dans le compartiment 1.	88
Figure. IV. 18. La glycémie d'un patient virtuel après l'ingestion de trois (03) repas.	89
Figure. IV. 19. Le signal de commande	89
Figure. IV. 20. La distribution de l'insuline dans le compartiment 1	90
Figure. IV. 21. Le signal de commande de l'insuline selon la glycémie mesurée	91
Figure. IV. 22. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hypoglycémie (modèle entendu).	94
Figure. IV. 23. Les signaux de commandes	94
Figure. IV. 24. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hypoglycémie (modèle de base).	95
Figure. IV. 25. Le signal de commande (modèle de base)	95
Figure. IV. 26. La glycémie des trois patients.	96
Figure. IV. 27. Les signaux de commande des trois patients	97
Figure. IV. 28. La concentration de glucose avec et sans perturbation	97
Figure. IV. 29. Les signaux de commande.	98
Figure. IV. 30. La concentration de glucose du patient en période d'hypoglycémie	103
Figure. IV. 31. Le signal de commande correspondant à la quantité d'insuline injectée par min.	103
Figure. IV. 32. La concentration de glucose de trois (03) patients différents en période d'hypoglycémie.	103
Figure. IV. 33. Le signal de commande correspondant à chaque patient.	104
Figure. IV. 34. La concentration de glucose du patient virtuel sous différentes commandes	104
Figure. IV. 35. Le signal de commande correspondant à chaque commande	105
Figure. IV. 36. La concentration de glucose du patient virtuel sous différentes commandes.	105
Figure. IV. 37. Le signal de commande correspondant à chaque commande.	106

Liste des Tableaux

Chapitre I

Tableau .I. 1. Les critères du diagnostic[25].	25
Tableau .I. 2. Différents types d'insuline[28].	27
Tableau .I. 3. Les pourcentages de référence de TIR, TAR et TBR des patients diabétiques type 1[47].	31

Chapitre II

Tableau .II. 1. Paramètres et variables du système glucose.	38
Tableau .II. 2. Paramètres et variables du système d'insuline.	39
Tableau .II. 3. Paramètres et variables du sous modèle glucose.	42
Tableau .II. 4. Les Paramètres et les variables du sous modèle de l'insuline.	43
Tableau .II. 5. Les Paramètres et les variables du modèle Bergman.	47

Chapitre IV

Tableau .IV. 1. Paramètres du système et de la commande.	80
Tableau .IV. 2. Paramètres du modèle pour chacun des patients.	96
Tableau .IV. 3. Comparaison entre les commandes.	106

La liste des Acronymes

CGM	Continuous Glucose Monitor
DT1	Type 1 Diabetes.
EGP	Endogenous glucose production
FID	Fédération Internationale du Diabète
FDA	Food and Drug Administration
G6P	Glucose 6 Phosphate
Gb	Glycémie Basale
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
H∞	La commande H infinie
IF	Insulinothérapie fonctionnelle
ISMIC	Integrale Sliding Mode Control
IVGTT	Intravenous Glucose Tolerance Test
MPC	Model Predictive Control
PA	Pancréas artificiel
PD	Proportional Derivative controller
PID	Proportional Integral Derivative controller.
TIR	Time In Range
SMC	Sliding Mode Control
SC	Sous Cutanée

Introduction générale

Contexte

Ce projet de recherche repose sur l'interconnexion de plusieurs disciplines, telles que la médecine, l'automatique et les mathématiques. Les recherches menées dans le cadre de cette thèse de doctorat ont été effectuées au sein du laboratoire de commande des processus de l'École Nationale Polytechnique d'Alger.

Problématique

La régulation physiologique du taux de sucre dans le sang implique deux hormones sécrétées par le pancréas : l'insuline, qui favorise l'absorption du glucose pour réduire la glycémie, et le glucagon, qui stimule la libération du glucose pour augmenter la glycémie. Le diabète est classé comme une maladie chronique non transmissible [1], provoqué par une défaillance de l'un des acteurs de la boucle de contrôle de la glycémie (la concentration du glucose dans le sang). Selon les recensements de la Fédération Internationale de Diabète en 2021, environ 537 millions de personnes dans le monde (entre 20 ans -79 ans) souffrent de diabète, à l'horizon de 2030, près de 643 millions d'individus seront touchés par cette maladie.

Le diabète de type 1 (DT1) nommé insulino-dépendant, est causée par une carence en insuline dans l'organisme suite à la destruction des cellules β du pancréas par le système immunitaire. L'absence de cette hormone 'insuline' entraîne une augmentation de la glycémie à un niveau supérieur de la valeur normale « l'hyperglycémie », qui donne lieu à des complications graves qui évoluent progressivement avec le temps à savoir néphropathie (dommages aux reins), neuropathie (dommages aux nerfs), rétinopathie (dommages aux vaisseaux)

Le traitement de cette maladie repose sur deux méthodes :

- une solution en boucle ouverte appelée l'insulinothérapie fonctionnelle (IF)- injections d'insuline manuellement, qui est méthode proposant aux patients divers outils (le débit basal, le compensatoire, les unités-portions) pour les aider à adapter leurs doses [2]. Cependant cette solution est contraignante pour le patient malade en raison du nombre élevé de piqûres par jour pour mesurer la glycémie, l'ajustement manuel des doses Après quelques années de prise en charge de cette thérapie, les patients malades peuvent se lasser, ce qui peut entraîner un échec thérapeutique.
- une solution en boucle fermée appelée le Pancréas Artificiel (PA), ce dispositif permet de mimer la régulation physiologique de la glycémie [3]. Il est composé d'un capteur de glucose continu (CGM) pour mesurer la glycémie interstitielle, un organe de

Introduction générale

commande afin de calculer la dose d'insuline nécessaire et un actionneur qui est la pompe pour injecter l'insuline dans le corps du patient.

Le risque d'hypoglycémie (faible taux de glucose) demeure une préoccupation majeure dans le traitement par le système de boucle fermée du pancréas artificiel étant donné les conséquences potentiellement graves, incluant le coma ou même le décès. Actuellement, les pompes disponibles sur le marché délivrent uniquement une seule hormone, un appareil efficace permettant à la fois d'administrer l'insuline et le glucagon qui n'est pas encore disponible, tandis que la mise au point d'un pancréas artificiel avec deux contrôleurs est toujours en cours de recherche clinique. De plus, plusieurs complications entraînées suite à un mauvais suivi du traitement voir, à des doses d'insuline non adaptées (en sachant que toute dose injectée n'est pas récupérable), à la difficulté d'estimer la quantité de glucose incluse dans les repas, à la complexité de quantifier l'effet de certains phénomènes et hormones dans l'organisme comme le stress et à l'absence des systèmes de compensation automatique de l'hypoglycémie.

Le système en boucle fermée par le pancréas artificiel présente plusieurs limitations à résoudre dans le domaine du génie biomédical à savoir :

- les erreurs liées aux mesures de la glycémie par le CGM suite aux bruits,
- des mesures de la glycémie imprécises voir, la variation du taux de sucre entre le liquide interstitiel et le plasma,
- les retards liés à l'absorption de l'insuline injectée sous-cutanée par la pompe,
- les erreurs de modélisation et l'incertitude,
- la complexité du système insuline-glucose inclut des non-linéarités et des dynamiques temporelles variables propres à chaque patient.

La recherche de solutions à ces contraintes a donné lieu au développement de plusieurs approches :

La première consiste à développer des modèles plus précis du métabolisme glucidique. Le premier modèle a été introduit en 1961[4]. Depuis lors, une multitude de modèles ont été développés et sont désormais disponibles dans la littérature [5], [6], [7], [8], [9]. Ils diffèrent par le nombre de paramètres et la grandeur de complexité, chacun présentant ses avantages et ses inconvénients. Le défaut principal réside dans des points d'équilibre dont les caractéristiques de stabilité sont en contradiction avec les observations cliniques [10], certains modèles ont un domaine de validité restreint (30 minutes à 5 heures) tandis que l'insuline administrée a une durée d'action qui peut dépasser les 7 heures [11].

Introduction générale

La deuxième concerne le développement des algorithmes de contrôle plus évolués , plusieurs stratégies de contrôle ont été envisagées et conçues pour la boucle fermée de régulation de la glycémie afin de maintenir le niveau de glucose dans la plage de sécurité d'environ 70 mg/dl à 126 mg/dl : la commande prédictive[5], [12] , la commande par mode glissant[13], [14], [15], la commande H_{∞} [16], [17] . L'élaboration d'une loi de commande d'un pancréas artificiel demeure une gageure, des exigences strictes doivent être satisfaites par ce système, à savoir :

- La prévention de l'hypoglycémie est impérative à tout moment,
- La commande est positive,

Les apports significatifs de cette thèse sont:

- concevoir un modèle étendu représentant le métabolisme glucidique, en intégrant la dynamique de l'hormone de contre régulation (le glucagon) qui permet de compenser la chute du taux de glucose dans l'organisme et d'éviter les périodes d'hypoglycémie. Une propriété importante de ce modèle est que les caractéristiques de stabilité des points d'équilibre sont en cohérence avec les observations cliniques ceci facilite le calcul des outils de l'insulinothérapie fonctionnelle ;
- synthèse d'une commande robuste non linéaire à double actions qui permet une compensation efficace des taux faibles de glucose et d'éviter les pics d'hypoglycémie ainsi que d'éliminer la contrainte de positivité de la commande. En demeurant simples et étroitement liées à la pratique clinique, ces méthodes restent aisément compréhensibles pour les médecins et les patients.

Cette thèse est articulée autour de quatre chapitres, détaillés comme suit :

Le chapitre 1 présente le concept d'homéostasie glucidique. Nous introduisons les différents intervenants qui garantissent le maintien de ce processus « hormones et organes », par la suite nous présentons une pathologie spécifique à l'homéostasie glucidique, qui est le diabète type 1. Les causes, le diagnostic et les différents types de traitement aujourd'hui disponibles y seront décrits.

Le chapitre 2 donne un aperçu sur les modèles mathématiques du métabolisme glucidique. Nous détaillons ,en premier lieu, les modèles compartimentaux qui sont une forme générale de modèle souvent utilisée en biologie, en deuxième lieu, les modèles détaillés du métabolisme glucidique existant dans la littérature et en troisième lieu, Les modèles de forme plus réduite de ce système.

Introduction générale

Le chapitre 3 présente la partie modélisation. Nous introduisons le modèle proposé par Ben-Abbes puis le modèle étendu du métabolisme glucidique, exprimé sous forme d'équations d'états. Nous expliciterons le choix de la relation mathématique représentant l'action du glucagon sur la glycémie, ainsi que la distribution du glucagon dans les deux compartiments distincts, à savoir dans les tissus sous-cutané et dans le plasma. Par la suite, nous démontrons que les points d'équilibre du modèle sont en cohérence avec les observations cliniques. Nous examinerons également les propriétés mathématiques du système, telles que l'existence, l'unicité des solutions, la positivité, la commandabilité et l'observabilité du modèle. Enfin, nous procéderons à la simulation du modèle en boucle ouverte sous différentes conditions.

Le chapitre 4 est consacré à l'élaboration de lois de commande. En premier lieu, nous appliquons une commande robuste non linéaire par la méthode mode glissant à une seule action et pour éliminer le problème de chattering, nous proposons une méthode d'ordre supérieur qui se nomme Super Twisting. En deuxième lieu, nous élaborons une méthode par intégrale mode glissant à double action pour pouvoir assurer la positivité de la commande ainsi que prévenir les périodes d'hypoglycémie et en troisième lieu, nous appliquons la commande de Backstepping.

Enfin, cette thèse se termine par une conclusion générale, synthétisant ses principaux résultats et offrant des pistes pour de futures recherches.

Chapitre I. La glycémie: Equilibre Homéostatique et Pathologie

I.1 Introduction

Le diabète est une maladie qui se manifeste par l'accroissement du taux de sucre dans l'organisme par rapport à sa valeur normale, du fait que le corps ne parvient pas à libérer convenablement d'insuline ou à l'activer lors de son utilisation. L'hormone d'insuline est sécrétée par le pancréas et elle sert à réguler la glycémie. L'insuline est utilisée par les cellules de l'organisme pour stocker le glucose ou le carboniser sous forme d'énergie. Plusieurs complications sont liées au diabète, à savoir : les maladies cardiovasculaires, une néphropathie, une neuropathie....

Le nombre d'individus touchés par le diabète était 537 millions d'individus en 2021, ce nombre sera accru à 783 millions à l'horizon de 2045 d'après la FID (Fédération Internationale du Diabète) [18]. Le diabète est devenu l'une des maladies critiques dans le monde. En conséquence, un intérêt particulier lui est consacré dans ce travail de recherche.

La première partie de ce chapitre présente le concept d'homéostasie glucidique ainsi que les différents intervenants qui garantissent le maintien de ce processus « hormones et organes ». La deuxième section introduit une pathologie spécifique à l'homéostasie glucidique, qui est le diabète type 1. Les causes, le diagnostic et les différents types de traitement aujourd'hui disponibles y sont décrits. Enfin, une discussion générale sur cette maladie est présentée en conclusion.

I.2 Introduction à l'homéostasie glucidique

Plusieurs grandeurs physiologiques de l'organisme (température du corps pression artérielle, glycémie etc) sont maintenues dans des plages de valeurs acceptables. Cet équilibre repose sur un ensemble de processus qu'on appelle : l'homéostasie.

Claude Bernard était le premier qui a décrit le concept d'homéostasie et en 1932, Cannon Walter Bradford ,le physiologiste américain a défini ce terme comme suit [19] :

« Les conditions constantes dans lesquelles est maintenu l'organisme peuvent être qualifiées d'équilibre. Ce mot est parvenu cependant, lorsqu'il est appliqué à de relativement simples états physico-chimique, dans les systèmes fermés, où que les forces connues sont équilibrées, à avoir une signification pratiquement exacte. Les processus physiologiques coordonnés qui maintiennent la plupart des états d'équilibre de l'organisme sont si complexes et si particuliers aux êtres vivants - impliquant, comme ils le font, le cerveau, les nerfs, le cœur, les poumons, les reins et la rate, tous travaillant ensemble - que j'ai suggéré une désignation particulière pour ces états : homéostasie. Ce mot n'implique pas quelque-chose de fixe et d'immobile, une stagnation. Il implique une condition - une condition qui peut varier, mais qui reste relativement constante »[19].

L'homéostasie glucidique peut être définie comme étant la régulation de la glycémie dans l'organisme dans une plage des valeurs normales [0.7 g/l, 1.26 g/l] (Figure (I.1) et maintenir cette dernière nonobstant les changements physiologiques du milieu intérieur du corps humain (activité physique, stress , présence ou absence des repas ...).

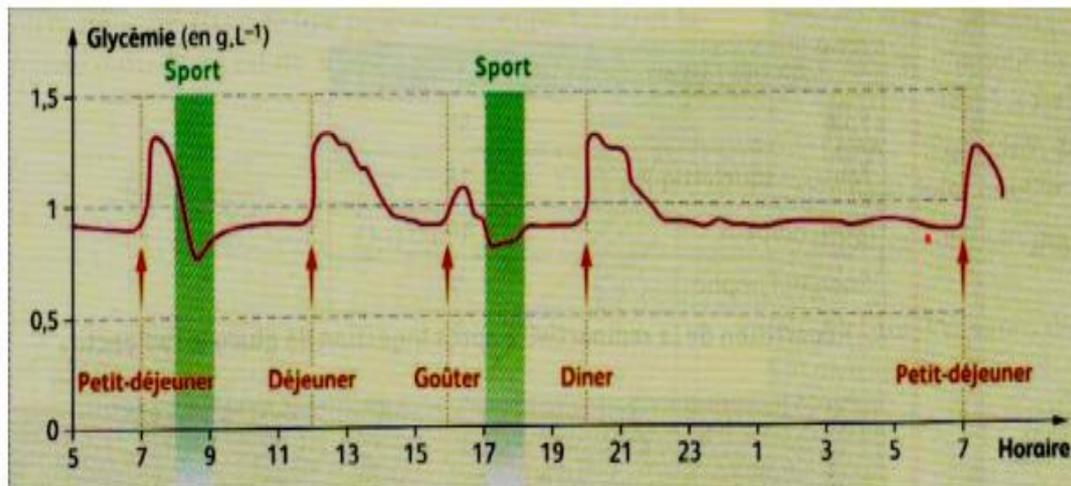


Figure .I. 1. Evolution journalière de la glycémie chez une personne saine[20].

I.2.1 Les hormones liées à l'homéostasie glucidique

La régulation du taux de glucose entraîne essentiellement la production de deux hormones, à savoir l'insuline et le glucagon sécrétés par les îlots de Langerhans du pancréas. Lorsque la glycémie augmente à un niveau supérieur à la valeur normale (après ingestion des repas), l'insuline est produite par les cellules β du pancréas, ce qui permet de :

- de polymériser le glucose sous forme de glycogène dans les muscles ou le foie,
- synthétiser les graisses à partir de glucose dans les tissus adipeux,
- stimuler l'activation des enzymes des voies métaboliques de stockage, captage et utilisation de glucose,
- désactiver les enzymes des voies métaboliques de production de glucose,

A contrario lorsque la glycémie baisse à un niveau inférieur à la valeur normale (après une activité physique, la période de jeûne, absence d'ingestion des repas), les cellules α du pancréas produisent du glucagon qui permet de :

- délivrer le glucose emmagasiné dans le foie ou les muscles à partir de glycogène par la transformation biochimique « glycogénolyse ».
- produire des corps cétoniques à partir des graisses qui sont utilisés comme alternatif d'énergie par les tissus adipeux.
- favoriser la transformation en néoglucogénèse, produire du glucose à partir des composés non glucidiques comme les acides aminés.

Les réactions antagonistes des deux hormones insuline et glucagon assurent le maintien du processus d'homéostasie glucidique chez une personne saine. D'autre part, il existe d'autres hormones qui ont un effet sur la régulation de la glycémie dans le corps comme : l'hormone de stress 'cortisol' qui inhibe la libération d'insuline ce qui entraîne l'élévation de la glycémie dans le corps, de même que les hormones de croissance et l'adrénaline.

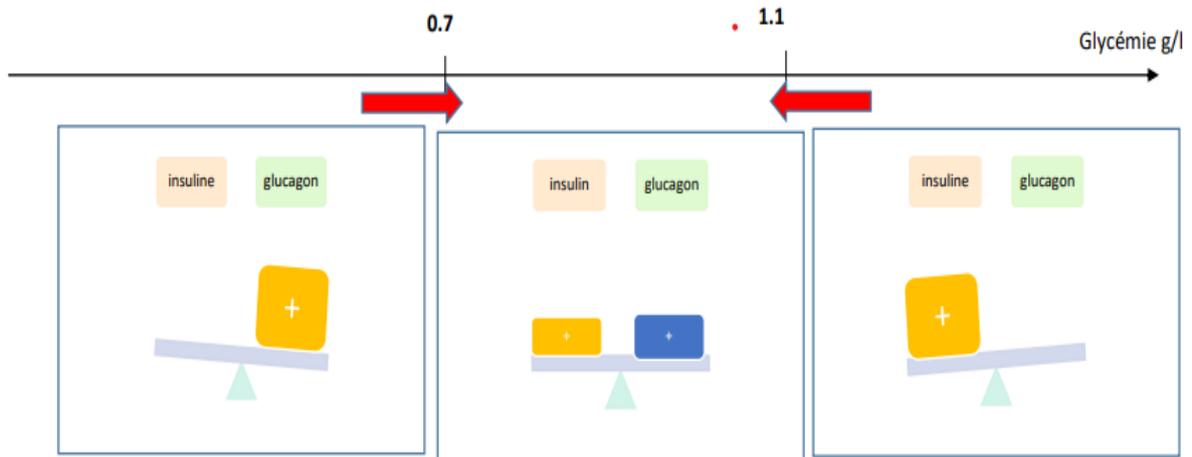


Figure .I. 2.Schéma simplifié représentant les quantités sécrétées d'insuline et de glucagon eu égard à la glycémie.

I.2.2 Les mécanismes de régulation du taux de glucose

Le mécanisme de régulation du sucre dans le corps en différentes périodes est présenté comme suit:

- **Période post-prandiale** : La période subséquente à l'ingestion d'un repas et s'étale sur une durée d'environ 4h. L'organisme produit du glucose à partir des glucides absorbés et la glycémie pour cette période peut atteindre la limite de l'intervalle des valeurs normales qui est de 1.4 g/l. Le pancréas sécrète de l'insuline qui permet de diminuer le taux de la production hépatique de glucose et de stocker les glucides absorbés sous forme de glycogène dans le foie.
- **Période post-absorptive** : La période subséquente à la fin d'ingestion des glucides et s'étale sur une durée d'environ 6 h, cet épisode est marqué par l'absence d'apport externe de glucose, l'organisme produit son énergie par les réserves internes, soit par la glycogénolyse¹ ou la néoglucogenèse.²
- **Période de jeûne** : Cette période apparaît 10h après l'ingestion d'un repas. Les réserves hépatiques en glycogène sont épuisées, la synthèse de glucose provient de la néoglucogenèse. La glycémie est maintenue toujours entre 0.7 g/l à 1.26 g/l chez une personne saine.

I.2.3 L'attribution des organes de l'organisme dans le processus de l'homéostasie glucidique

L'équilibre rigoureux du taux de sucre provient des interactions complexes entre les organes utilisateurs de glucose, des organes producteurs de glucose et les hormones qui garantissent la régulation[21].

¹ Produire de sucre simple à partir de glycogène

² Produire de sucre simple à partir de substances non glucidiques

I.2.3.1 Organes producteurs de glucose

En période absorbative, la production endogène de glucose assure la stabilité de la concentration plasmatique du sucre. Cette dernière reste maintenue dans la plage normale des valeurs ce qui reflète l'équilibre entre le débit d'utilisation de glucose et sa consommation par les organes (Figure I.3). Les deux manières de synthétiser du glucose sont :

- ✓ **La glycogénolyse** : le Glucose-1-phosphate est libéré de la dégradation du glycogène par l'enzyme glycogène phosphorylase puis transformé en glucose-6-phosphate. Il sera hydrolysé en glucose via l'enzyme glucose-6-phosphatase. Les enzymes sont activées par les hormones à savoir le glucagon et l'adrénaline[22].
- ✓ **La néoglucogenèse** : Ce mécanisme permet de synthétiser du glucose à partir des substances non glucides notamment le glycérol et les acides aminés. Le principal enzyme pour la néoglucogenèse est la phosphoenolpyruvate carboxykinase PEPCCK [22].

Les trois organes producteurs de glucose sont le foie, les intestins et les reins. Leurs fonctions sont décrites ci-dessous :

Le foie : Le principal organe producteur de glucose est le foie (environ de 75 %).En période post prandiale , le foie stocke les glucides absorbés sous forme de glycogène. En période de jeûne et post absorbative, le foie libère le glucose par la néoglucogenèse et la glycogénolyse et cela en fonction des besoins et des apports nécessaires par le corps humain pour maintenir la concentration plasmatique de glucose.

Les reins : Les reins ne possèdent pas de réserves en glycogène mais produisent le glucose à faible quantité comparé à celle produite par le foie (environ 25%) par la néoglucogenèse en période post-absorbative. De plus, les reins contribuent dans la régulation de la glycémie, débarrassant l'excès de glucose dans les urines lorsque le taux de sucre est élevé.

L'intestin : Récemment, il a été confirmé que l'intestin est capable de produire du glucose par la néoglucogenèse[22], il dispose des enzymes de la néoglucogenèse et de la G-6-P qui lui permet d'effectuer cette transformation mais sous certaines conditions(longue durée de jeûne).

I.2.3.2 Organes utilisateurs de glucose

Le cerveau : En période post-absorbative ,plus de la moitié du glucose synthétisé par le foie est utilisé par le cerveau. Un dysfonctionnement neuronal peut être une conséquence d'un déséquilibre important de la glycémie

Le tissu adipeux et les muscles : les muscles et le tissu adipeux provisionnent leur besoin en glucose sous la forme de glycogène lors de l'absorption des glucides, à l'inverse du foie qui restitue le glucose au reste des organes. En période post-absorbative, les muscles consomment 15% du glucose hydrolysé par le foie et le tissu adipeux utilise 5 %. De plus, les lipides peuvent être utilisés comme une couverture énergétique des tissus adipeux et des muscles contrairement au cerveau.

Les reins : les 10% du glucose fourni par le foie en période post absorptive sont utilisés par les reins. Il en est de même pour que les muscles, qui consomment les lipides comme source d'énergie.

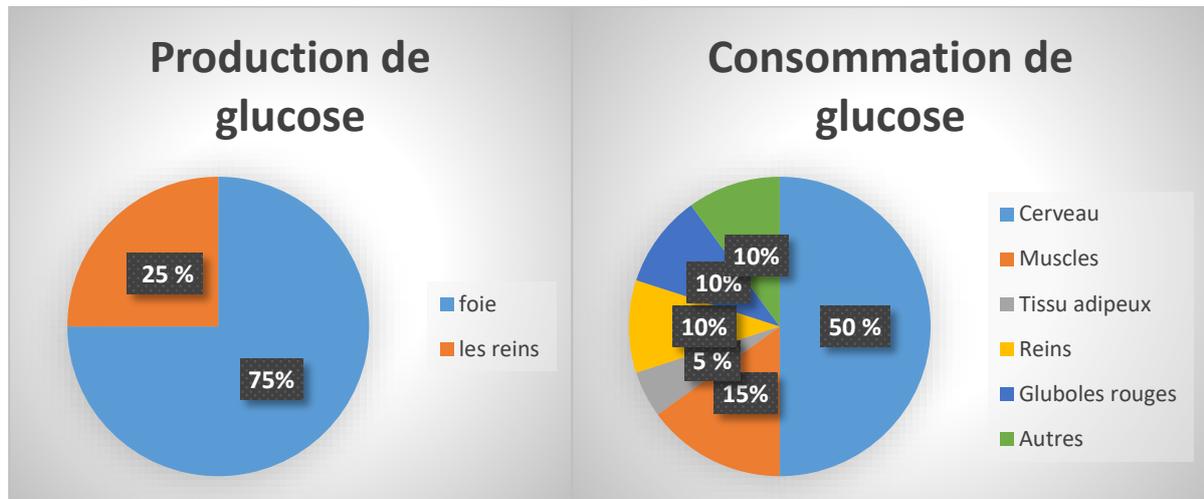


Figure I. 3. Répartition de la consommation et de la production de glucose.

I.2.3.3 Le pancréas

Le pancréas est un organe qui sécrète deux hormones à savoir l'insuline et le glucagon, produites respectivement par les cellules β et les cellules α des îlots de Langerhans. Le transfert des deux hormones se fait par les veines pancréatiques localisées au niveau de la veine porte. Environ 50% d'insuline est carbonisée par le foie.

Les besoins physiologiques journaliers d'insuline sont évalués à 0,7 UI/kg/j chez une personne saine (dont l'insuline basale³ est estimée à 50 % de la valeur totale). A jeun, l'insulinémie normale est située entre 3 et 15 μ U/ml [23].

Physiologiquement, la production de l'insuline est pulsatile, créant des oscillations rapides (toutes les 5-15 min) ou lentes (toutes les 2 heures) dépendantes de l'horloge biologique des cellules β du pancréas [23].

La courbe de sécrétion d'insuline est non linéaire voir la figure (I. 4) chez une personne saine. Après un repas, l'insulinosécrétion passe par deux phases :

Phase 1 : Les granules de sécrétion libèrent de l'insuline déjà stockée après une minute d'ingestion des glucides. La quantité de l'insuline sécrétée dépend de la concentration de glucose actuelle et de la quantité des glucides ingérés. Cette phase (pic 1) a un rôle primordial, elle permet d'arrêter la production hépatique de glucose [23].

Phase 2 : L'insuline sécrétée durant cette phase est celle déjà existante ainsi que nouvellement synthétisée. Cette période commence moins de 2 min après l'ingestion, mais elle n'est mise en évidence qu'au bout de 10 minutes et se poursuit environ 60 min [23].

³ Insuline sécrétée dans les 24h en dehors des repas

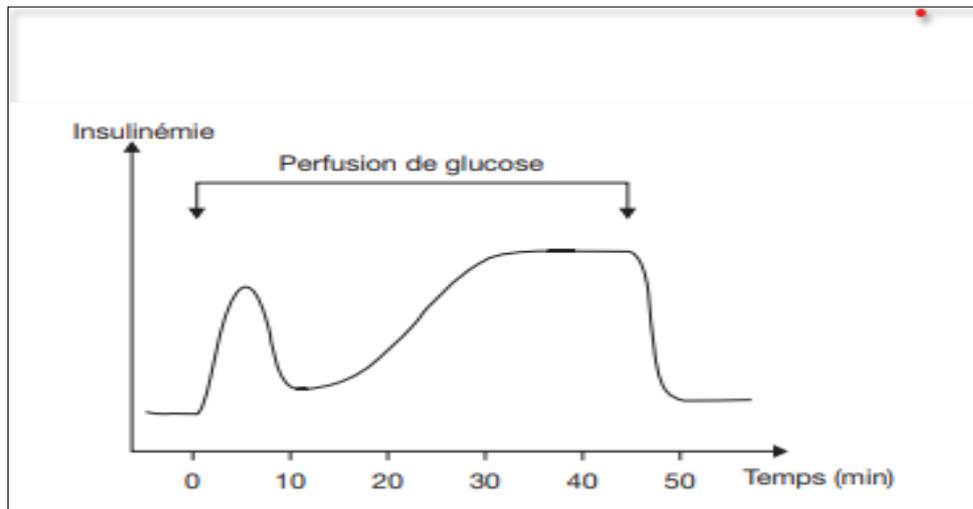


Figure .I. 4. Insulinosécrétion chez une personne saine[23].

I.3 Etats pathologiques de l'homéostasie glucidique

I.3.1 Hyperglycémie

L'homéostasie glucidique déséquilibrée se manifeste par un taux de sucre élevé qui dépasse 1.26 g/l à jeun et au fil du temps, engendre des complications graves pour de nombreux systèmes de l'organisme, notamment les vaisseaux sanguins et les nerfs [1].

I.3.2 Hypoglycémie

Cet état de pathologie est caractérisé par une concentration de glucose inférieure à 0.6 g/l. Ce qui peut se produire après une activité physique intensive, une faible quantité de glucides dans les repas, le jeûne de longue durée et d'autres, et lorsque la quantité de glucose est insuffisante, l'organe le plus touché de cette situation c'est le cerveau. À très court terme, l'hypoglycémie provoque des complications. Les premières manifestations sont : étourdissements, palpitations cardiaques, fourmillements dans les doigts. Si cette situation n'est pas maîtrisée, une hypoglycémie sévère se manifeste avec des complications potentielles, notamment le coma ou la mort [13].

I.3.3 Diabète

Selon les recensements de la fédération internationale de diabètes en 2021, environ 537 millions de personnes dans le monde (entre 20 ans -79 ans) souffrent de diabète, à l'horizon de 2030, près de 643 millions d'individus seront touchés par cette maladie.

Le diabète est classé comme une maladie non transmissible [1], provoqué par une défaillance de l'un des acteurs de la boucle de contrôle de la glycémie. Les types de cette maladie sont décrits dans les sous-paragraphes suivants.

- **Diabète type 1** : Le diabète type 1 est une maladie chronique, causé par la carence d'insuline dans l'organisme suite à la destruction des cellules β du pancréas par le système immunitaire. La polymérisation du glucose sous forme de glycogène ne peut être accomplie dans le foie. De plus, le glucose ne peut pas être capté par les organes insulino-dépendant comme le tissu adipeux et les muscles, ce qui crée une augmentation de la concentration de sucre dans le plasma 'hyperglycémie'.

Ce type du diabète est dénommé insulino-dépendant. Les statistiques de l'année 2017, estiment qu'environ 9 millions de personnes sont touchés par le diabète type 1, près de 1,52 million d'adultes âgés de moins de 20 ans [1].

Diabète type 2 : Le Diabète type 2 est appelé non insulino-dépendant ou diabète sucré. Le corps humain ne peut pas exploiter efficacement l'insuline pour réguler la glycémie, donc il y a une résistance à l'insuline ou le taux de production d'insuline est diminué. Cette maladie touche beaucoup plus les individus âgés (plus de 40 ans). Les causes révélatrices de diabète type 2 sont : le mode de vie et l'hygiène alimentaire, le surpoids, l'insuffisance d'activité physique, la génétique de la personne, la sédentarité et d'autres. Cette maladie apparaît insidieusement et progressivement au fil des années, elle est découverte soit par une complication ou une prise de sang.

La concentration élevée du sucre dans le corps entraîne des atteintes d'ordre :

- Macro vasculaire : Hyperglycémie qui touche les artères principales, causant l'artérite (les artères des jambes sont caractérisées par une mauvaise circulation), les accidents vasculaires cérébraux....et autres.
- Micro vasculaire : Hyperglycémie qui endommage les petits vaisseaux sanguins notamment ceux de la rétine et du cristallin des yeux, ce qui provoque des lésions des nerfs.....et autres.

- **Diabète gestionnaire** : On parle de ce type de diabète lorsque la glycémie est élevée chez la femme enceinte qui n'avait pas de diabète avant la période de grossesse. Les causes principales de ce type sont :

- La production des hormones utiles pour la grossesse par le placenta qui nuisent au fonctionnement et à l'activation d'insuline.
- L'insuffisance d'insuline pour compenser l'effet d'accumulation de sucre dans le sang.

Le diabète gestionnaire disparaît après l'accouchement mais la femme reste prédisposée à avoir dans le futur le diabète de type 2.

Dans le cadre de cette recherche, nous étudions le diabète type 1, en présentant le détail de cette maladie dans les sous-paragraphes suivants :

I.3.3.1 Les causes du diabète type 1

La cause de cette maladie n'est pas comprise, plusieurs prédispositions sont suspectées d'être classées comme des facteurs de diabète type 1 citant : prédisposition génétique, infections virales, facteurs environnementaux et certains aliments[24].

I.3.3.2 Les symptômes du diabète type 1

Cette maladie auparavant s'appelait la maladie de l'enfant, de l'adulte jeune et de l'adolescent car ce sont les catégories d'âge les plus touchées.

Les manifestations du corps humain chez un individu du diabète type 1 comprennent :

- perte de poids massive, involontaire et rapide ;
- des troubles visuels ;
- la fatigue ;
- le besoin d'uriner ;
- une soif excessive.

I.3.3.3 Diagnostic

Le tableau ci-dessous explique les critères admettant de diagnostiquer le diabète selon le rapport de la 8^{me} édition de la FID (Fédération Internationale du Diabète) :

Tableau .I. 1. Les critères du diagnostic[25].

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

À la découverte d'un diabète de type 1, en général, un bilan métabolique donne les résultats suivants :

- la glycémie du patient est très supérieure à 3 g/L, ce qui nécessite une hospitalisation.
- la quantité de glucose dans les urines est importante.

- présence des corps cétoniques dans le sang ainsi que dans les urines, simplement détectables.

Un bilan immunologique est nécessaire pour chercher des anticorps anti-ilots dans le sang, ce qui confirme la réaction d'auto-immunité anti-pancréatique.

I.3.3.4 Traitement du diabète type 1

L'administration de l'insuline, nommée insulinothérapie, associée à une alimentation saine, équilibrée et à une activité physique régulière sont les moyens du traitement de ce type de diabète afin de remplacer la carence en insuline et d'éviter les pics d'hyperglycémie. L'objectif du traitement de cette maladie est que l'administration exogène d'insuline adapte la sécrétion endocrine du pancréas, ce qui conduit à obtenir une concentration normale de glucose, « normoglycémie » (période post prandiale inférieure à 1,4 g/l, période post absorptive proche de 1 g/l). La stabilité glycémique est confirmée par la mesure d'hémoglobine glyquée, appelée HbA1c (la mesure du taux moyen de glucose au cours de 2 à 3 derniers mois). Cette dernière est recommandée d'être inférieure ou égale à 7% (correspond à la valeur moyenne de la glycémie de 1,5 g/l) pour avoir un équilibre glycémique chez un diabétique [26]. L'inconvénient de cette mesure, réside dans le fait qu'elle ne fournit pas l'information sur la variabilité glycémique et la répartition des épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie [27].

I.3.3.5 Les voies d'administration de l'insuline

Une personne touchée par le diabète type 1 est dépendante d'injections d'insuline, des doses d'insuline introduites au corps sont nécessaires pour réguler la concentration de glucose.

On cite les voies d'administration de l'insuline existantes:

- sous-cutanée.
- intraveineuse.
- intra péritonéale

I.3.3.6 La sécrétion physiologique de l'insuline

Au cours de la journée, l'insulinosécrétion est permanente, avec des phases transitoires entre l'insuline bolus et l'insuline basale, voir la figure I.5.

- **Insuline basale** : correspond à la sécrétion physiologique d'insuline qui couvre les besoins du corps en période post absorptive. Cette quantité est quasi constante.
- **Insuline bolus** : correspond à la sécrétion physiologique d'insuline qui couvre les besoins du corps en période post prandiale (après les repas). Cette quantité présente se forme des pics adaptés aux glucides ingérés.

I.3.3.7 Type d'insuline

Plusieurs types d'insulines sont utilisés dans la thérapie d'injection, soit en fonction de leur rapidité ou de leur durée d'action, fabriquées par trois laboratoires pharmaceutiques (Novo Nordisk, Lilly et Sanofi). L'insuline rapide est caractérisée par une durée d'action brève, ce qui

garantit les besoins du corps en insuline au cours de la période post prandiale. L'insuline lente est caractérisée par une durée d'action prolongée qui garantit les besoins du corps en insuline au cours de la période absorptive.

Le tableau ci-dessous résume l'action des insulines utilisées par les patients.

Tableau .I. 2. Différents types d'insuline[28].

	Début d'action	Pic	Durée d'action*
INSULINES PRANDIALES			
Insulines ordinaires humaines	30-60'	2-4 h	5-8 h
- Actrapid®			
- Regular®			
- Insuman Rapid®			
Analogues rapides	< 15'	1-2h	3-5 h
- Humalog® (lispro)			
- NovoRapid® (aspart)			
- Apidra® (glulisine)			
Analogues ultrarapides	< 5-10'	≤1.5 h	3-5 h
- Fiasp® (fast aspart)			
- Lyumjev® (fast lispro)			
INSULINES BASALES			
Insulines humaines à durée d'action intermédiaire	1-2 h	4-8 h	8-16 h
- Insulatard® (NPH)			
- Humuline® NPH			
- Insuman basal® (NPH)			
Analogues (1^e génération) à longue durée d'action	1-2 h	plat (max.5h)*	20-24h
- Lantus® (glargine)			
- Abasaglar® (glargine)			
- Levemir® (detemir)			
Analogues (2^e génération) à très longue durée d'action	1-2 h	plat (max.5h)*	> 24h
- Toujeo® (glargine 300)			
- Tresiba® (degludec)			

I.3.3.8 Schéma thérapeutique de traitement

Les différentes formes d'insuline peuvent être associées dans un schéma thérapeutique d'un traitement de diabète de type 1. Le choix se fait en fonction des particularités des patients (âge, activité...) et du mode de vie de chaque individu.

Le schéma thérapeutique est-ce-lui le basal-bolus qui mime la sécrétion physiologique normale d'insuline, voir la figure (I. 5). Pour réduire l'hyperglycémie des patients, des diffusions rapides de l'insuline sont administrées sous forme de bolus dont la dose doit être adaptée à la mesure de la glycémie avant le repas et aux apports alimentaires. Des diffusions lentes sont utilisées comme insuline basale.

Les doses d'insuline sont ajustées lors d'un séjour à l'hôpital, un ensemble d'outils (le débit basal, les unités portions (bolus), compensatoires...) sont consignés et évalués par des observations cliniques. Le patient peut rejoindre son domicile à l'aide d'un protocole d'administration d'insuline[2].

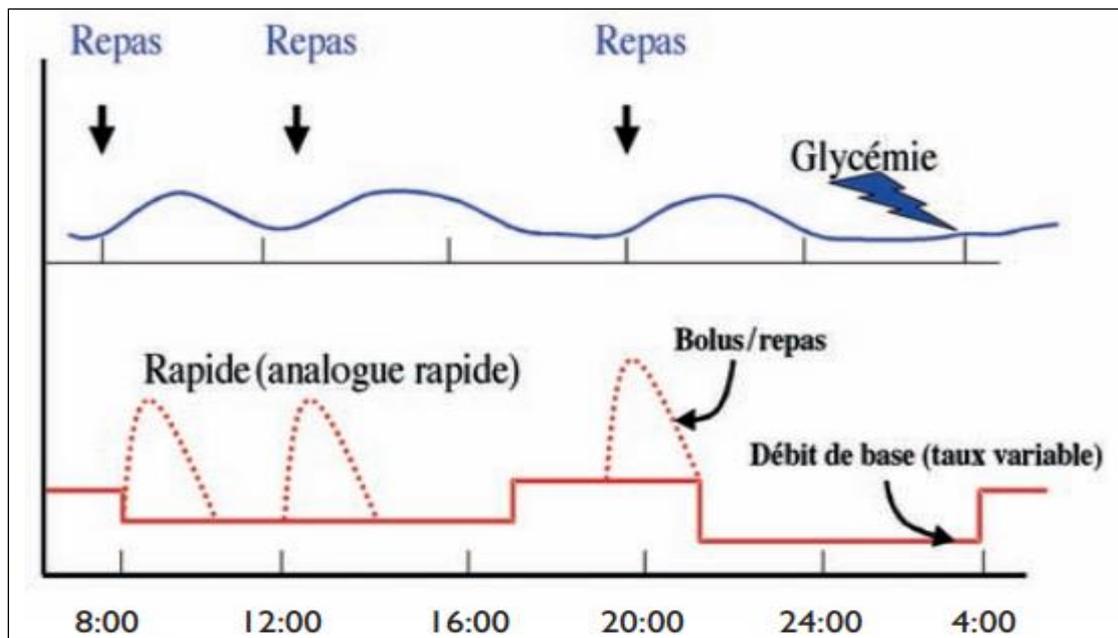


Figure .I. 5. Durée d'action et concentrations sériques d'insulines[29].

I.3.3.9 Mode d'administration de l'insuline

L'insuline ne peut pas être prise par la bouche, étant donné que cette molécule est détruite lors de la digestion par les enzymes sécrétées, donc il faut l'administrer à travers la peau. L'insuline peut se préserver sous forme de cartouches, de flacons ou de seringues. Il existe plusieurs moyens utilisés par les patients malades. Le détail de chaque dispositif est décrit dans les sous-paragraphes qui suivent :

I.3.3.9.1 Stylos à insuline

Le stylo à insuline est un dispositif qui permet d'injecter l'insuline discrètement sous la peau. Il en existe de nombreux modèles soit sous forme de stylo pré-rempli jetable ou de stylo rechargeable doté d'une cartouche (figure. I. 6).



Figure .I. 6. Stylo à insuline.

I.3.3.9.2 Pompe à insuline

Ce dispositif a été introduit en 1979 en Grande-Bretagne. La pompe à insuline permet la perfusion sous cutanée d'insuline en continue. La pompe est subdivisée en 3 éléments à savoir : le réservoir d'insuline, le système de propulsion et le cathéter sous-cutané relié à la pompe par une tubulure de longueur variable [30] changeable tous les deux (02) à trois (03) jours. Le fonctionnement principal repose sur la délivrance d'insuline à débit variable, couvrant le besoin basal (diffusion en permanence de petites quantités d'insuline, afin d'assurer le taux de sucre constant sur les 24 h) et le besoin prandial (l'administration des bolus d'insuline sur commande de son utilisateur). La pompe utilise uniquement de l'insuline à action rapide (Analogue rapide, insuline humaine ordinaire).

La pompe à insuline a plus d'avantages pour les malades de diabète type 1 par rapport à l'injection multiple par stylo, elle contribue à une HbA1c plus faible [31], [32], [33]. Elle permet également de diminuer les variations glycémiques [34] et d'assurer une meilleure qualité de sommeil [35]. La pompe contribue ainsi à l'amélioration de la qualité de vie [36].

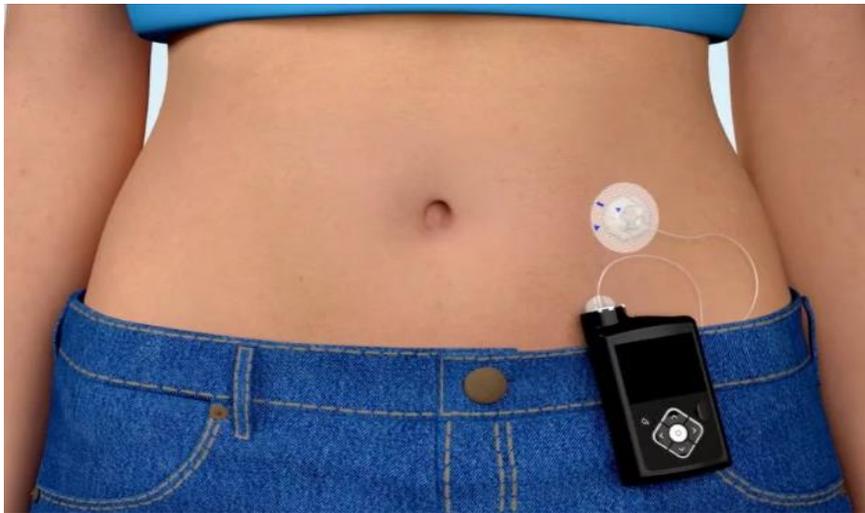


Figure .I. 7. Pompe à insuline [37].

I.3.3.9.3 Pancréas artificiel (PA)

Cet appareil permet de mesurer en temps réel la glycémie du patient et d'injecter l'insuline en continu. L'insulinothérapie se fait en boucle fermée voir la figure (I.9) et le contrôle de la glycémie du patient se fait d'une façon quasi-autonome.

Le pancréas artificiel se compose de 03 éléments principaux :

- **Capteur CGM** : Le capteur de glucose (CGM *Continuous Glucose Monitoring*) fournit les mesures de la glycémie interstitielle sous cutanée à des intervalles de temps réguliers aux moyens d'une réaction enzymatique utilisant le glucose oxydase. La majorité des capteurs sont changeables tous les cinq (05) à sept (07) jours.

La glycémie interstitielle présente un retard par rapport à la glycémie sanguine et varie selon la physiologie du patient et la technologie employée [38], [39]. Le besoin en étalonnage est nécessaire dans ce cas.

- **Actionneurs :** La pompe à insuline est l'actionneur dans la boucle fermée du pancréas artificiel, elle permet d'injecter de l'insuline afin de maintenir la consigne donnée. Actuellement, des recherches sont en cours sur une pompe qui distribue à la fois de l'insuline et du glucagon. En effet, avec cet alternatif, l'algorithme de contrôle peut agir de manière hypoglycémiant (perfusion d'insuline) et de manière hyperglycémiant (injection de glucagon), tout en assurant une meilleure performance comparée à la thérapie de base « injection uniquement d'insuline »[40]. Plusieurs études [41], [42], [43], [44] ont confirmé que le pancréas artificiel à double fonction pourrait assurer une bonne régulation de la glycémie et réduire les épisodes d'hypoglycémies comparé à l'insulinothérapie habituelle.

En revanche, l'hormone du glucagon présente une formule moins stable à température ambiante ce qui implique le changement au quotidien de la cartouche de glucagon et l'encombrement de la pompe à insuline. Malgré cette insuffisance, la faisabilité d'utiliser le glucagon en PA est confirmée [45], sous condition que cette hormone présente une forme suffisamment stable [46].

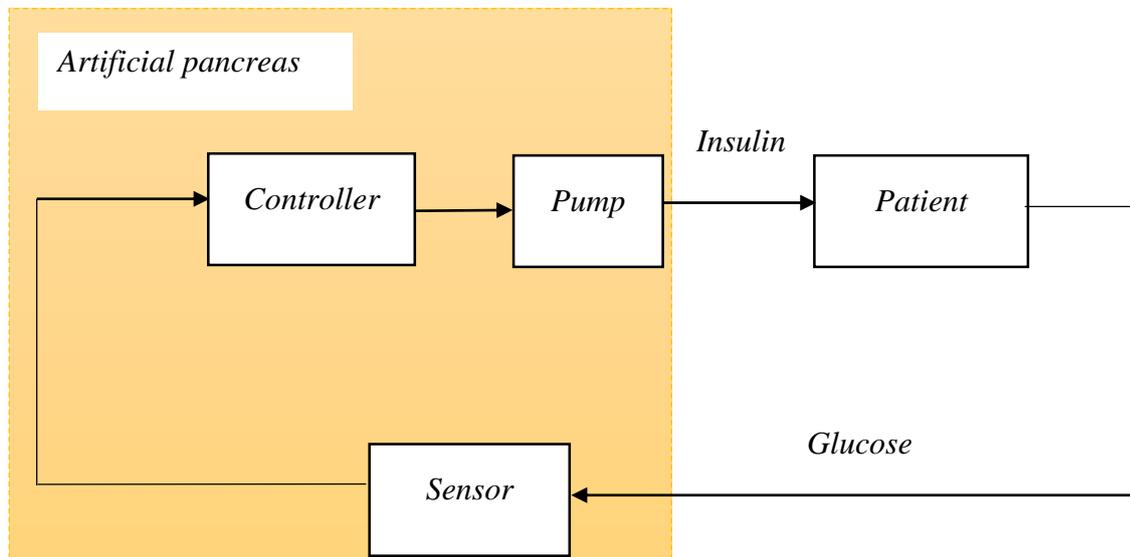


Figure .I. 8.Schéma bloc d'un pancréas artificiel [15].

- **Contrôleur :**

Le programme de contrôle calcule la quantité basale d'insuline injectée en continu en fonction des données disponibles (la lecture du taux de glycémie par le capteur CGM). Les bolus d'insuline sont déclenchés par le patient selon le besoin (à l'annonce d'un repas, d'activité physique).

La principale finalité de l'algorithme de commande est de maintenir le taux de glucose dans la plage de référence appelée normoglycémie, comprise entre 0.7 g/l et 1.40 g/l et de prévenir les épisodes d'hypoglycémies et d'hyperglycémies du patient.

Dans les études cliniques des systèmes biologiques, le cas de diabète type 1, il y a plusieurs critères qui sont développés pour évaluer les performances de la boucle fermée du pancréas artificiel en dehors des critères classiques de l'automatique (précision, rapidité ...etc). Ces

critères sont universels, utilisés par les patients et les cliniciens. Le détail de ces indicateurs est présenté ci-après.

Le TIR (Time In Range) est établi comme un critère important [47], utilisé pour évaluer le contrôle glycémique[48] .Il indique la durée en pourcentage pendant laquelle la glycémie reste dans la plage normale des valeurs. Illustré par un cas, un TIR de 90 % signifie que la glycémie de la personne se situe entre 0.7 et 1.8 g/l durant 90 % de la journée.

Au même titre que TIR, il y a le TBR⁴ et le TAR⁵ dont les pourcentages de référence sont présentés dans le tableau (I.3) .

Tableau .I. 3. Les pourcentages de référence de TIR, TAR et TBR des patients diabétiques type 1[47].

Indicateur	Signification	Recommandation
TAR ₂₅₀	$G > 250$ (mg/dl)	< 5%
TAR ₁₈₀	$G > 180$ (mg/dl)	< 25%
TIR	$70 \leq G \leq 180$ (mg/dl)	> 70%
TBR ₇₀	$G < 70$ (mg/dl)	< 4%
TBR ₅₄	$G < 54$ (mg/dl)	< 1%

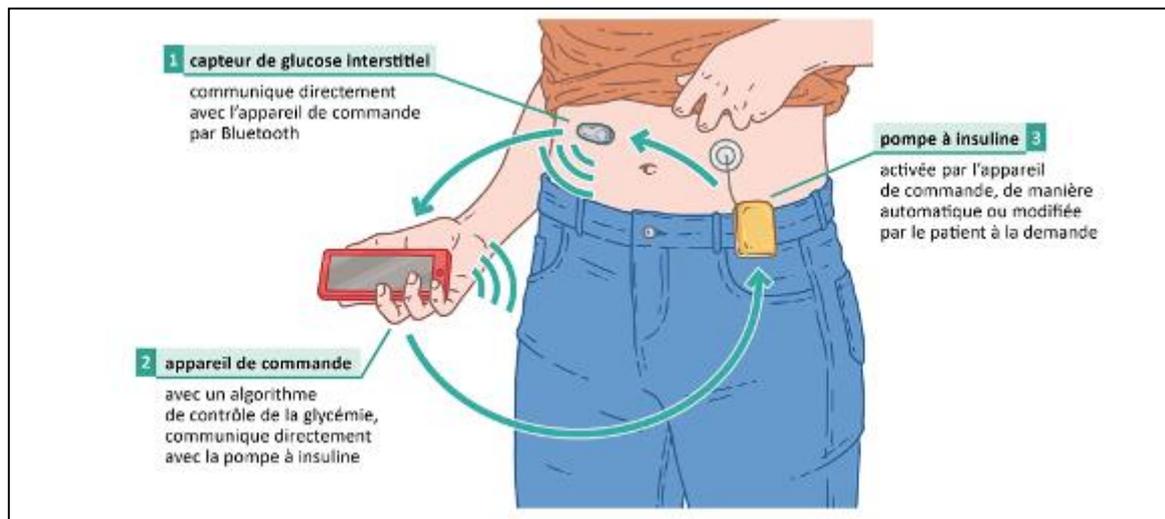


Figure .I. 9. Les différents composants d'un pancréas artificiel [49].

⁴TBR : Time Below Range

⁵TAR : Time Above Range

I.4 Conclusion

Le diabète insulino-dépendant est devenu une maladie critique pour l'humanité. La recherche d'un traitement fiable est un sujet d'actualité. Un contrôle inadéquat ou un diagnostic tardif peuvent mener à des épisodes graves d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui aboutissent à de multiples complications sur la santé du patient, à savoir : des lésions oculaires, insuffisance rénale, accident vasculaire cérébral etc et même le coma ou la mort dans d'autres cas.

En premier lieu, nous avons décrit le processus de l'homéostasie glycémique, les hormones liées à la régulation du taux de sucre, les mécanismes utilisés par le corps humain pour stocker ou libérer le glucose et les organes producteurs ou consommateurs de glucose afin de mener à un équilibre glycémique.

En deuxième lieu, nous avons présenté les différentes pathologies liées à un déséquilibre d'homéostasie glycémique, notamment l'hyperglycémie, l'hypoglycémie et le diabète. Un intérêt particulier est donné pour le diabète de type 1. Nous avons défini les causes, les manifestations de l'organisme, le diagnostic de cette maladie et le traitement par la voie d'injection d'insuline. Ce dernier a été détaillé, nous avons présenté les différents types et voies d'injection d'insuline, le schéma thérapeutique de perfusion et au final, le mode et les moyens mis en place pour l'administration de l'insuline, en particulier le pancréas artificiel qui est le dispositif le plus sophistiqué en matière de technologies enregistrées dans ce domaine de traitement.

Les modèles détaillés de métabolisme glucidique seront présentés dans le chapitre suivant.

**Chapitre II. Etat de l'art des modèles
représentant le métabolisme
glucidique**

II.1 Introduction

La modélisation de systèmes dédiés à la commande est devenue un champ d'investigation des chercheurs dans plusieurs domaines, à savoir la médecine, la biologie, l'écologie, l'aéronautique etc. Un rôle crucial est assuré par la modélisation mathématique dans la compréhension, la prédiction et l'interprétation des phénomènes plus complexes.

La littérature traitant de la modélisation mathématique du métabolisme glucidique chez des patients diabétiques de type 1 est abondante. Au fil des années récentes, de nombreux systèmes ont été élaborés pour étudier divers aspects du diabète, à savoir l'étude de la cinétique du glucose et de l'insuline. En 1939, la première approche qui a introduit la mesure de la sensibilité d'insuline in vivo est celle d'Himsworth et al [50]. Au début des années soixante, plusieurs chercheurs ont publié des travaux sur l'interaction du glucose et de l'insuline, les plus connus sont ceux de Bolie en 1961 [4], en 1985, de Sorensen [51], en 2006, de Makroglou et al [52], en 2008, de Wilinska & Hovorka [53], en 2011, de Watson et al [54]. Cependant les modèles qui ont marqué l'histoire et qui sont utilisés dans les travaux actuels sont ceux de Dalla man (2007) [55], de Bergman et al (1981) [7], et de Hovorka et al (2002) [56]. Un éclairage différent est apporté par chacun de ces modèles, leurs diversités résident dans leurs complexités, leurs natures et le nombre de paramètres qu'ils impliquent.

Dans ce chapitre, nous allons présenter les modèles mathématiques du métabolisme glucidique qui ont été développés comme des modèles dédiés à la commande. Nous allons détailler, en premier lieu, les modèles compartimentaux qui sont une forme générale de modèle souvent utilisée en biologie, en deuxième lieu, nous verrons les modèles détaillés du métabolisme glucidique existant dans la littérature et en troisième lieu, les modèles de forme plus réduite de ce système.

II.2 Modèles compartimentaux

La répartition et l'évolution d'une substance (hormone, médicament etc) caractérisée par une distribution uniforme et une homogénéité cinétique peut être étudiée ou représentée sous la forme d'un modèle compartimental [57]. Ce dernier est modélisé par des équations d'état avec une sélection spécifique de variables d'état [58]. Entre les compartiments, il y a des transferts et des échanges qui peuvent présenter des réversibilités ou des irréversibilités notifiées par des coefficients de transfert K_{ij} .

Ci-dessus (figure II.1), nous allons présenter un exemple d'un modèle à deux compartiments, le premier compartiment g_1 présente le système circulatoire sanguin, une variable d'entrée u_1 représente un médicament injecté, le deuxième compartiment g_2 exprime les tissus dans lesquels le médicament est activé, les coefficients de transfert entre les deux compartiments sont notés k_{12} , k_{21} et les taux de dégradation (D_1 , D_2).

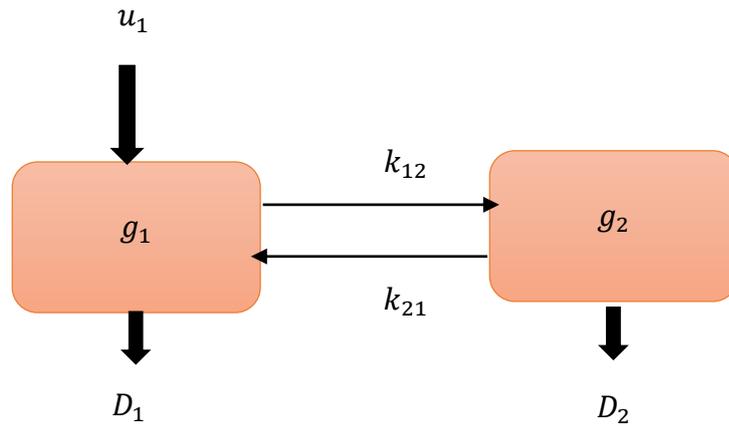


Figure .II. 1. Modèle à deux compartiments

La présentation de ce modèle avec les équations différentielles est donnée ci-dessus :

$$\dot{g}_1 = -k_{12}g_1 + k_{21}g_2 + u_1 - D_1g_1 \quad (2.1)$$

$$\dot{g}_2 = k_{12}g_1 - k_{21}g_2 - D_2g_2 \quad (2.2)$$

Les deux compartiments, g_1 et g_2 , ont des volumes distincts l'un de l'autre, et si l'on veut obtenir une concentration dans chaque compartiment (la quantité de matière de chaque compartiment divisée sur leur volume respectif), alors on aura le système suivant :

$$\dot{c}_1 = -k_{12}c_1 + k_{21}\frac{v_2}{v_1}c_2 + u_1 - D_1c_1 \quad (2.3)$$

$$\dot{c}_2 = k_{12}\frac{v_1}{v_2}c_1 - k_{21}c_2 - D_2c_2 \quad (2.4)$$

v_1, v_2 : le volume des compartiments 1 et 2 respectivement.

c_1, c_2 : la concentration spécifique de la matière dans chaque compartiment 1 et 2.

II.3 Modèles détaillés

Plusieurs modèles détaillés du métabolisme glucidique ont été élaborés, les plus connus sont : le modèle de Dalla man et al [55] ainsi que le modèle de Hovorka et al [56]. Actuellement, ces modèles sont utilisés comme outils de simulation pour évaluer des stratégies de régulation de la glycémie chez les patients diabétiques.

II.3.1 Modèle de DALLA Man

Le modèle de Dalla Man permet de représenter les événements physiologiques qui se produisent lors de l'ingestion d'un repas, d'étudier la physiopathologie chez les patients diabétiques et de simuler le système de contrôle de glucose – insuline [55].

L'originalité du travail de Dalla man provient du fait que le modèle décrit un simulateur de repas par voie orale qui distingue des autres modèles, qui ont été élaborés pour décrire les perturbations du glucose par voie intraveineuse, comme divers modèles de perfusion et IVGTT. Cependant, la modélisation de la voie orale représente un défi plus complexe que celle de la voie intraveineuse, car elle nécessite également la description des processus de gestion et d'absorption du glucose [55].

Le modèle de Dalla Man est subdivisé en deux sous systèmes notamment le système de glucose et le système d'insuline et chaque système est composé d'un modèle a deux compartiments. Les différents mécanismes et organes de métabolisme glucidique agissant sur les deux systèmes ont été décrits comme des entrées (figure.II.2) comme suit :

- production hépatique du glucose $EGP(t)$;
- consommation du glucose par l'organisme de manière dépendante $U_{di}(t)$ ou indépendante $U_{ii}(t)$;
- rapport de synthétisation du glucose suite à un repas $R_a(t)$;
- élimination rénale du glucose $E(t)$;
- apparition de l'insuline dans le plasma suite à l'injection d'insuline dans l'organisme $R_i(t)$.

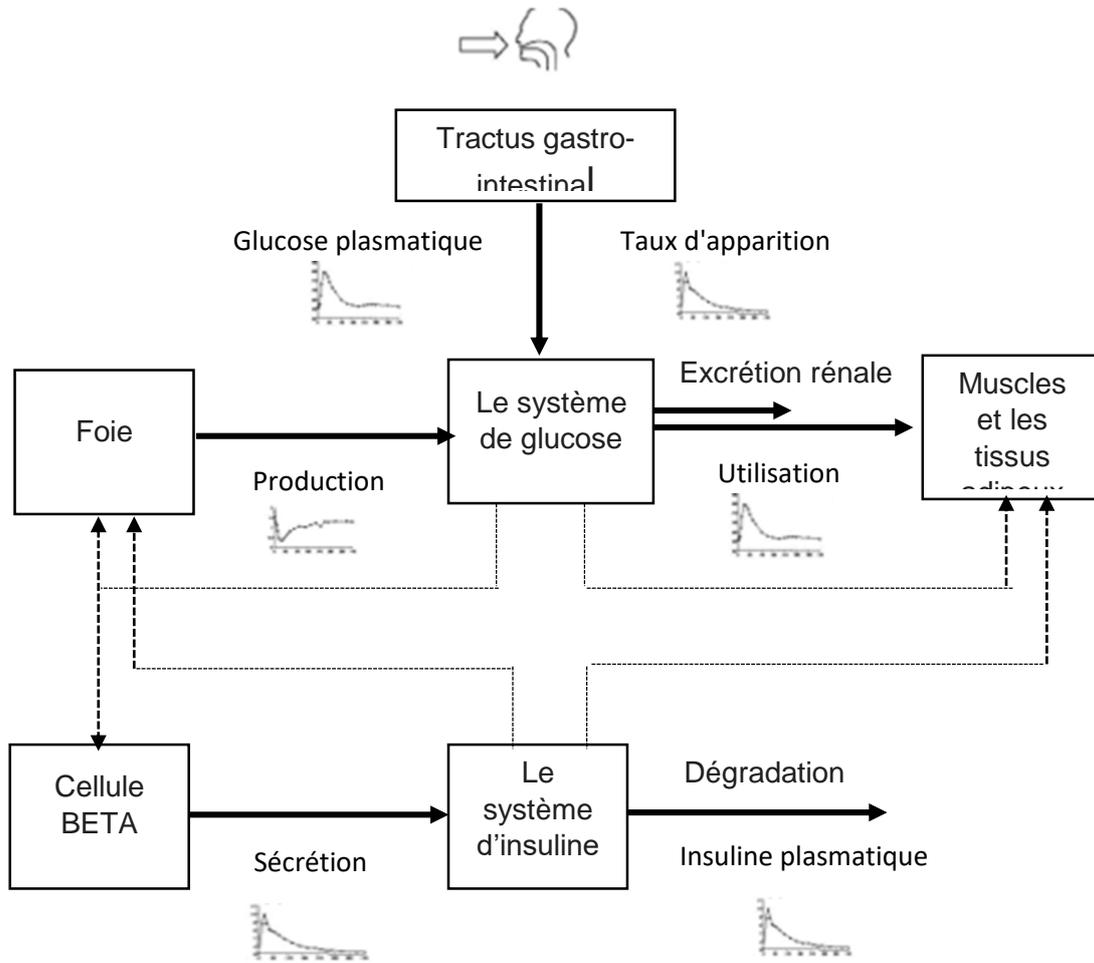


Figure. II. 2. Schéma du système de contrôle glucose-insuline. Les lignes continues désignant les flux de matière et les lignes pointillées contrôlant les signaux [6].

II.3.1.1 Le système Glucose

Ce modèle se compose de deux compartiments, à savoir le premier compartiment signifie la quantité de glucose dans le plasma g_p et le deuxième compartiment représente la quantité de glucose dans les tissus g_t (figure II .3).

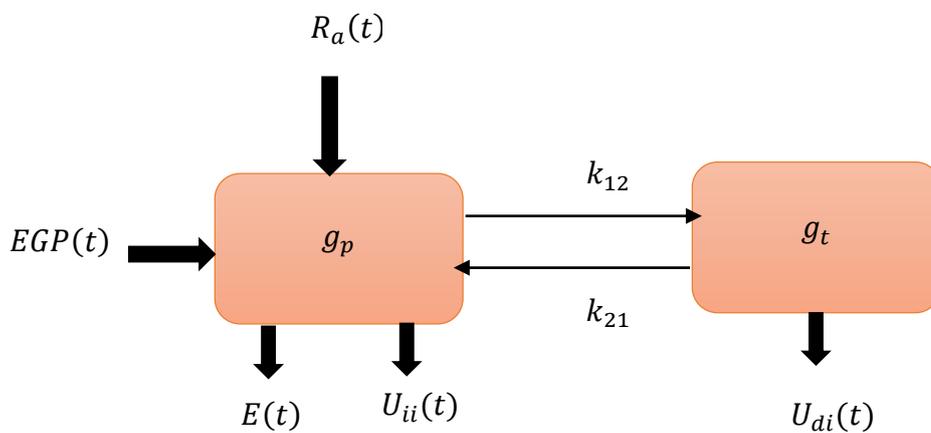


Figure .II. 3. Système du glucose de Dalla Man

La formulation mathématique du modèle est présentée comme suit :

$$\dot{g}_p(t) = EGP(t) + R_a(t) + k_{21}g_t(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_{12}g_p(t) \quad g_p(0) = g_{pb} \quad (2.5)$$

$$\dot{g}_t(t) = k_{12}g_p(t) - U_{di}(t) - k_{21}g_t(t) \quad g_t(0) = g_{tb} \quad (2.6)$$

$$g(t) = \frac{g_p(t)}{v_g(t)} \quad g(0) = g_b \quad (2.7)$$

Les paramètres et les variables d'état du système sont décrits dans le tableau suivant :

Tableau .II. 1. Paramètres et variables du système glucose.

Variables/paramètres	Signification
$g_p(\text{mg/Kg})$	La masse de glucose dans le plasma et dans les tissus ou son équilibre est rapide.
$g_t(\text{mg/Kg})$	La masse de glucose dans le plasma et dans les tissus ou son équilibre est lent.
$g(\text{mg/dl})$	La concentration plasmatique du glucose.
$EGP(\text{mg/kg/min})$	Production hépatique du glucose.
$R_a(\text{mg/kg/min})$	Rapport de production du glucose à partir d'un repas.
$E(\text{mg/kg/min})$	Elimination rénale.
$U_{di}(\text{mg/kg/min})$	Consommation du glucose dépendamment de l'insuline.
$U_{ii}(\text{mg/kg/min})$	Consommation du glucose indépendamment de l'insuline.
$k_{12}(\text{min}^{-1})$	Coefficient de transfert du glucose dans le plasma vers les tissus.
$k_{21}(\text{min}^{-1})$	Coefficient de transfert du glucose dans les tissus vers le plasma.
$v_g(\text{dl/kg})$	Distribution en volume de glucose.

II.3.1.2 Le système Insuline

Ce modèle se compose de deux compartiments, à savoir le premier compartiment qui signifie la quantité d'insuline dans le plasma i_p et le deuxième compartiment qui représente la quantité d'insuline dans le foie i_f (figure II.4).

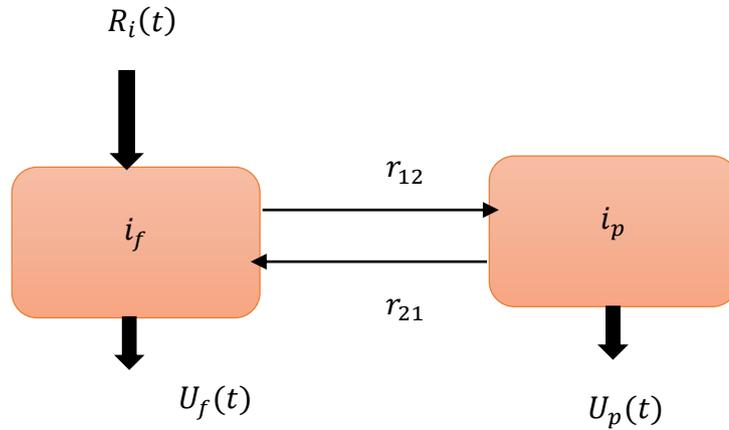


Figure. II. 4. Système d'insuline de Dalla Man

La formulation mathématique du modèle est présentée comme suit :

$$i_f(t) = R_i(t) + r_{21}i_f(t) - (U_f(t) + r_{12})i_f(t) \quad i_f(0) = i_{fb} \quad (2.8)$$

$$i_p(t) = k_{12}i_f(t) - (U_p(t) + k_{21})i_p(t) \quad i_p(0) = i_{pb} \quad (2.9)$$

$$i(t) = \frac{i_p(t)}{v_{i(t)}} \quad i(0) = i_b \quad (2.10)$$

$$U_f(t) = \frac{HE(t)r_{12}}{1 - HE(t)} \quad (2.11)$$

$$HE(t) = -r_3R_i(t) + r_4 HE(t) = HE_b \quad (2.12)$$

Les paramètres et les variables d'état du système sont décrits dans le tableau suivant :

Tableau .II. 2. Paramètres et variables du système d'insuline

Variables/paramètres	Signification
i_f (pmol/Kg)	La quantité d'insuline dans le foie
i_p (pmol/Kg)	La quantité d'insuline dans le plasma
i (pmol/l)	La concentration plasmatique d'insuline
R_i (pmol/kg/min)	Taux d'apparition de l'insuline
HE	Le rapport entre le flux d'insuline quittant le foie de manière irréversible et la quantité d'insuline totale quittant le foie.

v_i l/kg	Distribution en volume de l'insuline
r_{12} (min^{-1})	Coefficient de transfert de l'insuline (foie- plasma)
r_{21} (min^{-1})	Coefficient de transfert de l'insuline (plasma-foie)
U_f (min^{-1})	Vitesse d'utilisation de l'insuline par le foie
U_p (min^{-1})	Taux d'utilisation de l'insuline par les périphériques
r_3 ($\text{min} \cdot \text{Kg}/\text{pmol}$)	Taux d'utilisation de l'insuline par le foie
r_4	Constante interprétant l'action de l'insuline dans le foie

II.3.1.3 Analyse du modèle

Le modèle de Dalla man comprend un total de treize 13 variables d'état et trente-cinq 35 paramètres. Les paramètres du modèle sont identifiés par une base de données issue de tests cliniques, réalisée sur 204 individus non diabétiques et 14 individus ayant le diabète type 2 [55].

Des lois de commandes ont été synthétisées à savoir, le Model Predictive Control linéaire et non linéaire (NMPC) utilisant ce modèle [59], [60]. Un simulateur Virtuel « Uva/Padova T1DM Metabolic Simulator » de patients a été élaboré en se basant sur ce modèle. La F.D.A⁶ a approuvé le simulateur en tant que dispositif pour les tests prés-cliniques des lois de commande [61].

Les limites du modèle Dalla Man sont liées à la complexité du protocole expérimental pour l'identification des paramètres, ces derniers ne peuvent pas être estimés à partir de données non contraignantes pour le patient.

II.3.2 Modèle de Hovorka

Hovorka a subdivisé le système en plusieurs compartiments à savoir, un compartiment qui représente la cinétique du glucose (apparition, distribution et dégradation), un autre compartiment qui explique la cinétique de l'insuline (apparition, distribution et dégradation) et son action sur le glucose (action de l'insuline sur le transport du glucose, de l'élimination et de la production hépatique).

Les différents compartiments du métabolisme glucidique du modèle Hovorka (cinétiques et actions) ont été schématisés dans la figure II.5.

Les valeurs des paramètres de la cinétique du glucose ont été établies en se basant sur des études expérimentales et des modélisations, utilisant des traceurs de glucose chez des individus en

⁶ Food and Drug Administration

bonne santé, aussi bien dans des conditions basales et lors du test de tolérance au glucose par voie intraveineuse [5].

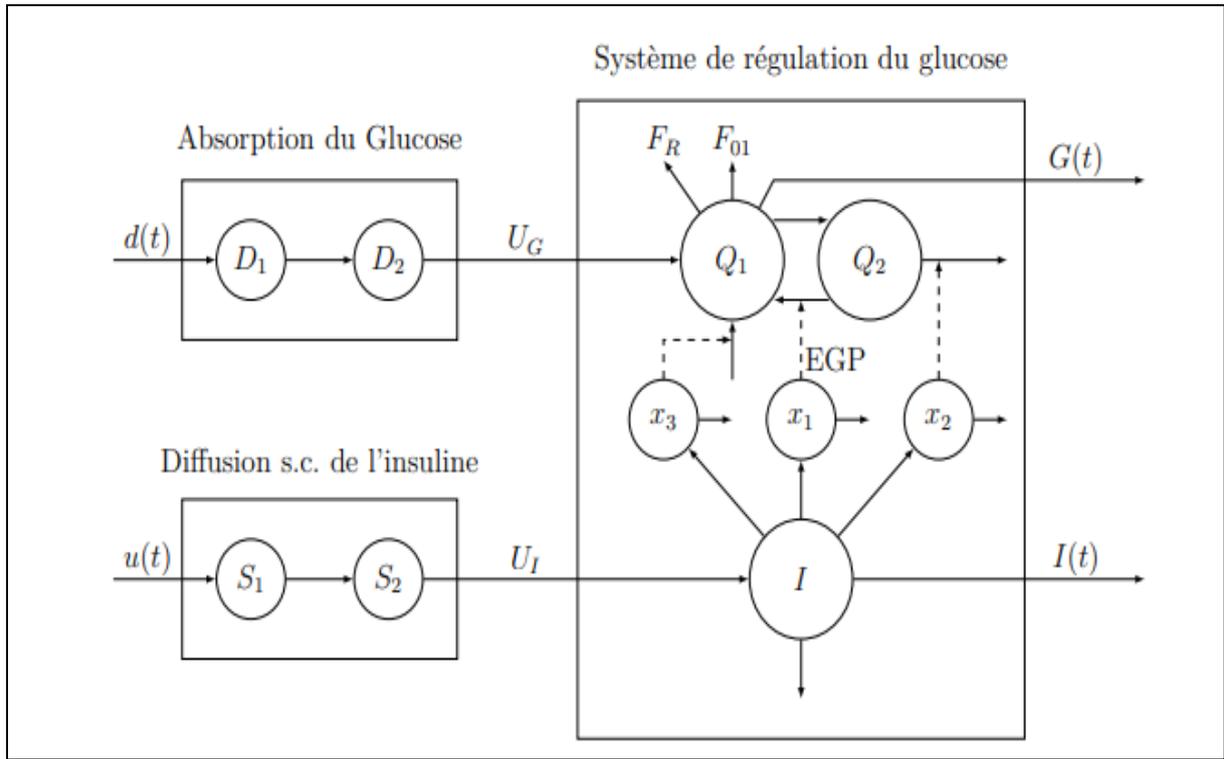


Figure. II. 5. Schéma du modèle HOVORKA.

II.3.2.1 1^{er} sous modèle du glucose

Ce sous-modèle décrit la cinétique du glucose représentée par deux compartiments, ci-dessus le système d'équations différentielles définissant le sous-système :

$$\dot{Q}_1(t) = - \left[\frac{F_{01}^C}{V_G G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G + EGP_0 [1 - x_3(t)] \tag{2.13}$$

$$\dot{Q}_2(t) = x_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t) \tag{2.14}$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \tag{2.15}$$

Avec :

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

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

Tableau .II. 3. Paramètres et variables du sous modèle glucose

Variables/paramètres	Signification
Q_1 mmol	La quantité de glucose dans un compartiment accessible
Q_2 mmol	La quantité de glucose dans un compartiment inaccessible
x_1, x_2, x_3 (min^{-1})	L'action de l'insuline sur la cinétique du glucose (le transport /distribution du glucose, l'utilisation du glucose et la production hépatique de glucose).
F_{01} mmol/min	Consommation du glucose insulino-indépendant
V_G	Le volume de distribution du compartiment accessible
k_{12} (min^{-1})	Coefficient de transfert de l'insuline (compartiment accessible-compartiment non accessible) .
k_{21} (min^{-1})	Coefficient de transfert de l'insuline (compartiment non accessible- compartiment accessible).
F_R (mmol/min)	Elimination urinaire du glucose
U_G (mmol)	La quantité plasmatique du glucose issue des repas
EGP_0 (mmol)	Production hépatique du glucose
G (mmol/l)	Concentration plasmatique du glucose

II.3.2.2 2^{eme} sous modèle d'insuline

Ce sous-modèle décrit l'action de l'insuline sur la cinétique du glucose, ci-dessus le système d'équations différentielles définissant le sous-système :

- Distribution de l'insuline

$$\dot{S}_1(t) = U(t) - S_1(t)/t_{max,I} \quad (2.16)$$

$$\dot{S}_2(t) = S_1(t)/t_{max,I} - S_2(t)/t_{max,I} \quad (2.17)$$

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

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

- Action de l'insuline

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

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

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

- Distribution des glucides

$$\dot{D}_1(t) = d(t) - D_1(t)/t_{max,G}; \quad (2.23)$$

$$\dot{D}_2(t) = D_1(t)/t_{max,G} - D_2(t)/t_{max,G}; \quad (2.24)$$

$$U_G = D_G A_G D_2(t)/t_{max,G}; \quad (2.25)$$

Tableau .II. 4. Les Paramètres et les variables du sous modèle de l'insuline

Variables/paramètres	Signification
S_1 mmol	La quantité d'insuline dans un compartiment accessible
S_2 mmol	La quantité d'insuline dans un compartiment inaccessible
D_1 mmol	La quantité de glucose dans un compartiment accessible suite à l'ingestion de glucides
D_2 mmol	La quantité de glucose dans un compartiment inaccessible suite à l'ingestion de glucides
U (mU/min)	L'insuline administrée sous cutanée
d (mmol/min)	La quantité des glucides ingérés
U_I (mU)	Insuline plasmatique issue de la diffusion sous cutanée de l'insuline
I (mU/l)	Concentration plasmatique d'insuline
$t_{max,I}$	Le temps maximal d'absorption de l'insuline

V_L	Le volume de distribution
k_e	Le taux d'élimination fractionnaire
k_{ai} (1/min)	Constante du taux de désactivation
k_{ai} (1/min)	Constante du taux d'activation

II.3.2.3 Analyse du modèle

Le modèle de HOVORKA comprend un total de 10 variables d'état et 15 paramètres. Les paramètres du modèle sont estimés en utilisant la méthode des moindres carrés non-linéaires. La base de données est issue d'un protocole clinique IVGTT (Intravenous Glucose Tolerance Test)

, réalisée sur 6 individus [56].

Des lois de commandes ont été synthétisées à savoir MPC Model Predictive Control linéaire utilisant ce modèle [5]. Lors du projet européen Advanced Insulin Infusion using a Control Loop (Adicol) réalisé par l'université de Cambridge, un simulateur Virtuel « APCam-D10 » de patients a été élaboré en se basant sur ce modèle [62]. Le simulateur est utilisé en tant que dispositif pour les tests prés-cliniques des lois de commande.

Les limites du modèle HOVORKA sont liées au protocole expérimental pour l'identification des paramètres. Un certain nombre de paramètres sont fixés au préalable, alors que ces valeurs pourraient différer d'un patient à l'autre. De plus, les paramètres ne peuvent pas être estimés à partir de données non contraignantes pour le patient.

II.4 Modèles réduits

Un modèle d'ordre réduit du métabolisme glucidique est décrit par une représentation simple comportant peu de paramètres. Ce modèle sera suffisant pour réaliser une bonne analyse.

II.4.1 Modèle minimal de Bergman

En 1979, Bergman a élaboré un modèle simple représentant le métabolisme glucidique dont les paramètres peuvent être estimés à partir des données d'un test clinique 'IVGTT' [63]. Des versions modifiées ont été conçues pour décrire le modèle glucose – insuline chez les personnes diabétiques type 1 [64], [65].

Le modèle décrit la dynamique du glucose (absorption et clairance) ainsi que la dynamique de l'insuline plasmatique et la dynamique interstitielle de l'insuline (figure II.6).

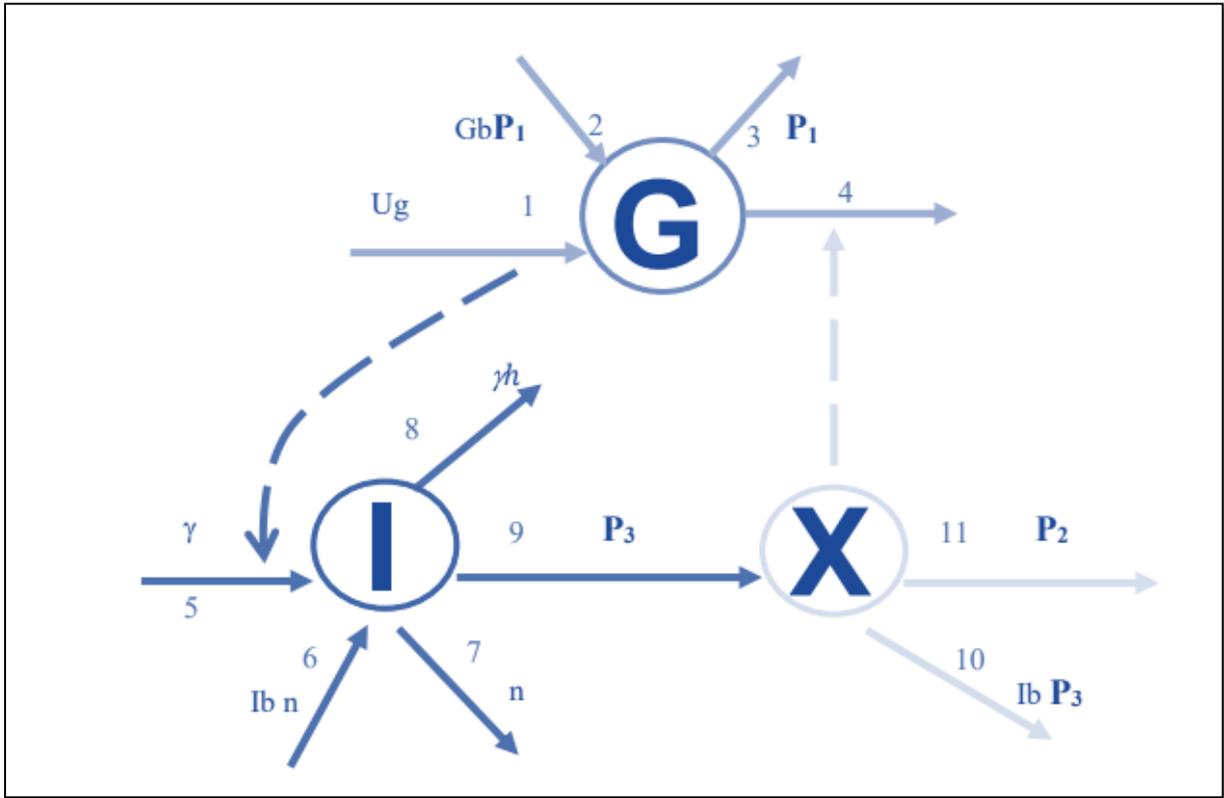


Figure. II. 6. Structure du modèle de Bergman

II.4.1.1 Dynamique du glucose

Le glucose est représenté par un compartiment, qui entraîne une concentration de base G_b et une concentration variable. Cette dernière est déterminée par un bilan entre la production et la consommation de glucose, et elle est représentée par cette équation.

$$\dot{G}(t) = \text{apport} - \text{consommation}$$

L'apport en glucose illustré par les flèches 1 et 2 dans la figure II.6, indiquant la production endogène de glucose G_b au débit P_1 et la production exogène de glucose U_G respectivement. La production endogène est liée à la libération du glucose par le foie et la production exogène est associée à la synthèse de glucose après les repas.

$$G_p = P_1 G_b + U_G \tag{2.26}$$

Les flux de consommation de glucose sont illustrés par les flèches 3 et 4 dans la figure II.6, représentant respectivement l'utilisation de glucose de manière indépendante de l'insuline à un débit P_1 par le cerveau, et l'utilisation de glucose dépendante de l'insuline, impliquée dans l'utilisation du glucose par les muscles et les tissus adipeux.

$$G_c = P_1 G(t) + X(t)G(t) \tag{2.27}$$

En combinant les équations (2.26) et (2.27), on obtient la dynamique complète du glucose suivant :

$$\dot{G}(t) = U_G - P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad (2.28)$$

II.4.1.2 Dynamique de l'insuline

La concentration plasmatique d'insuline est déterminée par un bilan entre la production et la dégradation d'insuline, et elle est représentée par cette équation.

$$\dot{I}(t) = \text{apport} - \text{dégradation}$$

L'apport en insuline illustré par les flèches 5 et 6 dans la figure (II.6), indiquant la sécrétion d'insuline à un taux γ liée à l'augmentation de la concentration de glucose et la sécrétion basale I_b avec un taux n . Le flux d'activation de l'insuline est alors exprimé comme suit :

$$I_p = n I_b + \gamma G(t) \quad (2.29)$$

Les flux de dégradation d'insuline sont illustrés par les flèches 7 et 8 dans la figure (II.6), représentant respectivement un terme associé au taux de dégradation n et une dégradation dans le cadre du contrôle homéostatique γh .

$$I_d = nI(t) + \gamma h \quad (2.30)$$

En combinant les équations (2.29) et (2.30), on obtient la dynamique complète de l'insuline suivante :

$$\dot{I}(t) = n I_b + \gamma G(t) - nI(t) - \gamma h \quad (2.31)$$

Pour le cas d'un patient diabétique de type 1, la production endogène d'insuline est absente, à cet effet la perfusion exogène d'insuline U_i est introduite. L'équation de la dynamique d'insuline est décrite par :

$$\dot{I}(t) = \frac{U_i(t)}{V_I} - nI(t) \quad (2.32)$$

II.4.1.3 L'insuline dans un compartiment distant

L'insuline $X(t)$ à distance est activée par la concentration plasmatique d'insuline $I(t)$ présentée par la flèche 9. La dégradation en insuline à distance est illustrée par les flèches 10 et 11 dans la figure II.6, indiquant une dégradation de premier ordre et une dégradation de l'ordre zéro.

$$\dot{X}(t) = -P_2X(t) + P_3(I(t) - I_b) \quad (2.33)$$

Le système est défini par les équations différentielles ci-dessous :

$$\begin{aligned} \dot{G}(t) &= -P_1G(t) - X(t)G(t) + P_1G_b + \frac{m(t)}{V_G} \\ \dot{X}(t) &= -P_2X(t) + P_3(I(t) - I_b) \\ \dot{I}(t) &= -nI(t) + \frac{U(t)}{V_I} \end{aligned} \quad (2.34)$$

Tableau .II. 5. Les Paramètres et les variables du modèle Bergman

Variables/paramètres	Signification
G (mg/dl)	La concentration plasmatique du glucose
I (mU/l)	La concentration plasmatique d'insuline
X (mU/l)	L'insuline dans un compartiment distant (compartiment interstitiel)
G_b	Glucose basal
I_b	Insuline basale
P_1 (1/min)	Taux propre de la consommation du glucose
P_2 (mU/(l.min))	Coefficient de transfert de l'insuline dans le compartiment distant
P_3 (mU/(l.min))	Coefficient de transfert de l'insuline hors du compartiment distant
V_I	Le volume de distribution de l'insuline
V_G	Le volume de distribution du glucose
n (1/min)	Coefficient de transfert de l'insuline vers un compartiment distant
U (mU)	L'insuline administrée
U (mg)	Le glucose exogène (issu des repas)

II.4.1.4 Analyse du modèle

Plus de 1000 travaux de recherche liés au modèle minimal de Bergman ont été publiés, mettant en évidence la simplicité de sa structure et confirmant sa validité par de nombreux chercheurs indépendants.

Le modèle de Bergman a été utilisé pour simuler le système glucose –insuline pour un patient diabétique type 1 et des lois de commandes ont été synthétisées à partir de ce modèle et des versions modifiées [19], [66], [67].

Les constantes (G_b, I_b) glucose basal et l'insuline basale sont fixées au préalable chez une personne saine. En revanche, les deux valeurs sont inconnues chez un patient diabétique type 1, donc l'identifiabilité structurelle n'est pas assurée pour le modèle minimal si (G_b, I_b) ne sont pas fixés [68]. De plus, certains paramètres ont des difficultés pour les estimer [69] notamment le paramètre P_2 , sa valeur estimée est proche de zéro [70], ainsi que certaines dynamiques du métabolisme glucidique qui ne sont pas considérées dans ce modèle, en particulier l'effet à long terme de l'entrée exogène de l'insuline [71].

II.5 Conclusion

Dans le cadre de cette étude, nous avons décrit un certain nombre de modèles chez le patient diabétique de type 1 représentant le métabolisme glucidique. : Les modèles compartimentaux, les modèles détaillés (celui de Dalla man et Hovorka) et le modèle d'ordre réduit, celui de Bergman.

Les modèles de Dalla-Man et d'Hovorka, bien que détaillés dans leur représentation du métabolisme, exigent des protocoles cliniques contraignants pour l'identification de leurs paramètres. En conséquence, leur intégration dans une solution en boucle fermée, facilement déployable à grande échelle, est difficile à envisager.

Le modèle de Bergman dans sa forme simple, ne cherche pas à modéliser l'intégrité des processus mais uniquement les relations entre les entrées (repas ingérés et l'insuline administrée) et la sortie (glycémie). Le principal inconvénient de ce modèle réside dans les défis liés à l'estimation de certains paramètres.

Le prochain chapitre est consacré à l'élaboration d'un modèle étendu détaillant la relation glucose –insuline –glucagon.

Chapitre III. Synthèse d'un modèle étendu

III.1 Introduction

Le développement d'un nouveau modèle sert à comprendre le comportement observé expérimentalement du système réel, d'interpréter ce comportement par des équations mathématiques et d'identifier les paramètres du modèle par des méthodes existantes. En automatique, ces nouveaux modèles doivent servir à la commande. Un modèle simple avec moins de complexité pourrait facilement être utilisé en boucle fermée et trouve sa place au cœur des régulateurs.

Dans ce chapitre, nous présenterons le modèle proposé par Ben abess ainsi que le modèle étendu du métabolisme glucidique, exprimé sous forme d'équations d'états. Nous expliciterons le choix de la relation mathématique représentant l'action du glucagon sur la glycémie, ainsi que la distribution du glucagon dans les deux compartiments distincts, à savoir dans les tissus sous-cutané et dans le plasma. Par la suite, nous démontrons que les points d'équilibre du modèle sont en cohérence avec les observations cliniques. Nous examinerons également les propriétés mathématiques du système, telles que l'existence, l'unicité des solutions, la positivité, la commandabilité et l'observabilité du modèle. Enfin, nous procéderons à la simulation du modèle en boucle ouverte sous différentes conditions.

III.2 Présentation du modèle de Ben Abbes

Le modèle proposé par Ben Abbes représentant le métabolisme glucidique [19] considère deux entrées pour le système qui sont l'insuline injectée U_{ins} (unité/min), et les glucides ingérés lors des repas pris par le patient U_{rep} (unité/min), la sortie du modèle étant la glycémie mesurée par le capteur, notée G (g/l) (figure III. 1.) .

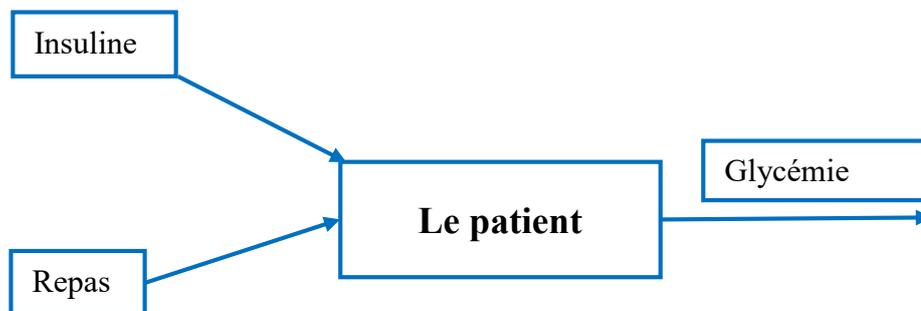


Figure .III. 1. Schéma bloc des entrées, sorties du modèle

Le développement de ce modèle glucidique repose sur trois sous-systèmes :

- **S 1** : un modèle qui représente la concentration plasmatique de glucose et les dynamiques des interactions entre le glucose et les variables issues des diffusions (insuline-repas)
- **S2** : la distribution de l'insuline dans deux compartiments différents (sous cutanée et plasma)

- **S3** : la distribution des glucides ingérés dans deux compartiments différents (estomac et duodénum).

L'insuline administrée dans les tissus sous cutanés soit par le stylo ou la pompe a une durée d'action pour agir sur la glycémie (**tableau I. 2**). La glycémie n'est pas instantanément affectée par l'ingestion des glucides. Les enzymes décomposent ces glucides en sucres simples, qui sont ensuite absorbés une fois qu'ils quittent l'intestin par la veine porte. Ce processus comporte une phase initiale de digestion, suivie du transport du glucose vers les organes et le foie. Il semble essentiel d'établir un modèle de distribution de l'insuline (et des glucides) dans l'organisme pour mieux comprendre ces mécanismes [19].

La présentation finale de ce modèle est donnée ainsi :

$$\begin{aligned}
 \dot{G}_1(t) &= -P_1 G_1(t) - P_2 G_1(t) e^{S_1 x_1(t)} + K_{gr} D_1(t) + K_{g0} ; \\
 \dot{x}_1(t) &= -W_{in2} (x_1(t) - x_2(t)) ; \\
 \dot{x}_2(t) &= -W_{in1} (x_2(t) - U_i(t)) ; \\
 \dot{D}_1(t) &= -W_{r2} (D_1(t) - D_2(t)) ; \\
 \dot{D}_2(t) &= -W_{r1} (D_2(t) - U_{rep}(t)) ;
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Le détail des paramètres de ce système est présenté dans le tableau (III. 1) suivant :

Tableau. III. 1. Le détail des paramètres

G_1	Le taux de glucose dans le plasma
x_1, x_2	L'insuline répartie dans le plasma et les tissus sous cutanée respectivement
D_1, D_2	Le glucose réparti dans le duodénum et l'estomac respectivement
P_1	Le taux de disparition de glucose indépendamment de l'insuline
P_2	L'action du couple glucose-insuline.
K_{gr}	Le gain en glucose provenant des glucides ingérés
K_{g0}	La synthèse du glucose par le foie extrapolée en l'absence totale d'insuline.
S_1	L'action de l'insuline pondérée.
W_{in2}, W_{in1}	Les coefficients fractionnels de transfert de l'insuline au sein des divers compartiments.
W_{r2}, W_{r1}	Les coefficients fractionnels de transfert de glucose au sein des divers compartiments.
U_i	La quantité d'insuline infusée
U_{rep}	La quantité des glucides ingérés

III.3 Elaboration d'un modèle étendu

III.3.1 Actions physiologiques du glucagon sur la glycémie

Le glucagon est une hormone qui a un rôle important dans l'équilibre glycémique chez l'individu. Sa libération par les cellules α du pancréas dépend de la concentration d'insuline présente dans le plasma et de la glycémie. Le glucagon permet de maintenir un taux de production de glucose selon les besoins de l'organisme en stimulant la production hépatique de glucose via le processus de glycogénolyse et gluconéogenèse. Un rôle crucial est assuré par le glucagon, en mobilisant les substrats énergétiques en réponse à des conditions physiologiques à savoir, l'hypoglycémie, le jeûne et l'exercice physique [72].

En physiologie normale, le glucagon est sécrété à des niveaux basaux en période de jeûne (la glycémie plasmatique est autour de 5 mmol/l), ce qui entraîne un état d'équilibre entre l'absorption du glucose et la production endogène de glucose. Pendant l'exercice ou en cas d'hypoglycémie, les taux de glucagon circulant peuvent augmenter considérablement jusqu'à 3 à 4 fois les niveaux basaux, augmentant ainsi le rapport glucagon/insuline [73], [74].

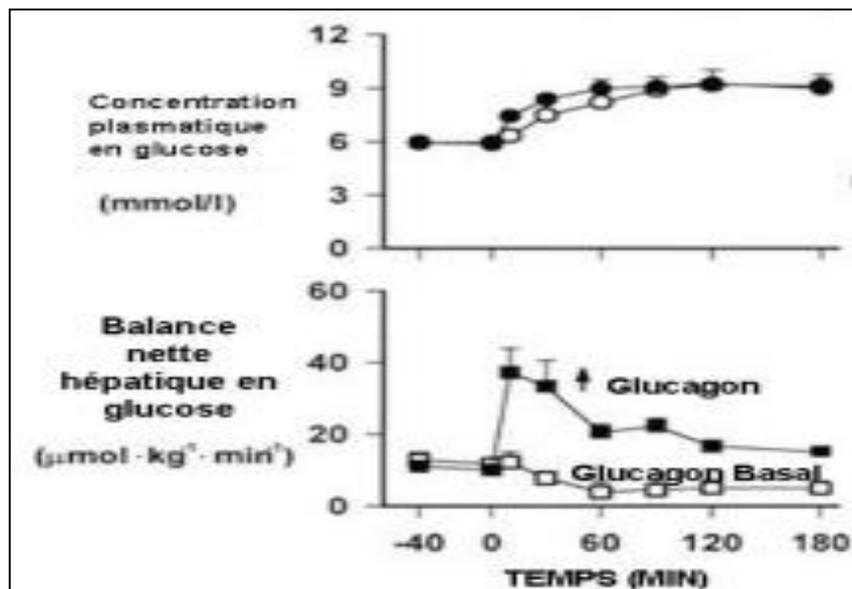


Figure .III. 2. Profil pharmacocinétique du glucagon [75].

III.3.2 La nouvelle architecture du système

Dans la structure de base, l'apport de glucose provient de la production endogène et est modélisé par une constante K_{g0} , ce qui est contradictoire avec la réalité. La synthèse de glucose par le foie est variable, dépendante de la sécrétion du glucagon.

La nouvelle architecture du système est donnée dans la figure III. 2, elle se décompose de quatre (04) sous-systèmes représentant la dynamique du glucose, de l'insuline, des glucides et du glucagon.

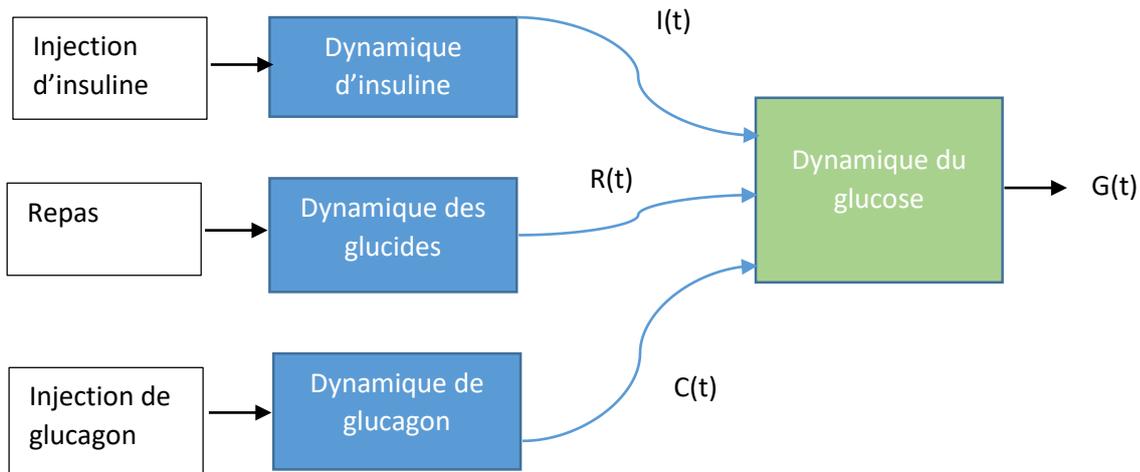


Figure .III. 3. La nouvelle architecture du système.

III.3.3 Modélisation de l'action du glucagon

La modélisation de l'absorption et la distribution de glucagon dans les tissus sous-cutanés et dans le plasma a fait l'objet de nombreux travaux de recherche notamment ceux de Herrero et al [76] qui ont proposé une extension au modèle minimal. Markakis et al ont pris en compte le modèle de Hovorka[77] et Hinshaw et al ont proposé un modèle qui relie la production de glucose avec à la sensibilité hépatique au glucagon[78].

Dans ce travail, la relation entre le glucagon $U_g(t)$ administré sous cutanés et le glucagon diffusé dans le plasma $C(t)$ est établie d'après l'allure du profil pharmaco-cinétique du glucagon (figure III. 2). Cette allure est celle de la réponse impulsionnelle d'un second ordre possédant deux pôles réels (amortissement supérieur ou égal à 1). Pour décrire la fonction de transfert entre $C(s)$ et $U_g(s)$, nous avons utilisé une fonction de second ordre avec un pôle double et une seule constante de temps puis les transformées de Laplace donnent $C(t)$ et $U_g(t)$:

$$C(s) = \frac{k_c/v}{(1 + \varphi s)^2} U_g(s) \quad (3.2)$$

φ (min): signifie l'instant du pic de la diffusion ;

k_c : représente le gain ;

v (l) : représente le volume.

On représente la diffusion de glucagon à travers deux compartiments successifs comme suit.

- 1^{er} compartiment : glucagon sous-cutané $C_2(t)$
- 2^{em} compartiment : glucagon dans le plasma $C_1(t)$

On aboutit à la représentation du schéma de la manière suivante :

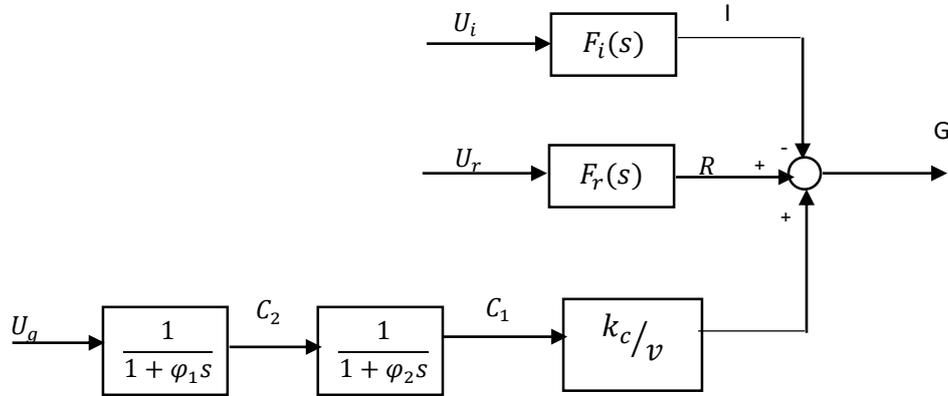


Figure III. 4. Schéma bloc du système étendu

F_i et F_r sont les fonctions de transfert représentant la dynamique de l'insuline et la dynamique des glucides respectivement.

Par la transformation de Laplace, la représentation d'état pour le sous-système du glucagon est donnée comme suit :

$$\begin{bmatrix} \dot{C}_1(t) \\ \dot{C}_2(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{\varphi_2} & \frac{1}{\varphi_2} \\ 0 & -\frac{1}{\varphi_1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_1(t) \\ C_2(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{\varphi_1} \end{bmatrix} U_g(t) \quad (3.3)$$

III.3.4 Forme finale du système étendu

Au final, le étendu modèle du métabolisme glucidique est défini par [15] :

$$\begin{aligned} \dot{G}_1(t) &= -m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t); \\ \dot{I}_1(t) &= -\theta_{in2} (I_1(t) - I_2(t)); \\ \dot{I}_2(t) &= -\theta_{in1} (I_2(t) - U_{ins}(t)); \\ \dot{R}_1(t) &= -\theta_{r2} (R_1(t) - R_2(t)); \\ \dot{R}_2(t) &= -\theta_{r1} (R_2(t) - U_{rep}(t)); \\ \dot{C}_1(t) &= -\theta_{g2} (C_1(t) - C_2(t)); \\ \dot{C}_2(t) &= -\theta_{g1} (C_2(t) - U_g(t)); \\ y(t) &= G_1(t); \end{aligned} \quad (3.4)$$

Où U_{ins} (mU/min) est la quantité d'insuline infusée par le stylo ou la pompe, I_1 et I_2 (mU/min) désignent la distribution de l'insuline dans les divers compartiments et G_1 (g/l) correspond au taux de glucose dans le plasma. Les paramètres θ_{in2} , θ_{in1} (min^{-1}) définissent les coefficients fractionnels de transfert de l'insuline dans divers compartiments. Le paramètre m_1 (min^{-1}) décrit le taux d'utilisation de glucose indépendamment de l'insuline. Le paramètre m_2 (min^{-1}) désigne l'action du couple glucose-insuline. Le paramètre S_1 (min/U) est l'action de l'insuline pondérée. m_3 (mg/dl) correspond à la synthèse du glucose par le foie sous l'action du glucagon.

U_{rep} (mg/min) correspond aux glucides ingérés par le patient, R_1 et R_2 (mg/min) désignent le glucose dans les compartiments distants. Les paramètres θ_{r1} et θ_{r2} (min^{-1}) représentent les coefficients fractionnels de transfert du glucose entre les divers compartiments. Le paramètre K_{gr} (dl^{-1}) représente le gain de l'action des glucides sur la glycémie.

U_g (mU/min) correspond à la quantité de glucagon infusée par le stylo ou la pompe, C_1 et C_2 (mU/min) représentent le glucagon dans les compartiments distants. Les paramètres θ_{g2} , θ_{g1} (min^{-1}) représentent les coefficients fractionnels de transfert du glucagon dans divers compartiments.

La variable $y(t)$ représente la sortie mesurée : la glycémie.

III.4 La recherche des points d'équilibre

Les points d'équilibre sont calculés en période post absorptive et à jeun, la quantité des glucides ingérés est nulle ($U_{rep}(t) = 0$).

En écrivant $f(t, G(t), u(t)) = 0$ ceci donne :

$$\begin{aligned}\dot{G}_1(t) &= 0 \\ \dot{I}_1(t) &= 0 \\ \dot{I}_2(t) &= 0 \\ \dot{R}_1(t) &= 0 \\ \dot{R}_2(t) &= 0 \\ \dot{C}_1(t) &= 0 \\ \dot{C}_2(t) &= 0\end{aligned}$$

On obtient alors :

$$\begin{aligned}U_{ge} &= C_{1e} = C_{2e} ; \\ U_{inse} &= I_{1e} = I_{2e} ; \\ G_{1e} &= m_3 C_{1e} / (m_1 + m_2 e^{S_1 I_{1e}}) ;\end{aligned}\tag{3.5}$$

Discussion

On remarque qu'il y a une infinité de points d'équilibre. La glycémie d'équilibre dépend des débits d'insuline et de glucagon sécrétés. Ce résultat en régime statique à une conséquence en régime dynamique, c'est -à- dire le besoin d'un bolus d'insuline ou de glucagon qui est nécessaire suite à une perturbation de type ingestion des glucides, activité physique et autres pour que la glycémie soit régulée et atteigne le point d'équilibre. Ce comportement est en cohérence avec l'observation clinique.

Lorsque la sécrétion exogène d'insuline est nulle pour le cas de diabète type 1 (absence d'injection d'insuline) cela conduit à $U_{eins} = 0$ et par conséquent $G_{e1} = (m_3/m_1) C_{e1}$, et lorsque le débit de glucagon administré est grand, la glycémie diverge vers la zone d'hyperglycémie. Ce résultat ne peut pas être physiquement. En revanche, lorsque le débit de glucagon administré est faible, la glycémie converge vers la zone des valeurs normales, ce qui justifie un débit basal de glucagon dans cette période.

III.5 Propriétés du modèle étendu

Afin de simplifier l'écriture de notre modèle, nous proposons :

$$\mathbf{G}: V \times I \times U \rightarrow I$$

où V est un intervalle de \mathbb{R} , I est un ouvert de \mathbb{R}^7 et U est un ouvert de $(\mathbb{R}^+)^3$.

Les variables d'état sont définies par la fonction \mathbf{G} comme suit :

$$t \rightarrow \begin{pmatrix} \mathbf{G}_1(t) \\ \mathbf{I}_1(t) \\ \mathbf{I}_2(t) \\ \mathbf{R}_1(t) \\ \mathbf{R}_2(t) \\ \mathbf{C}_1(t) \\ \mathbf{C}_2(t) \end{pmatrix}$$

Les entrées de notre modèle sont représentées par la fonction u suivante :

$$u: V \rightarrow U$$

$$t \rightarrow \begin{pmatrix} U_{ins}(t) \\ U_{rep}(t) \\ U_g(t) \end{pmatrix}$$

Nos entrées sont positives et bornées du fait qu'elles représentent des grandeurs physiques qui sont le débit de glucose ingéré, de glucagon injecté et de l'insuline injectée.

La formule globale du modèle est donnée ainsi :

$$\dot{G}(t) = f(t, G(t), u(t)) \ ; \ G(t_0) = G_0 \quad (3.6)$$

$$\dot{G}(t) = f(t, G(t)) + g_1(t)u_{ins}(t) + g_2(t)u_{rep}(t) + g_3(t)u_g(t);$$

$$\begin{pmatrix} \dot{G}_1(t) \\ \dot{I}_1(t) \\ \dot{I}_2(t) \\ \dot{R}_1(t) \\ \dot{R}_2(t) \\ \dot{C}_1(t) \\ \dot{C}_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t)e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) \\ -\theta_{in2}(I_1(t) - I_2(t)) \\ -\theta_{in1} I_2(t) \\ -\theta_{r2}(R_1(t) - R_2(t)) \\ -\theta_{r1} R_2(t) \\ -\theta_{g2}(C_1(t) - C_2(t)) \\ -\theta_{g1} C_{27}(t) \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} G_1(t) \\ I_1(t) \\ I_2(t) \\ R_1(t) \\ R_2(t) \\ C_1(t) \\ C_2(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \theta_{in1} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} u_{ins}(t) + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \theta_{r1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} u_{rep}(t) + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \theta_{g1} \end{pmatrix} u_g(t)$$

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

III.5.1 Existence de solutions et unicité

La recherche de l'existence de solutions pour un modèle mathématique est nécessaire pour pouvoir l'utiliser comme étant un modèle réel représentant le métabolisme glucidique. Pour cette finalité, le théorème de Cauchy–Lipschitz, également connu sous le nom de problème aux conditions initiales sera employé pour examiner l'existence et l'unicité de solutions pour des équations différentielles définissant notre système. Dans les sous-paragraphes, nous décrivons les théorèmes utilisés [79], [80] et les définitions sont données en annexe :

Nous définissons le concept utilisé de problème de Cauchy :

$$\dot{G}(t) = f(t, G(t), u(t)) \ ; \ G(t_0) = G_0 \quad (3.7)$$

La solution au problème de Cauchy du système (3.4) est décrite ainsi :

$$G(t) = G_0 + \int_{t_0}^t f(\tau, G(\tau), u(\tau)) d\tau \quad (3.8)$$

Propriété 3.1 : le système (3.4) possède une unique solution maximale pour tout état initial fixé et toutes commandes associées mesurables.

Preuve : pour le système (3.4), les commandes u_{ins} , u_g sont mesurables et supposés bornés. La fonction $f(t, G(t), u(t))$ de notre système (3.4) est de classe C^1 sur $I \times V \times U$ (les dérivées partielles de f existent et sont continues), le modèle vérifie les hypothèses. Nous avons donc l'existence et l'unicité locale d'une solution maximale.

III.5.2 Etude de la positivité du modèle

Les systèmes biologiques décrivent des variables physiques comme la pression, la concentration, le débit... etc, Ces grandeurs sont bornées et positives par nature, c'est le cas de notre étude sur le métabolisme glucidique chez les patients atteints de diabète type 1.

Un système est considéré positif si :

- Toutes les entrées positives sont associées à une sorte positive
- Les variables d'états doivent rester positives si leurs valeurs initiales sont positives[81].

Pour définir le domaine de validité du système, nous allons étudier la positivité du modèle, en introduisant quelques théorèmes, dont nous ferons usage par la suite et les définitions sont données en annexe.

Théorème 3.2 [82] le système (3.4) est intérieurement positif si et seulement si:

1. La matrice A est Metzler
2. Les matrices B et C sont positives.

Lemme 3.1 [83] une matrice A est dite de Metzler, si tous les éléments hors diagonales de la matrice A sont positifs, C.-à-d. $\alpha_{ij} \geq 0$ pour tout $i \neq j$.

Propriété 3.2 les états du modèle $I_1(t)$, $I_2(t)$, $R_1(t)$, $R_2(t)$, $C_1(t)$ et $C_2(t)$ sont positifs.

Preuve :

Nous allons définir le sous-système suivant

$$\begin{aligned} \dot{x}_{IRC}(t) &= A_{IRC}x_{IRC}(t) + B_{IRC}u_{IRC}(t); \\ y_{IRC}(t) &= C_{IRC}x_{IRC}(t). \end{aligned} \tag{3.9}$$

Ou

$$A_{IRC} = \begin{bmatrix} -\theta_{in2} & \theta_{in2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\theta_{in1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\theta_{r2} & \theta_{r2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\theta_{r1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta_{g2} & \theta_{g2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta_{g1} \end{bmatrix} \text{ est Metzler ,}$$

$$x_{IRC}(t) = \begin{bmatrix} I_1(t) \\ I_2(t) \\ R_1(t) \\ R_2(t) \\ C_1(t) \\ C_2(t) \end{bmatrix}$$

$$B_{IRC} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ \theta_{in1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & \theta_{r1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \theta_{g1} \end{bmatrix} \in R_+^{6 \times 3} ,$$

$$u_{IRC}(t) = \begin{bmatrix} U_{ins}(t) \\ U_{rep}(t) \\ U_g(t) \end{bmatrix} \text{ sont des entrées positives et}$$

$$C_{IRC} \in R_+^{6 \times 6}$$

Fait référence au théorème (3.2), tous les états du sous-système sont positifs

Propriété 3.3 : *l'état du système $G(t)$ est positif*

Preuve :

Par hypothèse on prend : à t_0 , $G(t_0)$ est positif, $G(t_0) > 0$, on suppose qu'il existe $t_j > t_0$ avec $G(t_j) < 0$. Le système $G(t)$ est continu et d'après le théorème des valeurs intermédiaires, $G(t)$ admet une solution à t_k C-a-d $G(t_k) = 0$ avec $G(t_k + h) \leq 0$ et $G(t_k - h) \geq 0$ pour $h \rightarrow 0^+$.

$$\dot{G}_1(t_k) = K_{gr} R_1(t_k) + m_3 C_1(t_k) > 0 \text{ car } R_1(t) \text{ et } C_1(t) \text{ sont positifs}$$

$$\text{Equivalence } \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{G(t_k+h) - G(t_k)}{h} > 0 \Rightarrow G(t_k + h) \geq 0 .$$

Ce qui contredit le fait que $G(t_k + h) \leq 0$, alors l'état du système $G(t)$ est positif.

III.5.3 Etude de la commandabilité et observabilité du système.

III.5.3.1 Commandabilité et observabilité du système linéarisé

Théorème 3.3 [84]: on considère un point d'équilibre (x_e, u_e) du système, la linéarisation du système autour d'un point d'équilibre est donnée par :

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + Bu(t); \\ y(t) &= Cx(t). \end{aligned} \tag{3.10}$$

Les matrices A, B et C sont définies par: $A = \frac{\partial f}{\partial x}(x_e, u_e)$ matrice d'état, $B = \frac{\partial f}{\partial u}(x_e, u_e)$ matrice d'entrée et $C = \frac{\partial h}{\partial x}(x_e, u_e)$ matrice de sortie.

La matrice de la commandabilité est définie par :

$$R = [B, AB, A^2B, A^3B, \dots, A^{n-1}B]. \tag{3.11}$$

Une condition nécessaire et suffisante de commandabilité pour un système linéaire est que le rang de sa matrice de commandabilité est égale à l'ordre du système $\text{rang}(R) = n$ (critère de Kalman).

La matrice d'observabilité est définie par:

$$O = [C, AC, A^2C, A^3C, \dots, A^{n-1}C]^T. \tag{3.12}$$

Une condition nécessaire et suffisante d'observabilité pour un système linéaire soit que le rang de sa matrice d'observabilité est égale à l'ordre du système $\text{rang}(O) = n$ (critère de Kalman)

Propriété 3.4: *le système (3.4) linéarisé est commandable et observable et alors le système non linéaire est localement commandable.*

Preuve :

Soit $x_e = (G_e, I_{1e}, I_{2e}, 0, 0, C_{1e}, C_{2e})$ et $u_e = (U_{inse}, 0, U_{ge})$ est un point d'équilibre pour le système (3.4).

Les matrices du système linéarisé sont données :

$$A = \begin{bmatrix} -m_1 - m_2 * e^{S_1 l_e} & -m_2 S_1 G_e * e^{S_1 l_e} & 0 & k_{gr} & 0 & m_3 & 0 \\ 0 & -\theta_{in2} & \theta_{in2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\theta_{in1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\theta_{r2} & \theta_{r2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta_{r1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta_{g2} & \theta_{g2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta_{g1} \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ \theta_{in1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & \theta_{r1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \theta_{g1} \end{bmatrix}$$

$$C = [1, 0, 0, 0, 0, 0, 0].$$

La matrice de comandabilité est donnée par : $R = [B, AB, A^2B, A^3B, A^4B, A^5B, A^6B]$. Pour calculer le rang de la matrice, nous considérons la matrice de dimension 7 extraite de R et constituée de la matrice B, AB et de la première colonne de la matrice :

$$R = [B, AB, A^2B_{1ere\ col}].$$

$$R = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -G_e * m_2 * S_1 * \theta_{in1} * \theta_{in2} * e^{S_1 l_e} \\ 0 & 0 & 0 & \theta_{in1} * \theta_{in2} & 0 & 0 & -\theta_{in1} * (\theta_{in2}^2 + \theta_{in1} * \theta_{in2}) \\ \theta_{in1} & 0 & 0 & -\theta_{in1}^2 & 0 & 0 & \theta_{in1}^3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \theta_{r1} * \theta_{r2} & 0 & 0 \\ 0 & \theta_{r1} & 0 & 0 & -\theta_{r1}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \theta_{g1} * \theta_{g2} & 0 \\ 0 & 0 & \theta_{g1} & 0 & 0 & -\theta_{g1}^2 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\det(R) = -G_e * m_2 * S_1 * \theta_{g1}^2 * \theta_{g2} * \theta_{in1}^3 * \theta_{in2}^2 * \theta_{r1}^2 * \theta_{r2} * e^{S_1 l_e}$$

Le modèle est localement commandable autour de point d'équilibre car la matrice de comandabilité est de rang 7 (sous la condition que tous les paramètres, sauf m_1 , m_3 et k_{gr} , soient différents de zéro).

La matrice d'observabilité est donnée par : $O = [C, CA, CA^2, CA^3, CA^4, CA^5, CA^6]^T$. Le modèle est localement observable autour de point d'équilibre car la matrice d'observabilité est de rang 7 (sous la condition que tous les paramètres soient différents de zéro).

III.5.3.2 Commandabilité et observabilité du système non linéaire

Pour étudier la commandabilité et l'observabilité du système non linéaire, les outils de la géométrie différentielle, qui sont la dérivée de Lie et le crochet de Lie seront introduites [79], [85], [86], [87], [88], leurs définitions sont données en annexe A.

Théorème 3.4 [86] : une condition nécessaire pour que le système non linéaire, soit localement commandable si :

$$rang\{ g_1, g_2, g_3, [f, g_1], [f, g_2], [f, g_3], [f, [f, g_1]], [f, [f, ad_f^{n-1} g(x)]] \} = n \quad (3.13)$$

Propriété 3.5 : le système (3.4) est localement commandable

Preuve :

Le système (3.4) est affiné en la commande, en effet nous avons :

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t)) + g_1(t)u_1(t) + g_2(t)u_2(t) + g_3(t)u_3(t);$$

Considérons la famille de champs de vecteurs suivante :

$$\{ g_1, g_2, g_3, [f, g_1], [f, g_2], [f, g_3], [f, [f, g_1]], \}$$

Calculons les différents champs de vecteurs :

$$[f, g_1] = \begin{pmatrix} -m_1 - m_2 e^{s_1 I_1(t)} & -m_2 G_1(t) S_1 e^{s_1 I_1(t)} & 0 & k_{gr} & 0 & m_3 & 0 \\ 0 & -\theta_{in2} & \theta_{in2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\theta_{in1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\theta_{r2} & \theta_{r2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta_{r1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta_{g2} & \theta_{g2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta_{g1} \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \theta_{in1} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} 0 \\ -\theta_{in2} \theta_{in1} \\ \theta_{in1}^2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$[f, g_2] = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\theta_{r_2}\theta_{r_1} \\ \theta_{r_1}^2 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$[f, g_3] = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\theta_{g_2}\theta_{g_1} \\ \theta_{g_1}^2 \end{pmatrix}$$

$$[f, [f, g_1]] = \begin{pmatrix} -\theta_{in_2}\theta_{in_1}P_2G_1(t)S_1e^{S_1I_1(t)} \\ -\theta_{in_2}^2\theta_{in_1}-\theta_{in_2}\theta_{in_1}^2 \\ \theta_{in_1}^3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\{g_1, g_2, g_3, [f, g_1], [f, g_2], [f, g_3], [f, [f, g_1]]\} =$$

$$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \theta_{in_1} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \theta_{r_1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \theta_{g_1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ -\theta_{in_2}\theta_{in_1} \\ \theta_{in_1}^2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\theta_{r_2}\theta_{r_1} \\ \theta_{r_1}^2 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\theta_{g_2}\theta_{g_1} \\ \theta_{g_1}^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -\theta_{in_2}\theta_{in_1}m_2G_1(t)S_1e^{S_1I_1(t)} \\ -\theta_{in_2}^2\theta_{in_1}-\theta_{in_2}\theta_{in_1}^2 \\ \theta_{in_1}^3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Déterminant : $\text{Det} = \theta_{r_1}^2\theta_{r_2}\theta_{g_2}\theta_{g_1}^2\theta_{in_2}^2\theta_{in_1}^3m_2G_1(t)S_1e^{S_1I_1(t)}$

Le rang de cette matrice est de dimension $n = 7$ sous la condition que les paramètres soient différents de zéros à l'exception du paramètre m_1, m_3, K_{gr} . C'est donc une famille génératrice de \mathbb{R}^7 . Ainsi, selon le théorème 3.4, le système (3.4) est localement commandable en x pour tout $x \in \mathbb{R}^{7,+}$.

Théorème 3.5 [86]: une condition nécessaire pour que le système non linéaire, soit localement observable si :

$$\text{rang} \{dh(x), dL_f^1 h(x), dL_f^2 h(x), dL_f^{n-1} h(x)\} = n \tag{3.14}$$

Propriété 3.4. *le système (3.4) est localement observable.*

Preuve :

Considérons la famille des vecteurs suivante :

$$\{dh(x), dL_f^1 h(x), dL_f^2 h(x), dL_f^3 h(x), dL_f^4 h(x), dL_f^5 h(x), dL_f^6 h(x)\}$$

Calculons les différents vecteurs :

$$dh(x) = [1 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0]$$

$$dL_f^1 h(x) = [-P_1 - P_2 * e^{S_1 x_2(t)} \quad -P_2 * S_1 * x_1(t) * e^{S_1 x_2(t)} \quad 0 \quad K_{gr} \quad 0 \quad P_3 \quad 0]$$

$dL_f^2 h(x), dL_f^3 h(x), dL_f^4 h(x), dL_f^5 h(x), dL_f^6 h(x)$ sont calculés par MATLAB.

Le rang de la matrice définie par la famille des vecteurs est de dimension $n = 7$ selon le théorème 3.5, le système (3.4) est localement observable en x pour tout $x \in R^{7,+}$.

III.6 Choix des paramètres

L'identifiabilité des paramètres à partir de données cliniques réelles n'a pas pu être établie. En réponse à cette problématique, nous avons formulé les hypothèses suivantes :

Hypothèse 1 :

Nous supposons que l'insuline injectée par la pompe à insuline correspond à l'insuline ordinaire humaine (le pic de la diffusion est de 2 h à 4 h).

Hypothèse 2 :

La distribution du glucagon dans les compartiments distants peut être interprétée comme une modélisation du phénomène cinétique agissant dans le métabolisme glucidique. Plusieurs chercheurs ont étudié la cinétique de cette hormone chez les patients diabétiques de type 1 dans la littérature [76], [89], [90], [91].

En supposant que la pharmacocinétique de l'absorption sous-cutanée du glucagon puisse être modélisée par une structure plus réduite que celle proposée pour l'absorption sous-cutanée du glucagon par Herrero et al [76], nous avons choisi de travailler avec les paramètres identifiés pour ce modèle.

III.7 Etude du modèle en boucle ouvert

Dans les sous-paragraphes suivants, nous allons analyser le modèle chez un patient virtuel en boucle ouverte sous différents scénarii :

III.7.1 Scénario de jeûne (l'effet de débit basal sur la variation de la glycémie)

En période de jeûne, les glucides ingérés sont nulles. Choisisant un débit basal d'insuline et de glucagon fixe ($U_{insb} = 0.0017$, $U_{gb} = 0.01$) conformément aux données cliniques. Ces débits sont administrés lorsque les glycémies initiales sont 1.1g/l, 1.50 g/l et 0.6g/l.

La figure III. 5 illustre de manière convaincante que, lorsque les débits basaux d'insuline et de glucagon sont ajustés de manière appropriée, la glycémie atteint un équilibre, indépendamment de l'état initial du système. Ces résultats mettent en évidence la stabilité du point d'équilibre.

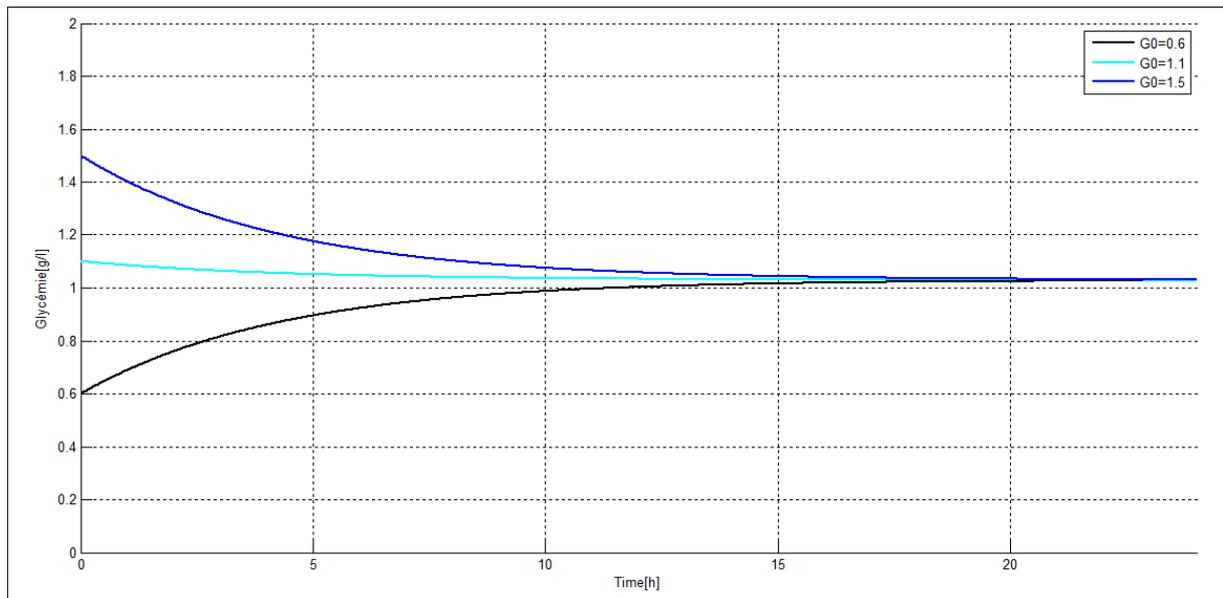


Figure III. 5. Effet des débits basaux d'insuline et de glucagon sur la variation de la glycémie.

Lorsque les débits d'insuline et de glucagon choisis sont différents des débits basaux ($U_{insb} = 0.003$, $U_{gb} = 0.01$) ($U_{insb} = 0.0017$, $U_{gb} = 0.02$), la glycémie simulée converge vers une valeur d'hypoglycémie de $G=0.5$ g/l et d'hyperglycémie $G=2.1$ g/l respectivement, le système est stable mais il n'atteint pas son équilibre physique (voir la figure III. 6 et la figure III. 7).

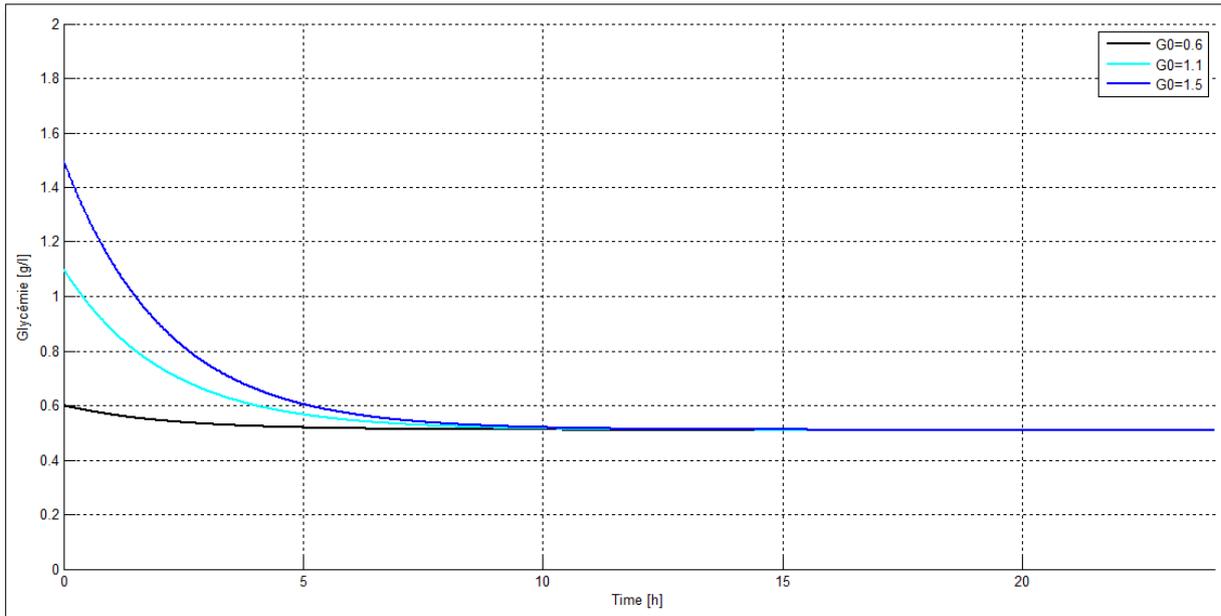


Figure .III. 6. L'effet d'un débit constant $U_{insb} = 0.003$, $U_{gb} = 0.01$ sur la variation de la glycémie.

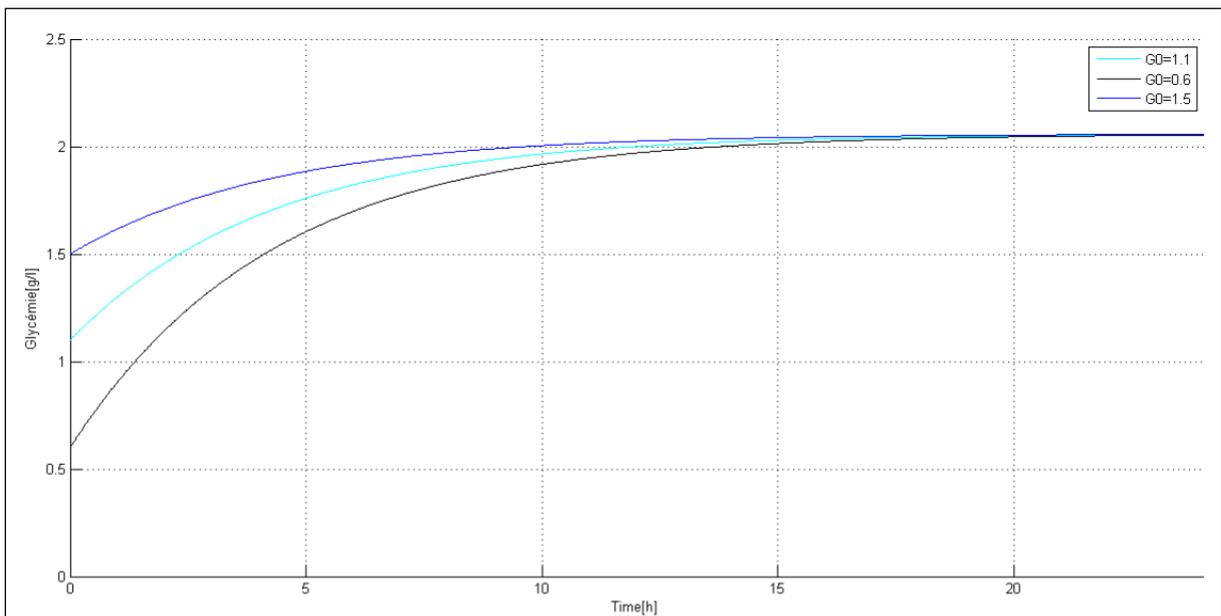


Figure .III. 7. L'effet d'un débit constant $U_{insb} = 0.0017$, $U_{gb} = 0.02$ sur la variation de la glycémie.

III.7.2 Scénario repas sans bolus (comportement sans bolus)

Initialement la glycémie est à 1.1 g/l et avec les débits basaux d'insuline et de glucagon infusés, 3 repas sont pris par le patient de 80g, 100g et 120g de carbohydrates ayant lieu respectivement à 7 :00, 12 :00 et 19 :00 sans administration de bolus (glucagon ou insuline supplémentaire).

Le taux de glucose s'accroît jusqu'à la fin du processus digestif et ne décroît pas. Les débits basaux d'insuline et de glucagon n'ont aucun effet sur la variation de la glycémie bien qu'ils se manifestent uniquement en période de jeûne.

Nous constatons également que la glycémie n'est pas bornée donc elle peut atteindre des valeurs critiques pour le patient qui ont des conséquences graves voir le coma ou le décès, un tel résultat nous met dans l'obligation de synthétiser un régulateur pour gérer ces points critiques.

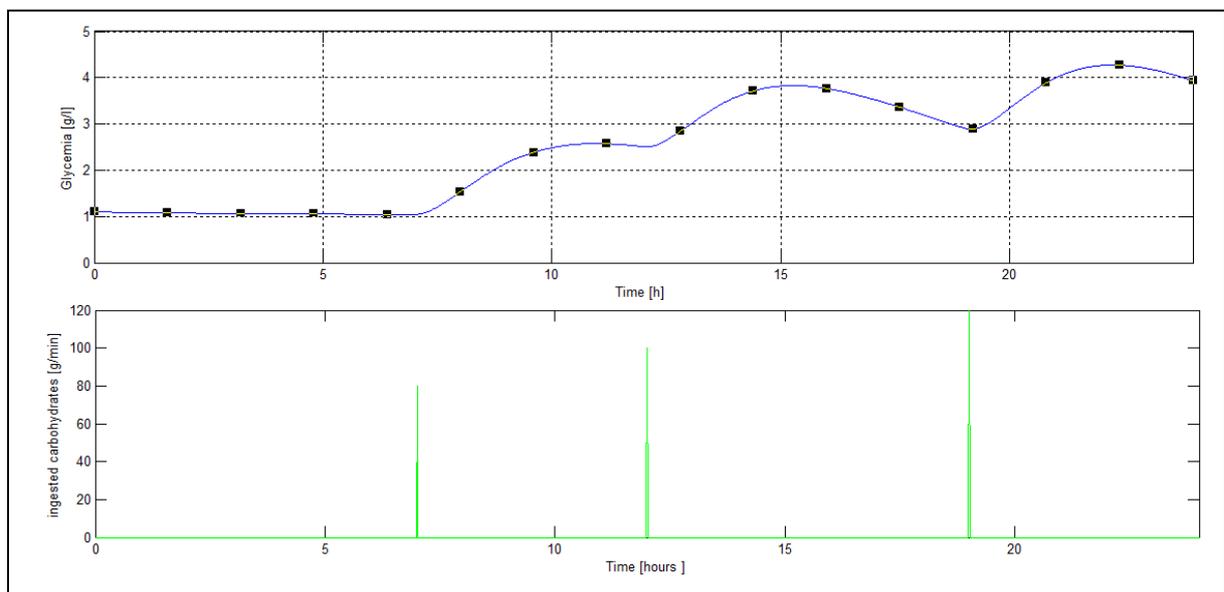


Figure III. 8. Comportement du modèle avec trois (03) repas et sans bolus.

III.7.3 Comparaison entre les deux modèles

Nous allons simuler les deux modèles (le modèle étendu ainsi que le modèle de base) sous les mêmes conditions. En période de jeûne, partant d'une glycémie initiale de $G_0 = 0.5 \text{ g/l}$, nous remarquons que la glycémie pour le modèle étendu atteint la zone d'équilibre dans une durée de 5 h et maintient cet équilibre. En revanche, dans le modèle de base, le système converge vers des valeurs d'hyperglycémie et cela revient à l'erreur de modélisation, la production endogène a été modélisée par une constante ce qui est contradictoire avec les données cliniques. De plus, l'hormone de contre régulation n'est pas prise en compte dans cette étude, d'où le domaine de validité du modèle est restreint, des limitations observées dans la zone de valeurs faibles glycémiques.

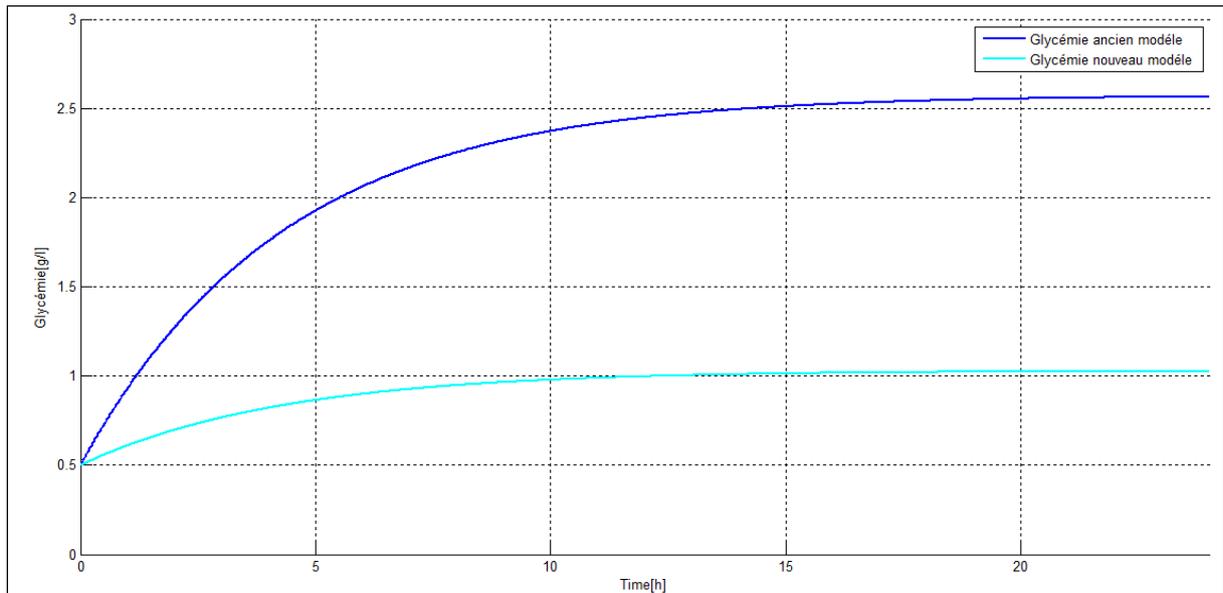


Figure .III. 9. Comparaison entre les deux modèles en période de jeûne.

III.7.4 Effet de types d'insuline sur la glycémie

Initialement, la glycémie est à 1.1 g/l et avec les débits basaux d'insuline et de glucagon infusés, un repas de 80 g de glucides est pris par le patient à 7 :000 avec injection de bolus d'insuline. 4 types d'insulines sont utilisés pour cette simulation à savoir, l'insuline ultra rapide (le pic d'action à 30 min), l'insuline rapide (le pic d'action à 1h), l'insuline ordinaire (le pic d'action à 110 min) et l'insuline lente (le pic d'action à 240 min) voir la figure (III.10).

La figure (III.11) illustre le comportement du taux de glucose dans le plasma sous différents types d'insuline. L'insuline rapide et ultra rapide ont un effet hypoglycémique (voir leurs durée d'action et l'efficacité des pics d'action). En revanche, l'insuline lente a un effet d'hyperglycémie, la quantité des glucides consommés n'a pas été compensée par l'insuline administrée suite au retard dans son action".

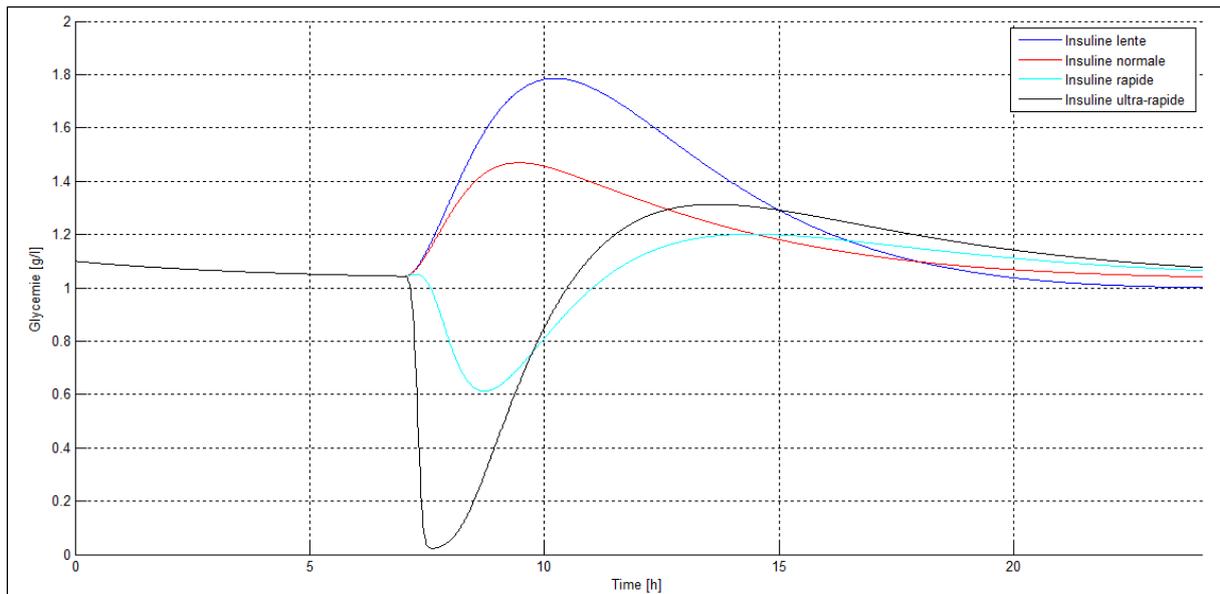


Figure .III. 10. Effet des types d'insuline sur la glycémie

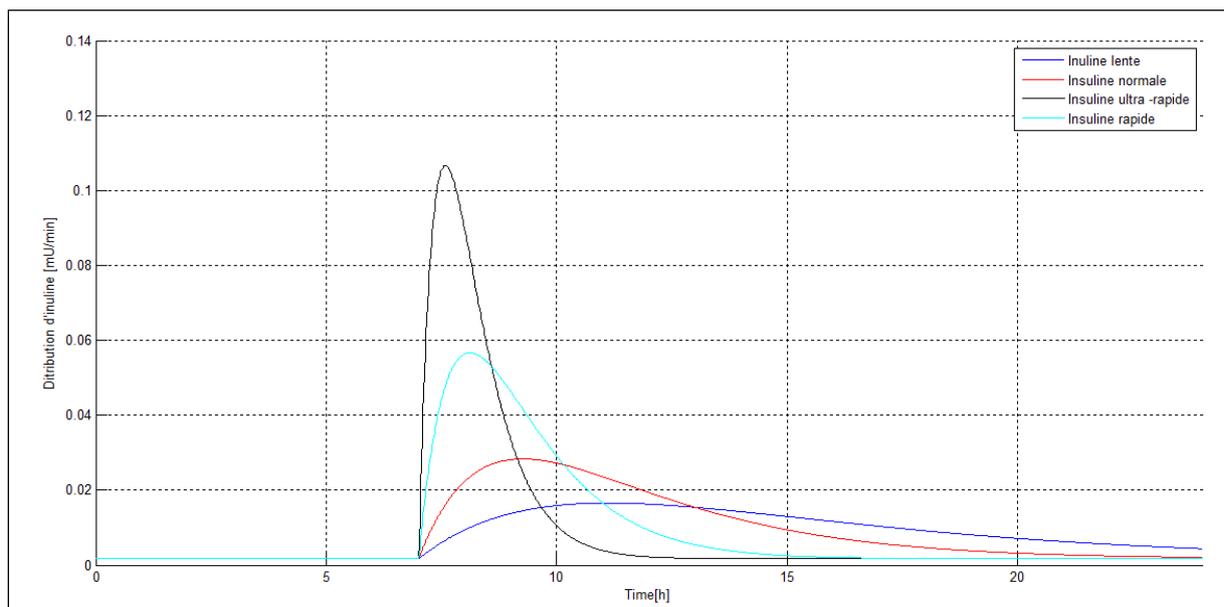


Figure .III. 11. La durée d'action et l'efficacité des types d'insuline

III.8 Conclusion

Dans le cas de cette étude, nous avons décrit un système étendu modélisant le métabolisme glucidique. Selon la dynamique d'hormones contre régulation, « le glucagon » est pris en compte. Les équations d'états du modèle ont été élaborées de manière à être aisément reconnaissables à partir de données disponibles de manière non contraignante pour le patient.

Nous avons étudié les propriétés mathématiques de ce modèle à savoir la recherche des points d'équilibre, l'existence et l'unicité des solutions, la positivité des équations d'états ainsi que l'observabilité et la commandabilité du système linéaire et non linéaire.

La simulation des scénarii en boucle ouverte montre que les débits basaux d'insuline et de glucagon permettent de maintenir l'équilibre du système en période de jeûne alors qu'en période postprandiale elles n'ont aucune influence, le calcul du bolus est nécessaire dans ce cas. Une comparaison entre le modèle étendu et le modèle de base a montré la limitation du modèle de base, voir la restriction d'utilisation dans la zone des valeurs faibles glycémiques.

Chapitre IV. Contrôle de la glycémie par des approches non linéaires

IV.1 Introduction

Une importance cruciale est donnée par les chercheurs pour le contrôle non linéaire des systèmes, vu que la plage de fonctionnement des méthodes linéaires conventionnelles est restreinte. La stabilité du système et la validité du contrôle linéaire ne sont pas garanties en dehors de leur domaine de fonctionnement.

Les systèmes non linéaires complexes notamment les systèmes physiologiques (métabolisme glucidique) présentent des perturbations et des incertitudes. Ces dernières ont des effets importants sur la performance ou la stabilité du système, D'où un intérêt particulier est donné aux commandes non linéaires, connues par leur simplicité de mise en œuvre et leur robustesse.

La commande mode glissant a été largement adoptée comme méthode de contrôle pour commander une grande variété de systèmes non linéaires dans divers domaines : la robotique [92], la biologie [93], la mécanique [94] et autres. Le principe de la commande à mode glissant est de contrôler tous les états du système sur un espace d'état, nommé la surface de glissement.

La technique de la commande du Backstepping, considérablement employée pour contrôler les systèmes non linéaires, est une méthode récursive qui implique l'utilisation d'un état du système comme une commande virtuelle. Il est important de souligner que la stabilité de cette approche repose sur l'application de la fonction de Lyapunov [95].

Ce chapitre est consacré à l'élaboration des commandes non linéaires notamment le mode glissant et le Backstepping, pour réguler la glycémie chez les patients diabétiques de type 1. Nous commencerons par présenter les fondements de la commande par mode glissant, ainsi que les étapes nécessaires à sa synthèse. Ensuite, nous introduirons une approche de commande d'ordre supérieur basée sur le Super-Twisting. Par la suite, nous examinerons une méthode de commande par mode glissant à double action, permettant de gérer à la fois la quantité d'insuline et de glucagon. En second lieu, nous développerons un contrôleur utilisant la méthode du Backstepping.

IV.2 Review sur le contrôle de la glycémie

Durant les dernières décennies, plusieurs stratégies de contrôle ont été envisagées et conçues pour la boucle fermée de régulation de la glycémie afin de maintenir le niveau de glucose dans la plage de sécurité d'environ 70 à 126 mg/dl : La commande classique PID (Proportionnel-Intégral-Drivée)[96], la commande prédictive [97], la commande Backstepping [98], la commande adaptative [99] et la commande par mode glissant [15], [100].

Nous allons présenter ci-dessus une revue de la littérature sur les travaux récents traitant le contrôle de la glycémie par mode glissant et Backstepping.

Abu-Rmileha et al (2010) [100] ont élaboré un contrôleur robuste associé à deux techniques de contrôle, le mode glissant et le modèle interne. Le schéma de contrôle proposé a été évalué in silico pour tester les performances des algorithmes. Les résultats des simulations montrent une bonne performance du contrôleur dans des conditions de jeûne et de rejet des perturbations des repas, et sa robustesse face aux erreurs d'estimation des repas.

Menani et al (2017) [101] ont présenté la commande par mode glissant positive, Une perfusion positive et significative d'insuline via SMC a été théoriquement démontrée. Le facteur d'insuline plasmatique s'est révélé positif dans la plus grande quantité invariante positive sous SMC. SMC ne prend pas en compte l'approximation ou la saturation pour le contrôle glycémique.

Ahmed et al (2017) [102] ont conçu un contrôleur robuste utilisant un algorithme de Super Twisting pour réguler le taux de glycémie chez les patients diabétiques. Les résultats de simulation numérique montrent les avantages du contrôleur proposé tels que la robustesse aux perturbations externes, l'absence de chattering, moins d'effort de contrôle et un suivi précis du débit. Le contrôleur proposé peut donc être considéré comme un choix approprié pour concevoir des pompes à insuline automatiques pour patients diabétiques.

Heydarinejad et Delavari (2017) [103] ont présenté un contrôle de mode glissant d'ordre fractionnaire et un contrôle adaptatif de mode glissant d'ordre fractionnaire pour stabiliser de manière robuste le niveau de concentration de glucose d'un patient diabétique en présence de variations de paramètres et de perturbations de repas multiples. Le résultat de la simulation numérique montre les avantages proposés par le contrôleur, par exemple la robustesse, la haute précision en présence de multiples perturbations et le suivi de la référence dans le temps approprié est vérifié.

Djouima et al (2018) [104] ont proposé un contrôleur par Backstepping associé à un filtre de Kalman pour estimer les états du système. Les résultats de la simulation confirment l'efficacité de cette commande pour la régulation de la glycémie chez un patient diabétique de type 1.

Djouima et al (2018) [105] ont présenté une comparaison entre deux méthodes de contrôle appliquées sur le modèle de Bergman : le mode glissant de premier ordre (FOSMC) avec un SMC d'ordre supérieur basé sur l'algorithme de contrôle de Super twisting. Les résultats obtenus révèlent clairement des performances améliorées du SMC d'ordre supérieur proposé dans la régulation du taux de glycémie dans la plage glycémique normale en termes de précision et de robustesse.

Babar et al (2019) [106] ont proposé trois contrôleurs non linéaires : le contrôleur Integral Backstepping (IBS), le contrôleur Backstepping (BS) et le contrôleur Fuzzy Logic (FLC). Les résultats de simulation montrent que la commande IBS est plus performante que BS, et FLC en termes de temps de convergence, d'erreur en régime permanent et de dépassements/sous-dépassements.

Dansa et al (2020) [107] ont proposé deux stratégies de contrôle différentes : la commande par mode glissant de premier ordre et terminal par mode glissant (dans leurs versions continues et discontinues). Une analyse rigoureuse de stabilité est réalisée pour les deux systèmes en boucle fermée au moyen de la théorie de Lyapunov.

Babar et al (2021)[14] ont considéré trois contrôleurs non linéaires (le mode glissant SMC, le back-stepping mode glissant BSMC, Super-Twisting SOSMC) pour réguler la concentration de glucose chez les patients diabétiques type 1. Les performances de chaque contrôleur proposé ont été analysées par les résultats de simulation dans MATLAB/Simulink en présence de perturbations sous forme de bruit gaussien. La méthode de super Twisting élimine le

phénomène de chattering qui apparaît dans le SMC conventionnel. Les trois contrôleurs ont montré une robustesse suffisante pour le rejet des perturbations et d'incertitudes liées au modèle.

Sepasi et al (2021)[108] ont présenté une commande adaptative par Backstepping pour réguler la glycémie chez les diabétiques de type 1. Le modèle minimal de Bergman (BMM) est utilisé. Les résultats montrent les avantages du contrôleur proposé tels qu'un temps de convergence approprié, une robustesse en présence de perturbations externes et d'incertitudes sur les paramètres du corps humain.

Khaqan et al (2022) [109] ont proposé divers algorithmes de contrôle linéaires et non linéaires implémentés sur un simulateur UVA/Padova. Les techniques linéaires incluent le dérivé proportionnel intégral (PID) et le régulateur quadratique linéaire (LQR), et la stratégie de contrôle non linéaire comprend le contrôle en mode glissant (SMC), qui sont mises en œuvre dans ce travail de recherche pour la surveillance continue des niveaux de glucose. La comparaison des performances basée sur les résultats de simulation a démontré que le SMC s'est avéré le plus efficace en termes de régulation du profil de glucose.

Mughal et al (2023) [110] ont proposé différentes stratégies de contrôle appliquées sur le modèle de HOVORKA modifié : Le mode glissant SMC, l'intégrale et double intégrale mode glissant ainsi que le PID. Le SMC avec effet de double intégration a obtenu de meilleurs résultats en termes de stabilisation, de convergence et d'erreur en régime permanent et élimine également le phénomène de chattering.

Mahour et al (2022) [15] ont présenté un modèle étendu représentant le métabolisme glucidique chez un patient diabétique type 1, en intégrant l'action d'hormone de contre-régulation de l'insuline, le glucagon. Ensuite, ils ont élaboré un contrôle non linéaire en boucle fermée par la commande mode glissant à double actions qui permet une compensation efficace des taux faibles de glucose et d'éviter les pics d'hypoglycémie ainsi que d'éliminer la contrainte de positivité de la commande.

IV.3 Commande par mode glissant

IV.3.1 Concept de base de la commande par mode glissant

La commande par mode glissant (SMC) est une approche de contrôle robuste qui repose sur le concept de transformation de la structure du contrôleur avec l'état du système, dans le but d'atteindre la réponse souhaitée de manière efficace[110]. Cette commande oscille entre deux valeurs selon une logique de commutation spécifique notée $S(x)$, et sa fréquence de commutation est variable et théoriquement infinie.

Cette approche de commande se base sur le principe de convergence vers une surface définie par la surface de glissement ensuite le maintien et le glissement vers le point désiré le long de celle-ci (voir la figure.IV.1).

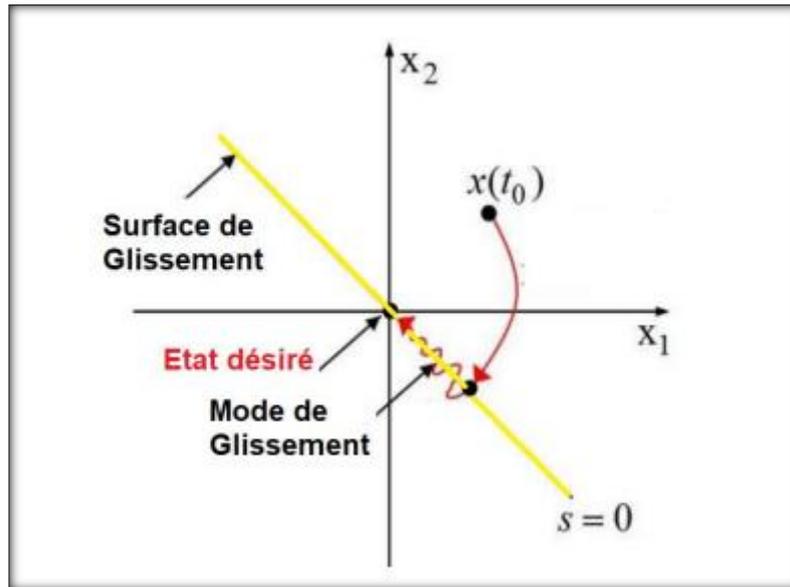


Figure. IV. 1. Principe de la commande par mode glissant [111].

Les deux concepts essentiels pour synthétiser une commande par mode glissant sont :

1. Déterminer une surface de glissement tout en assurant que les trajectoires du système répondent aux objectifs souhaités : la poursuite, la stabilité et la régulation ;
2. Trouver la loi de commande qui garantit l'attractivité de toutes les trajectoires d'état vers la surface de glissement et les maintenir sur cette surface.

IV.3.2 Choix de la surface de glissement

Le comportement dynamique désiré du système est représenté par la surface de glissement. Le choix de cette dernière considère le nombre et la forme nécessaires en fonction de la fonction d'objectif visée. Une formule générale de la surface de glissement a été proposée par Slotine [111] qui garantit la convergence de la trajectoire d'état vers sa valeur désirée.

La surface de glissement de Slotine est donnée par cette équation :

$$S(t) = \left(\frac{d}{dt} + \lambda \right)^{r-1} e(t) \quad (4.1)$$

e : L'erreur du système, représentée par l'écart entre la sortie du système et la référence donnée ;

r : Le degré relatif du système, défini par le nombre de fois qu'il faut dériver la sortie pour faire apparaître la commande ;

λ : Constante positive, présente la bande passante du contrôle désiré.

La surface de glissement est définie indépendamment de la loi de commande, cependant cette dernière est déterminée sur la base de la surface de glissement.

IV.3.3 Condition d'élaboration de la loi de commande

Pour synthétiser la loi de commande, la surface de glissement doit satisfaire les deux conditions suivantes :

$$S(t) = \dot{S}(t) = 0 ; \quad (4.2)$$

$$S(t) \dot{S}(t) < 0 ; \quad (4.3)$$

Les critères de stabilité LYAPUNOV sont vérifiés, voir que :

$$V(x) = \frac{1}{2} S^2(x) \text{ est définie positive ;}$$

$$\dot{V}(x) = S(x) \dot{S}(x) \text{ est définie négative si } S \text{ et } \dot{S} \text{ sont de signes opposés ;}$$

La loi de commande est composée de deux commandes, à savoir :

- **Une commande continue :** La commande est déterminée pour garantir le glissement sur la surface de glissement vers l'état désiré, elle doit satisfaire la condition de glissement $S(t) = \dot{S}(t) = 0$. En présence d'une perturbation, la commande continue peut en effet amener à réduire autant que nous voulons l'amplitude de la partie discontinue.
- **Une commande discontinue :** La commande est déterminée pour garantir la convergence vers la surface de glissement, elle doit satisfaire la condition d'attractivité $S(t) \dot{S}(t) < 0$. La commande discontinue est définie par la fonction $K \text{sign}(s(x))$ qui permet l'oscillation du point de fonctionnement autour de la surface de glissement avec une amplitude minimale et une fréquence élevée si le correcteur est bien calculé.

La fonction sign est définie comme suit :

$$\text{sign}(s(x)) = \begin{cases} 1 & \text{si } \text{sign} > 0 \\ -1 & \text{si } \text{sign} < 0 \end{cases} \quad (4.4)$$

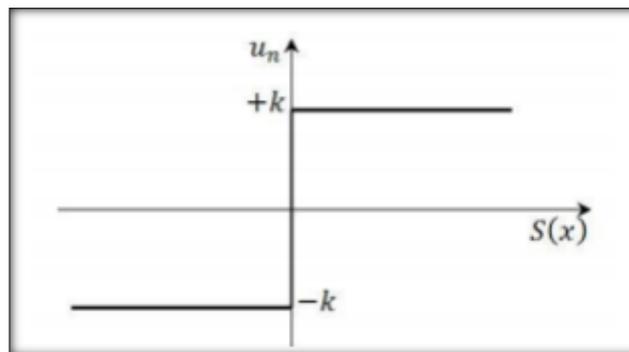


Figure. IV. 2. Représentation de la commande discontinue.

IV.3.4 Limitations de la commande par mode glissant

- **Problème de chattering** : appelé réticence, ce phénomène est caractérisé par de fortes oscillations autour de la surface de glissement qui est due au caractère discontinu de la commande. Le chattering peut affecter les performances du système et même conduire à l'instabilité. Les fortes oscillations mécaniques dégradent les actionneurs.

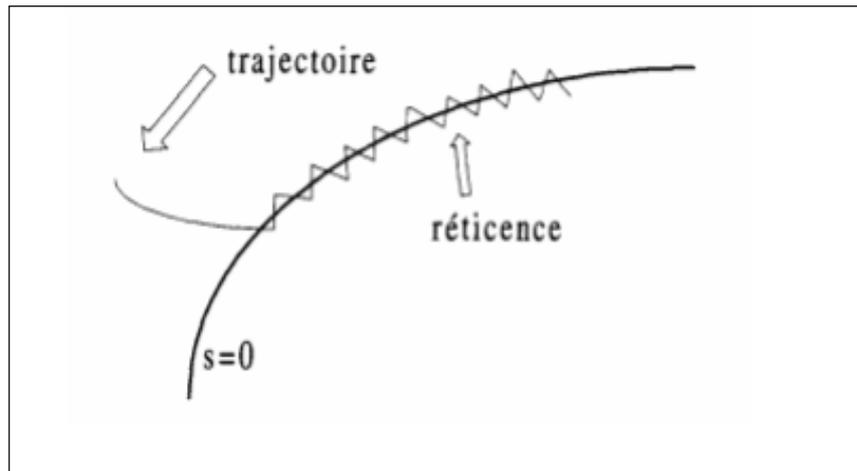


Figure. IV. 3. Phénomène de chattering

IV.3.5 Solution proposée pour le problème de chattering

Plusieurs méthodes ont été proposées pour éliminer ou réduire le phénomène de chattering, ci-dessous nous allons les présenter :

IV.3.5.1 La Fonction saturation

Cette méthode consiste à remplacer la fonction discontinue par la fonction saturation. Cette dernière établit une bande limite autour de la surface de glissement, assurant ainsi un lissage.

La fonction saturation est donnée comme suit :

$$Sat(s) = \begin{cases} \frac{s}{\varepsilon} & \text{si } |s| \leq \varepsilon \\ \text{sign}(s) & \text{si } |s| > \varepsilon \end{cases} \quad (4.5)$$

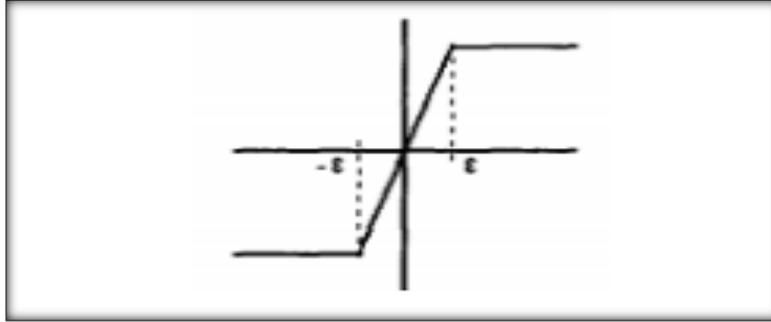


Figure. IV. 4.Fonction saturation [111].

IV.3.5.2 Modes glissants d'ordre supérieur

Dans cette méthode, le terme de la commande discontinue ne figure pas directement dans la formule synthétisée de la loi de commande mais il apparaît dans l'une de ses dérivées supérieures ce qui permet de limiter le problème de réticence et de garantir la robustesse, la convergence en temps fini et d'améliorer la précision asymptotique.

Dans la littérature, de nombreux algorithmes de mode glissant d'ordre 2 ont été présentés, parmi eux :

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

IV.3.6 Synthèse de loi de Commande par mode glissant pour le modèle proposé

Il s'agit de réguler le taux de sucre d'un patient diabétique en gérant la quantité d'insuline injectée dans le corps humain. Un algorithme de calcul est nécessaire pour déterminer avec précision le temps d'injection et la quantité délivrée.

L'objectif du contrôle est de trouver une loi de commande U_{ins} par la méthode mode glissant pour forcer la sortie du système (la glycémie mesurée) y à suivre la référence y_r et de manière à ce que l'erreur e tende vers zéro en présence des perturbations exogènes (activité physique, repas) et des variations des paramètres.

L'erreur du système 3.4 est défini comme suit :

$$e(t) = y(t) - y_r(t); \quad (4.6)$$

Le choix de la surface de glissement :

Le Degré relatif (r) du système 3.4 est de trois donc la surface de Slotine choisie est donnée :

$$S(t) = \ddot{e}(t) + 2\lambda\dot{e}(t) + \lambda^2 e(t); \quad (4.7)$$

Eventuellement la dérivée de cette surface est présentée comme suit :

$$\dot{S}(t) = \ddot{e}(t) + 2\lambda\dot{e}(t) + \lambda^2 e(t); \quad (4.8)$$

Nous allons calculer la première, la deuxième et la troisième dérivée de l'erreur :

$$\begin{aligned} \dot{e}(t) &= \dot{y}(t) - \dot{y}_r(t) = \dot{y}(t) \\ \dot{e}(t) &= -m_1\dot{G}_1(t) - m_2\dot{G}_1(t)e^{S_1I_1(t)} + K_{gr}R_1(t) + m_3C_1(t); \end{aligned} \quad (4.9)$$

$$\begin{aligned} \ddot{e}(t) &= \ddot{y}(t) - \ddot{y}_r(t) = \ddot{y}(t) \\ \ddot{e}(t) &= -m_1\ddot{G}_1(t) - m_2\ddot{G}_1(t)e^{S_1I_1(t)} - m_2 S_1\dot{G}_1(t)\dot{I}_1(t)e^{S_1I_1(t)} + K_{gr}\dot{R}_1(t) \\ &\quad + m_3\dot{C}_1(t); \end{aligned} \quad (4.10)$$

$$\begin{aligned} \ddot{e}(t) &= \ddot{y}(t) - \ddot{y}_r(t) = \ddot{y}(t) \\ \ddot{e}(t) &= -m_1\ddot{G}_1(t) - m_2\ddot{G}_1(t)e^{S_1I_1(t)} - m_2 S_1\dot{G}_1(t)\dot{I}_1(t)e^{S_1I_1(t)} \\ &\quad - m_2 S_1\dot{G}_1(t)\dot{I}_1(t)e^{S_1I_1(t)} - m_2 S_1\dot{G}_1(t)\ddot{I}_1(t)e^{S_1I_1(t)} \\ &\quad - m_2 S_1^2\dot{G}_1(t)\dot{I}_1^2(t)e^{S_1I_1(t)} + K_{gr}\ddot{R}_1(t) + m_3\ddot{C}_1(t) \\ &= f - \varphi U_{ins}; \end{aligned} \quad (4.11)$$

f et φ sont des fonctions (le détail est donné en annexe)

En remplaçant les équations (4.9) (4.10) (4.11) dans l'équation (4.8), on aura :

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= \ddot{e}(t) + 2\lambda\dot{e}(t) + \lambda^2 e(t); \\ \dot{S}(t) &= f - \varphi U_{ins} + 2\lambda(-m_1\dot{G}_1(t) - m_2\dot{G}_1(t)e^{S_1I_1(t)} - m_2 S_1\dot{G}_1(t)\dot{I}_1(t)e^{S_1I_1(t)} \\ &\quad + K_{gr}\dot{R}_1(t) + m_3\dot{C}_1(t)) + \lambda^2 (-m_1G_1(t) - m_2G_1(t)e^{S_1I_1(t)} \\ &\quad + K_{gr}R_1(t) + m_3C_1(t)); \end{aligned} \quad (4.12)$$

Etant donné que \dot{S} est défini négatif alors :

$$\dot{S} = -k\text{sign}(s)$$

En réécrivant l'équation (4.12) et en la résolvant, nous obtenons la commande U_{ins} comme :

$$\begin{aligned} -k\text{sign}(S) &= f - \varphi U_{ins} + 2\lambda(-m_1\dot{G}_1(t) - m_2\dot{G}_1(t)e^{S_1I_1(t)} - m_2 S_1\dot{G}_1(t)\dot{I}_1(t)e^{S_1I_1(t)} \\ &\quad + K_{gr}\dot{R}_1(t) + m_3\dot{C}_1(t)) + \lambda^2 (-m_1G_1(t) - m_2G_1(t)e^{S_1I_1(t)} + K_{gr}R_1(t) \\ &\quad + m_3C_1(t)); \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
U_{ins} = \frac{1}{\varphi} & \left(f + 2\lambda \left(-m_1 \dot{G}_1(t) - m_2 \dot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} \right. \right. \\
& \left. \left. + K_{gr} \dot{R}_1(t) + m_3 \dot{C}_1(t) \right) \right. \\
& \left. + \lambda^2 \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) \right) \right. \\
& \left. + k \text{sign}(S) \right)
\end{aligned} \tag{4.13}$$

Cette commande est subdivisée en deux parties : une commande continue et une commande discontinue

$$U_{ins} = U_c + U_{dis} \tag{4.14}$$

$$\begin{aligned}
U_c = \frac{1}{\varphi} & \left(f + 2\lambda \left(-m_1 \dot{G}_1(t) - m_2 \dot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} \dot{R}_1(t) \right. \right. \\
& \left. \left. + m_3 \dot{C}_1(t) \right) + \lambda^2 \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) \right) \right)
\end{aligned}$$

$$U_{dis} = \frac{1}{\varphi} (k \text{sign}(S))$$

Nous allons définir la fonction de Lyapunov ainsi :

$$V(x) = \frac{1}{2} S^2(x) \text{ est définie positive ;}$$

$\dot{V}(x) = S(x) \dot{S}(x) = -k S \text{sign}(S) = -k|S|$, la dérivé de la fonction de Lyapunov est définie négative;

Alors le système est stable au sens du théorème de Lyapunov .

Les paramètres du système et de la commande sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau. IV. 1. Paramètres du système et de la commande

Paramètres	Valeurs	Unités
m_1	0.003	min-1
m_2	0.0008	min-1
m_3	0.04	mg/dl
K_{gr}	0.04	mg/(dl/min)
$-\theta_{g2}$	0.2	min-1
$-\theta_{g1}$	0.02	min-1
$-\theta_{in2}$	0.009	min-1
$-\theta_{in1}$	0.006	min-1
$-\theta_{r2}$	0.02	min-1
$-\theta_{r1}$	0.008	min-1

S_1	60	pmol/min
λ	0.1	
k	1	

IV.3.7 Résultats de simulation

Dans cette partie, nous allons tester les performances et la robustesse de la commande mode glissant.

La figure (IV.5) présente une simulation d'un patient virtuel en présence d'une période critique qui est l'hyperglycémie. Initialement, le taux de glucose dans le sang est de l'ordre de 4 g/l, dépassant l'intervalle des valeurs de sécurité. La glycémie est réduite à la valeur désirée dans un délai de temps satisfaisant. Ce résultat montre les performances du contrôleur en présence d'hyperglycémie.

La figure (IV.6) illustre le signal de la commande qui correspond à la quantité d'insuline injectée, nous remarquons la présence de chattering qui est due à la commande mode glissant. La figure (IV.7) montre la distribution d'insuline dans le compartiment 1 (plasma), et une variation importante de l'insulinémie au début. Cette quantité d'insuline absorbée permet de réduire le taux de glucose dans un délai minimal. Après la stabilisation de la glycémie, uniquement l'insuline basale sera absorbée.

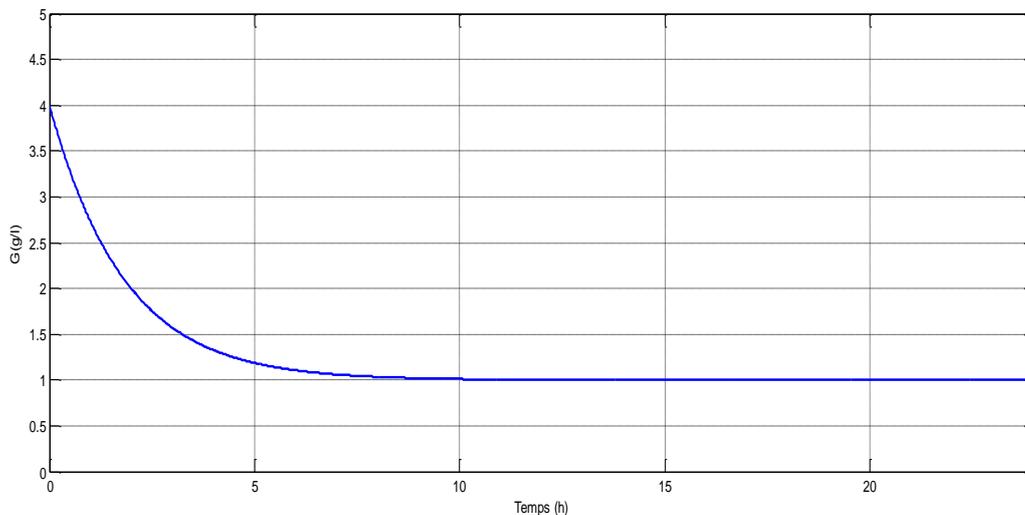


Figure. IV. 5. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hyper glycémie.

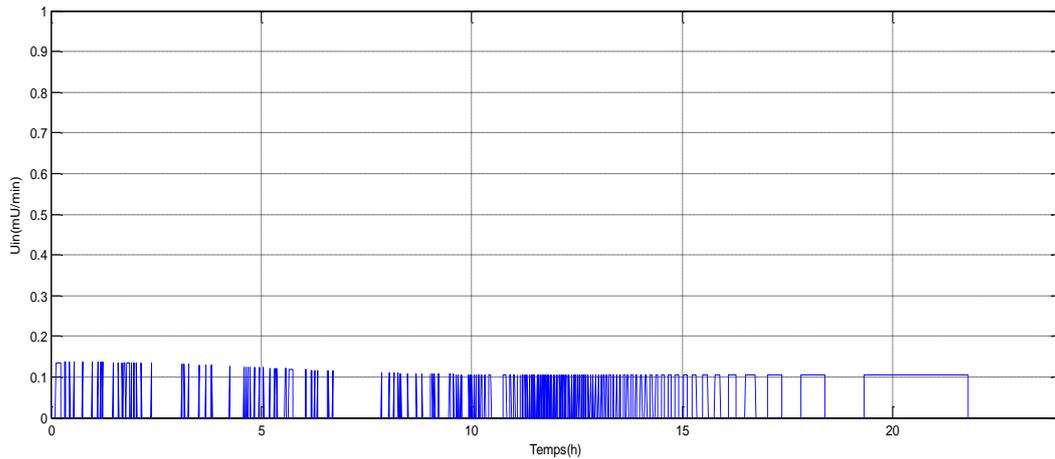


Figure. IV. 6.Le signal de commande (correspond à la quantité d'insuline injectée par minute).

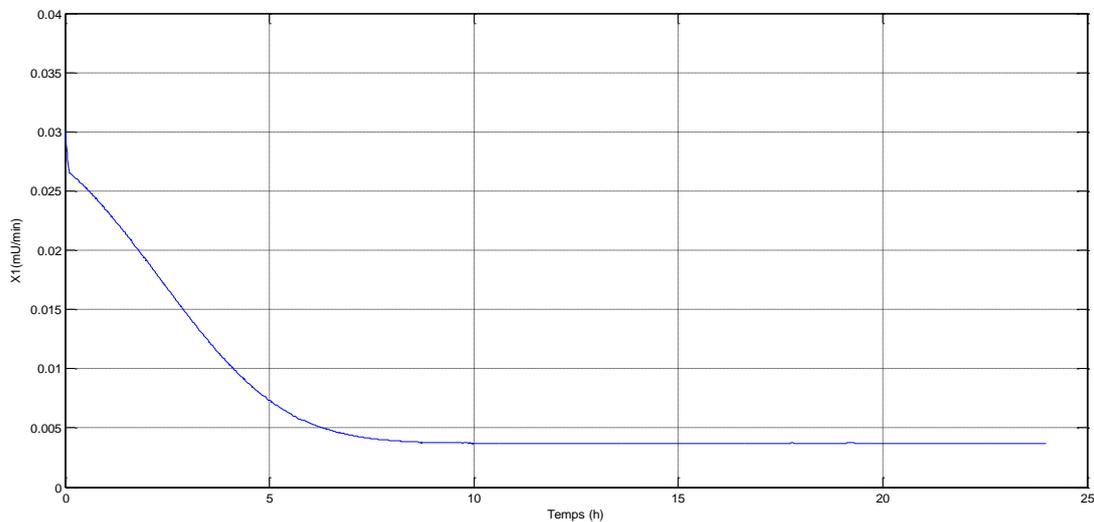


Figure .IV.7. La distribution d'insuline dans le compartiment 1.

La simulation dans la figure (IV.8) met en scène un patient virtuel confronté à une hypoglycémie. Initialement, la concentration de glucose dans le sang est d'environ 0.4 g/l, une situation potentiellement dangereuse pour le patient. Cependant, la glycémie est rapidement ramenée à un niveau sûr dans un laps de temps satisfaisant.

La figure (IV.9) illustre le signal de commande, où des oscillations importantes sont observées, attribuables au phénomène de chattering. De plus, une portion du signal est négative, ce qui est sans signification puisque la commande de contre-régulation (l'injection de glucagon) n'a pas été intégrée dans la formulation de la loi de commande.

La figure (IV.10) présente la répartition de l'insuline dans le compartiment 1. Une réduction de l'absorption de l'insuline est observée pendant la période d'hypoglycémie. Après la stabilisation du taux de glucose, seule l'insuline basale est absorbée.

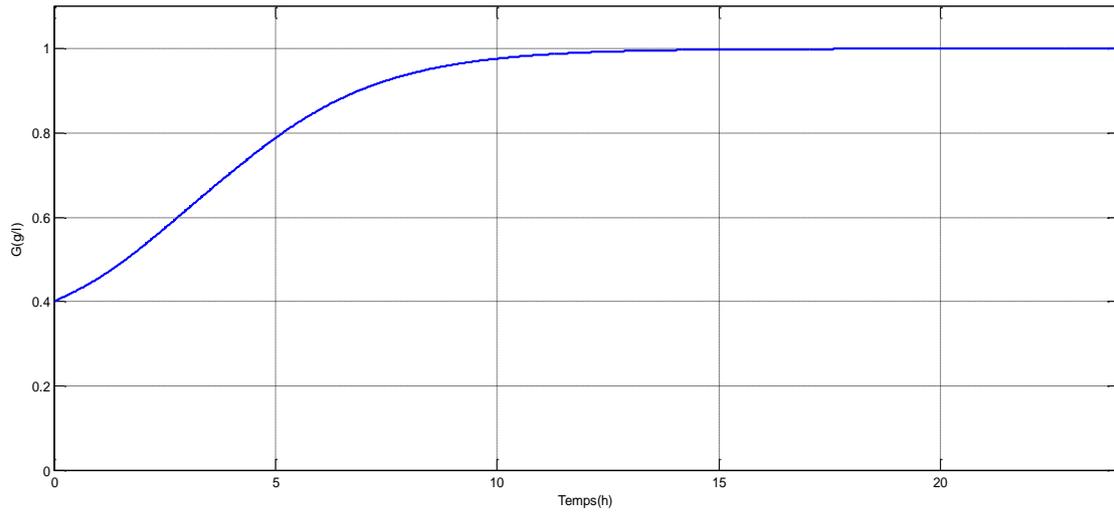


Figure. IV. 9. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hypoglycémie

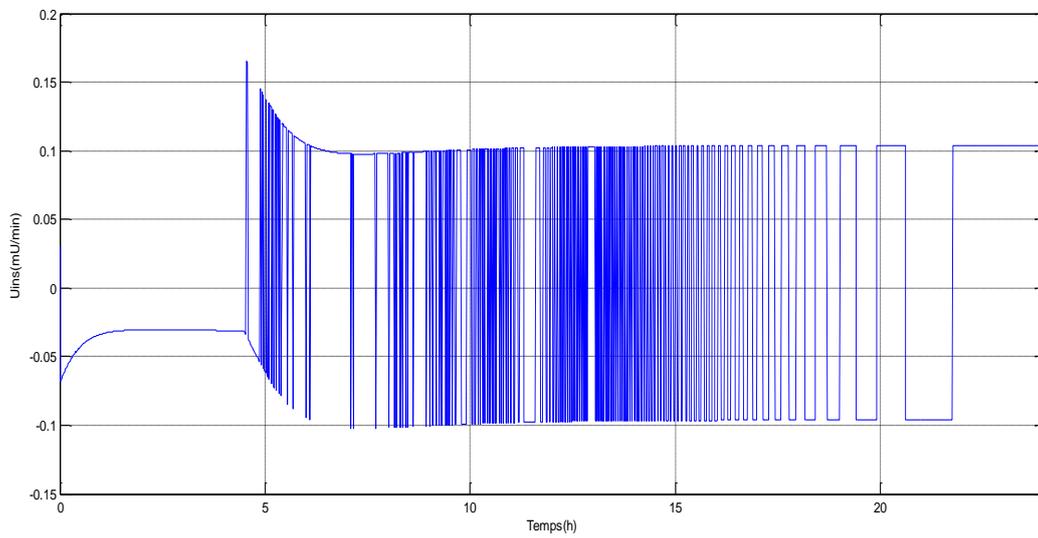


Figure. IV. 10. Le signal de la commande.

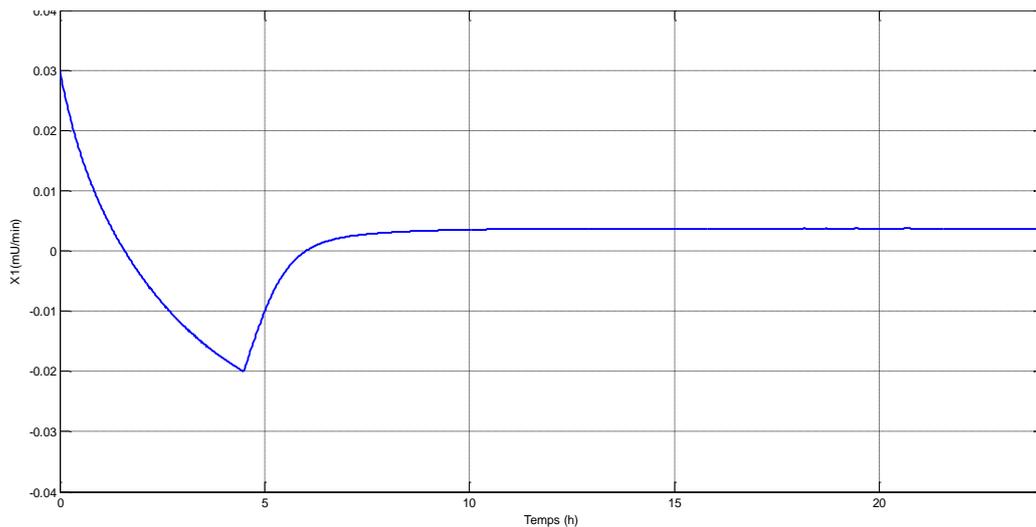


Figure. IV. 11. La distribution d'insuline dans le compartiment 1

La figure (IV.12) illustre l'évolution de la glycémie d'un patient virtuel en réponse à une perturbation externe, à savoir l'ingestion de repas. Initialement, la glycémie du patient est de 3 g/l, et il consomme trois repas de 80g, 120g et 100g à 7h00, 12h00 et 19h00 respectivement. Il est remarquable que la glycémie reste dans une plage de valeurs acceptables, comprise entre 0,7 et 1,50 g/l, sans périodes critiques d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie. La glycémie converge vers la valeur de référence de 1 g/l. La perturbation externe n'affecte pas la réponse du système, ce qui confirme la robustesse du contrôleur face à de tels changements.

Les figures (IV.13) et (IV.14) illustrent respectivement le profil du signal de commande et l'infusion d'insuline dans le compartiment 1. Nous notons qu'à chaque fois qu'un patient consomme un repas, une quantité significative d'insuline est administrée afin de maintenir la glycémie à la valeur de référence.

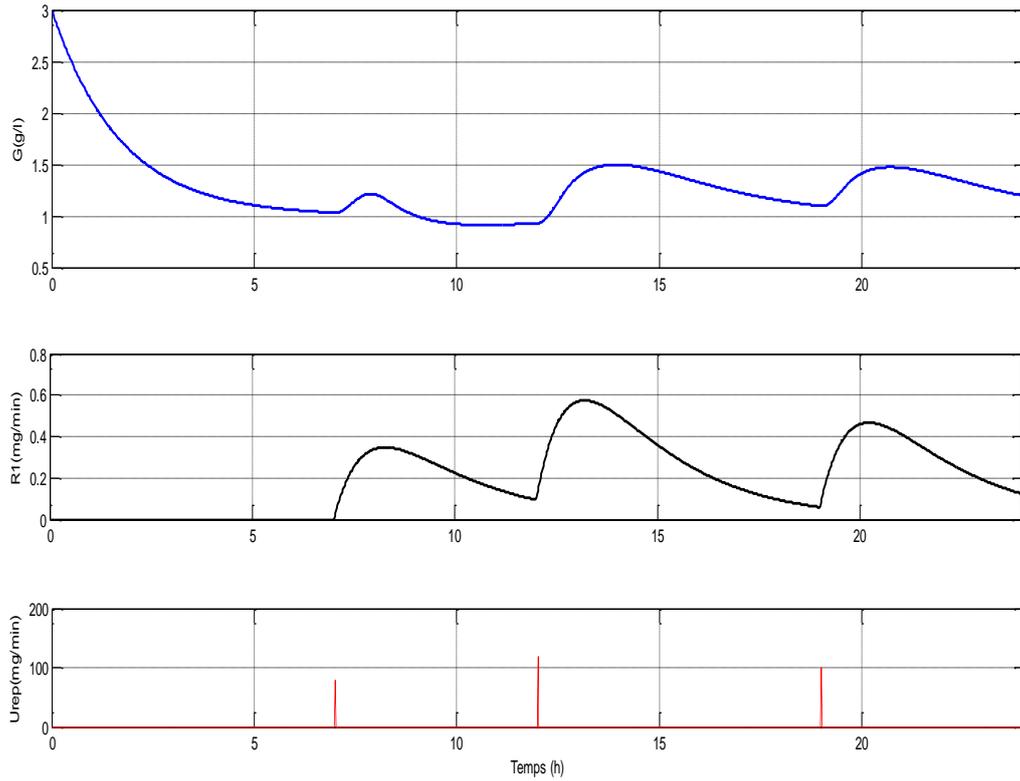


Figure. IV. 12. La glycémie d'un patient virtuel après l'ingestion de 03 repas.

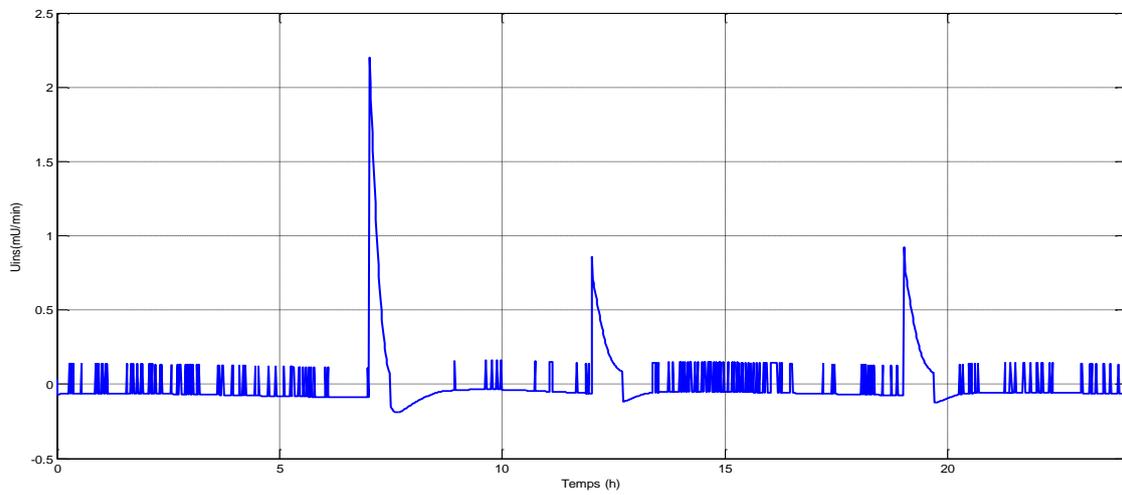


Figure. IV. 13. Le signal de la commande.

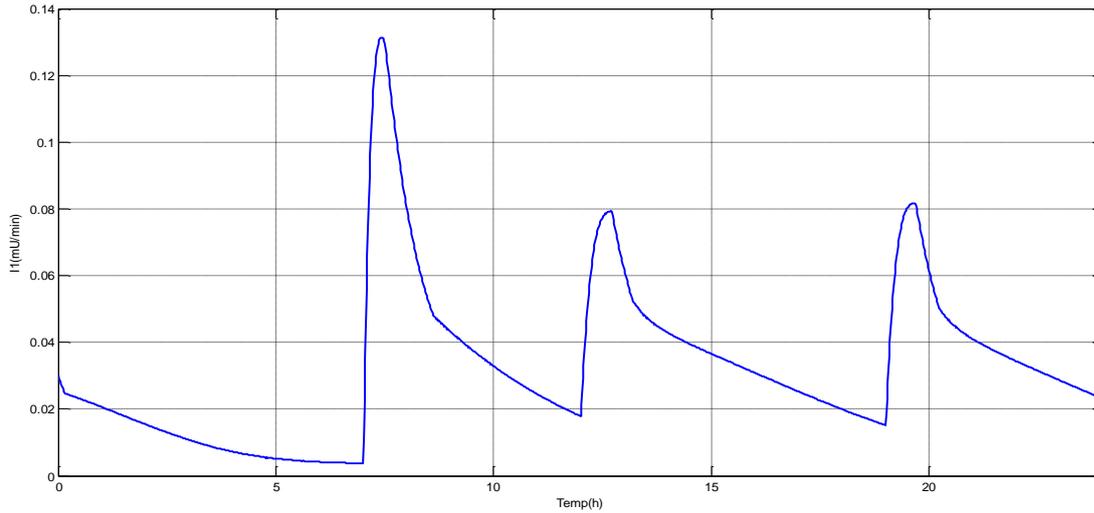


Figure. IV. 14. Distribution de l'insuline dans le compartiment 1.

IV.4 Commande par mode de glissement d'ordre supérieur

IV.4.1 Synthèse de la loi de commande

Nous allons présenter dans cette partie une commande d'ordre supérieur de mode glissant, appelée « **SUPER TWISTING** », cet algorithme est développé par des chercheurs russe pour réduire ou même exclure l'inconvénient majeur du mode glissant qui est le chattering, tout en préservant les propriétés de convergence en temps fini et de robustesse [112]. L'avantage de la commande Super-twisting est qu'elle utilise uniquement d'informations sur S et ne requière pas la mesure de dérivées successives.

La loi de commande est composée de deux parties, une partie continue u_1 et une partie discontinue u_2 .

$$u = u_1 + u_2 \quad (4.15)$$

$$u_1 = \begin{cases} -u & \text{si } |u| > U_m \\ -\alpha \text{sign}(s) & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.16)$$

$$u_2 = \begin{cases} -\lambda |s_0|^p \text{sign}(s) & \text{si } |u| > s_0 \\ -\lambda |s|^p \text{sign}(s) & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.17)$$

Avec α, λ, p vérifiant : $\alpha > C_0/K_m$, $0 > p > 0.5$ et $\lambda^2 > \frac{4C_0 K_m(\alpha+C_0)}{K_m^2 K_m(\alpha+C_0)}$

Une présentation simplifié de l'algorithme lorsqu'il s'agit d'un système affine par rapport à la commande, la loi de commande est donnée par :

$$\begin{aligned}
 u &= -\lambda|s|^p \operatorname{sign}(s) + u_1; \\
 \dot{u}_1 &= -\alpha \operatorname{sign}(s).
 \end{aligned}
 \tag{4.18}$$

En appliquant cette loi de commande (4.18) sur notre système (3.4) et en sélectionnant judicieusement les paramètres ($\lambda = 100$, $\alpha = 10^{-4}$).

IV.4.2 Résultats de simulation

Nous allons évaluer les performances de l'algorithme super Twisting à travers divers scénarios, Les simulations sont réalisées pour des états postprandiaux d'un patient diabétique in silico, en utilisant les mêmes cas que ceux présentés dans la commande classique par mode glissant :

Le premier scénario représente un événement hyper glycémique avec un taux initial de 4 g/l, les figures (IV.15) (IV. 16) (IV. 17) illustrent le profil de la glycémie, du signal de commande et de celui de la distribution d'insuline. La simulation débute avec un taux de sucre dans le sang élevé, nécessitant une perfusion continue d'insuline. Le régulateur commence à administrer de l'insuline et atteint un pic, provoquant une baisse immédiate du taux de glucose sanguin. Nous remarquons que le glucose se stabilise complètement à son niveau de référence dans un laps de temps satisfaisant, démontrant l'efficacité de l'algorithme de super Twisting à gérer cette perturbation intense et à maintenir le profil. En outre, nous constatons que le phénomène de chattering est éliminé dans ce mode de commande, tout en préservant la robustesse du système.

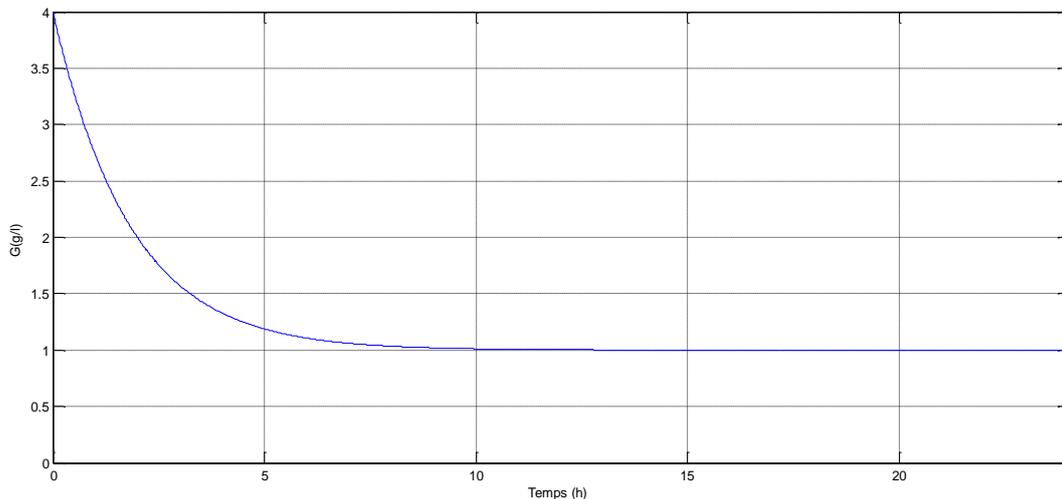


Figure. IV. 15. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hyperglycémie

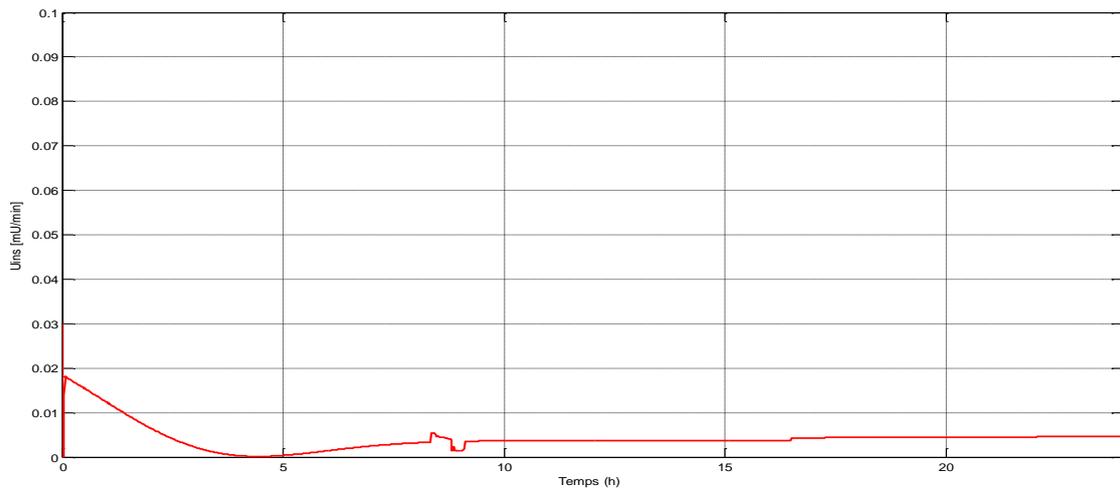


Figure. IV. 16. Le signal de commande

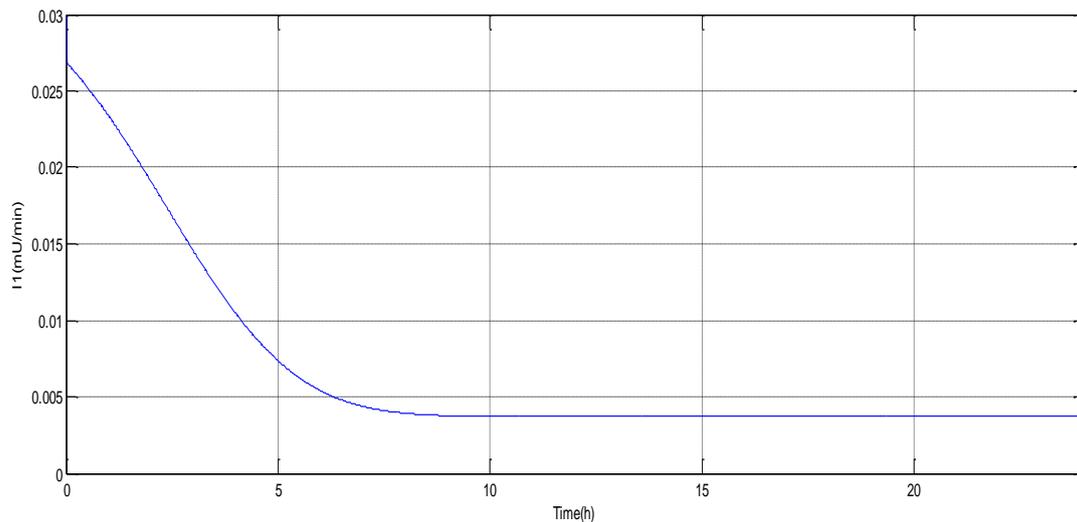


Figure. IV. 17. La distribution de l'insuline dans le compartiment 1.

Le deuxième scénario simule un patient virtuel soumis à la prise de trois (03) repas : 80 g à 7 heures, 120 g à 12 heures et 100 g à 19 heures, pour étudier l'effet d'une perturbation externe.

Les figures (IV. 18) et (IV. 19) montrent respectivement le niveau de concentration de glucose et le signal de commande. Nous constatons que la glycémie reste toujours dans la plage des valeurs normales et les fluctuations du taux de glucose sanguin, qu'il s'agisse d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, ne se manifestent pas. Tout comme dans le premier scénario, nous observons l'absence de chattering qui démontre la robustesse de l'algorithme aux perturbations externes mais un apport excessif d'insuline pendant de courts intervalles dans le système n'est pas favorable car cela peut entraîner une hypoglycémie, ce qui justifie l'utilisation d'un signal de commande négatif pour corriger cette situation. Cependant, cette composante demeure

insignifiante, étant donné que le signal de commande par injection de glucagon n'a pas été pris en compte dans l'élaboration de la loi de commande.

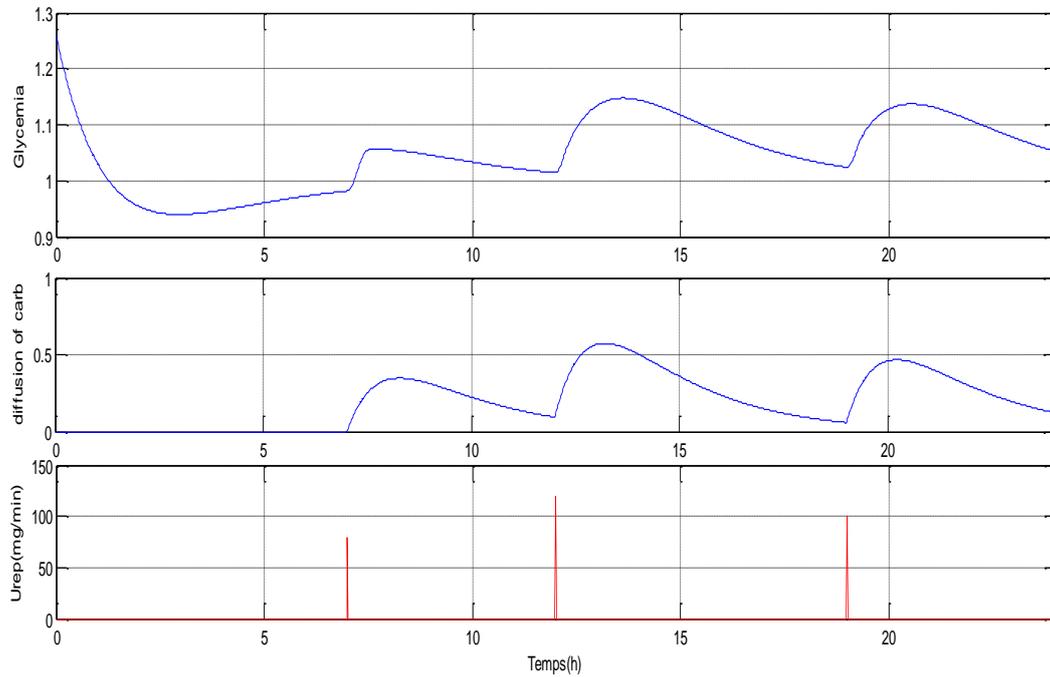


Figure. IV. 18. La glycémie d'un patient virtuel après l'ingestion de trois (03) repas.

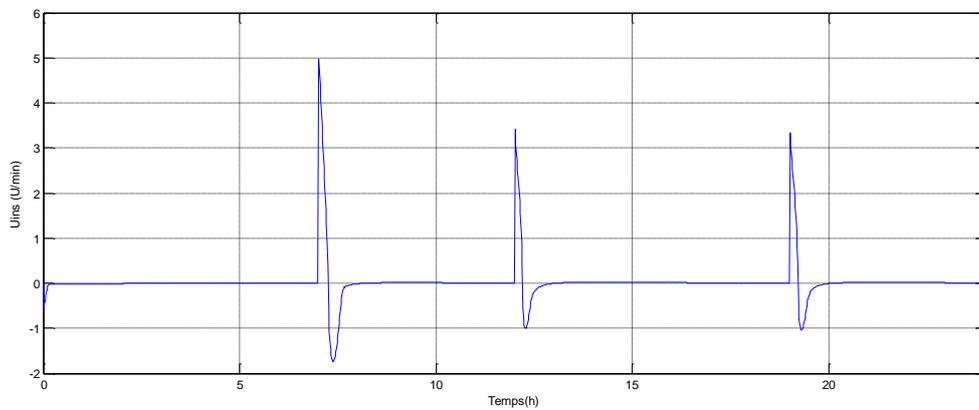


Figure. IV. 19. Le signal de commande

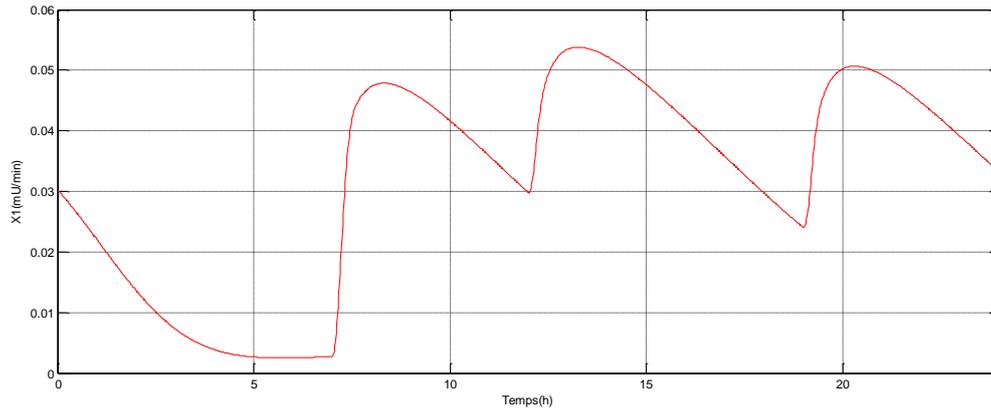


Figure. IV. 20. La distribution de l'insuline dans le compartiment 1

IV.5 Le contrôle Bi-hormonal par la commande mode glissant à action intégrale

IV.5.1 Synthèse de la loi de commande

Nous allons présenter la commande mode glissant à action intégrale appliquée sur le modèle étendu de métabolisme glucidique. Ce contrôleur est constitué de deux commandes distinctes : l'une pour l'injection d'insuline et l'autre pour l'administration de glucagon.

Une simple logique de commutation avec hystérésis est appliquée pour choisir quelle hormone est activée à chaque instant. Dans l'algorithme, lorsque la glycémie est inférieure à 0,7 g/l, le contrôleur de glucagon est activé afin que la concentration de glucose augmente jusqu'à la valeur souhaitée de 1 g/l et lorsque la glycémie quitte la plage de sécurité ($G \geq 1.26$), le contrôleur d'insuline est activé et le contrôleur de glucagon est désactivé. Les valeurs de base d'insuline et de glucagon seront injectées dans la plage comprise entre 0.7 et 1.26.

$$U = \begin{cases} u_1 & \text{if } G > 1.26 \text{ g/l} \\ u_2 & \text{if } G < 0.7 \text{ g/l} \end{cases}$$

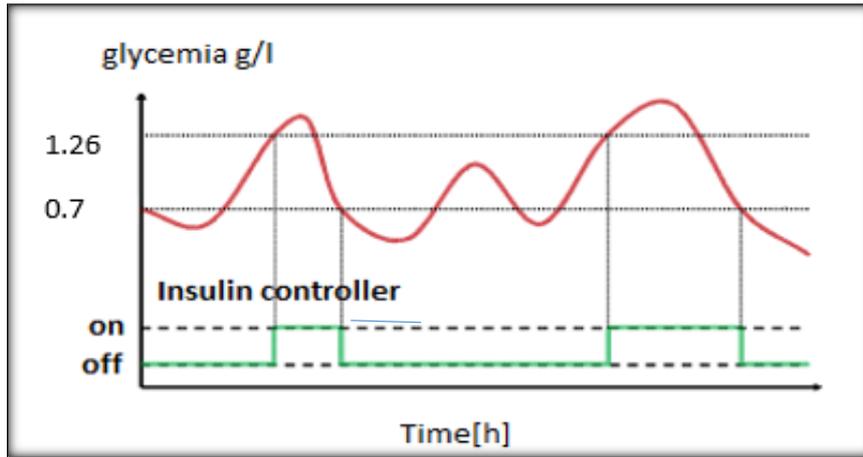


Figure. IV. 21. Le signal de commande de l'insuline selon la glycémie mesurée

L'erreur du système (3.4) est définie dans l'équation (4.4) comme suit :

$$e(t) = y(t) - y_r(t);$$

L'intégrale de l'erreur est donnée :

$$e_I(t) = \int y(t) - y_r(t); \tag{4.19}$$

La surface de glissement choisie est précisée ainsi :

$$S(t) = \ddot{e}(t) + \beta_1 \dot{e}(t) + \beta_2 e(t) + \alpha e_I(t); \tag{4.20}$$

Eventuellement la dérivée de cette surface est présentée comme suit :

$$\dot{S}(t) = \dddot{e}(t) + \beta_1 \ddot{e}(t) + \beta_2 \dot{e}(t) + \alpha e(t); \tag{4.21}$$

Nous allons calculer la première, la deuxième et la troisième dérivée de l'erreur :

$$\begin{aligned} \dot{e}(t) &= \dot{y}(t) - \dot{y}_r(t) = \dot{y}(t) \\ \dot{e}(t) &= -m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t); \end{aligned} \tag{4.22}$$

$$\begin{aligned} \ddot{e}(t) &= \ddot{y}(t) - \ddot{y}_r(t) = \ddot{y}(t); \\ \ddot{e}(t) &= -m_1 \dot{G}_1(t) - m_2 \dot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} \dot{R}_1(t) \\ &\quad + m_3 \dot{C}_1(t); \end{aligned} \tag{4.23}$$

$$\ddot{e}(t) = \ddot{y}(t) - \ddot{y}_r(t) = \ddot{y}(t);$$

$$\begin{aligned}
\ddot{e}(t) = & -m_1 \ddot{G}_1(t) - m_2 \ddot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 \dot{G}_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} \\
& - m_2 S_1 \dot{G}_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \ddot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} \\
& - m_2 S_1^2 G_1(t) \dot{I}_1^2(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} \ddot{R}_1(t) + m_3 \ddot{C}_1(t)
\end{aligned} \tag{4.24}$$

La troisième dérivée de l'erreur peut être formulée de deux manières selon les exigences spécifiées dans la commande :

$$\ddot{e}(t) = g_1 - \varphi_1 U_{ins} ; \tag{4.25}$$

$$\ddot{e}(t) = g_2 - \varphi_2 U_g ; \tag{4.26}$$

g_1, g_2, φ_1 et φ_2 sont des fonctions (le détail est donné en annexe)

En remplaçant les équations (4.22), (4.23) et (4.24) dans l'équation (4.21), on aura :

$$\dot{S}(t) = \ddot{e}(t) + \beta_1 \dot{e}(t) + \beta_2 e(t) + \alpha e(t);$$

$$\begin{aligned}
\dot{S}_1(t) = & g_1 - \varphi_1 U_{ins} \\
& + \beta_1 \left(-m_1 \dot{G}_1(t) - m_2 \dot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} \right. \\
& \left. + K_{gr} \dot{R}_1(t) + m_3 \dot{C}_1(t) \right) \\
& + \beta_2 \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) \right) \\
& + \alpha (G_1(t) - y_r(t)) ;
\end{aligned} \tag{4.27}$$

$$\begin{aligned}
\dot{S}_2(t) = & g_2 - \varphi_2 U_g \\
& + \beta_1 \left(-m_1 \dot{G}_1(t) - m_2 \dot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} \right. \\
& \left. + K_{gr} \dot{R}_1(t) + m_3 \dot{C}_1(t) \right) \\
& + \beta_2 \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) \right) \\
& + \alpha (G_1(t) - y_r(t)) ;
\end{aligned} \tag{4.28}$$

Etant donné que \dot{S} est défini négatif alors :

$$\dot{S} = -k \text{sign}(S)$$

En réécrivant l'équation (4.27) et en la résolvant, nous obtenons la commande U_{ins} comme suit :

$$\begin{aligned}
-k \text{sign}(S) = & g_1 - \varphi_1 U_{ins} \\
& + \beta_1 \left(-m_1 \dot{G}_1(t) - m_2 \dot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} \dot{R}_1(t) \right. \\
& \left. + m_3 \dot{C}_1(t) \right) + \beta_2 \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) \right) \\
& + \alpha (G_1(t) - y_r(t)) ;
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
U_{ins} = \frac{1}{\varphi_1} & \left(g_1 + \beta_1 \left(-m_1 \dot{G}_1(t) - m_2 \dot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + \right. \right. \\
& K_{gr} \dot{R}_1(t) + m_3 \dot{C}_1(t) \left. \right) + \beta_2 \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + \right. \\
& \left. m_3 C_1(t) \right) + \alpha \left(G_1(t) - y_r(t) \right) + k \text{sign}(s) \left. \right) ; \tag{4.29}
\end{aligned}$$

En réécrivant l'équation (4.28) et en la résolvant, nous obtenons la commande U_{ins} comme suit :

$$\begin{aligned}
-k \text{sign}(S) &= g_2 - \varphi_2 U_g \\
&+ \beta_1 \left(-m_1 \dot{G}_1(t) - m_2 \dot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} \dot{R}_1(t) \right. \\
&+ \left. m_3 \dot{C}_1(t) \right) + \beta_2 \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) \right) \\
&+ \alpha \left(G_1(t) - y_r(t) \right) ; \\
U_g &= \frac{1}{\varphi_2} \left(g_2 + \beta_1 \left(-m_1 \dot{G}_1(t) - m_2 \dot{G}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - m_2 S_1 G_1(t) \dot{I}_1(t) e^{S_1 I_1(t)} \right. \right. \\
&+ \left. K_{gr} \dot{R}_1(t) + m_3 \dot{C}_1(t) \right) \\
&+ \beta_2 \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) \right) \\
&+ \alpha \left(G_1(t) - y_r(t) \right) + k \text{sign}(s) \left. \right) ; \tag{4.30}
\end{aligned}$$

Nous allons définir la fonction de Lyapunov

$V(x) = \frac{1}{2} S^2(x)$ est définie positive ;

$\dot{V}(x) = S(x) \dot{S}(x) = -k S \text{sign}(S) = -k |S|$, la dérivé de la fonction de Lyapunov est définie négative;

Alors le système est stable au sens du théorème de Lyapunov .

Les paramètres utilisés dans la commande sont donnés comme : $\beta_1 = 6, \beta_2 = 9, \alpha = 3$.

IV.5.2 Résultats de simulation

La simulation dans la figure (IV.22) met en scène un patient virtuel confronté à une hypoglycémie. Initialement, la concentration de glucose dans le sang est d'environ 0.4 g/l. Cependant, la glycémie est rapidement ramenée à un niveau sûr dans un laps de temps très satisfaisant (le temps de convergence est de 12 min), démontrant ainsi l'efficacité du contrôleur en cas d'hypoglycémie et une amélioration de la commande comparant à la commande à une seule action (utilisant uniquement l'insuline). De plus, cela met en évidence l'amélioration de la performance du modèle étendu par rapport au modèle de base (voir figure IV .24), où le système n'arrive pas à atteindre la valeur de référence ni à compenser la baisse du taux de glucose.

L'action intégrale est intégrée à la technique du mode glissant qui entraîne une réduction significative de l'erreur en régime permanent.

La figure (IV.23) illustre les signaux de commande (insuline et glucagon). Nous observons une variation significative de la concentration de glucagon au début, permettant ainsi une augmentation rapide du taux de glucose sanguin. Une fois la glycémie stabilisée, seules des quantités de glucagon et d'insuline basales seront diffusées.

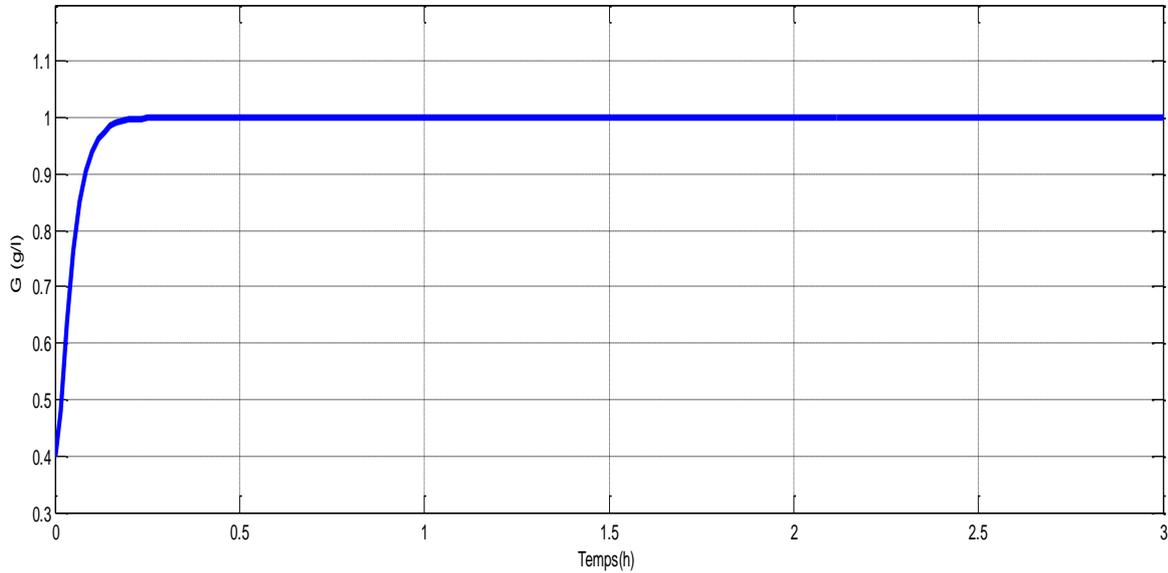


Figure. IV. 22. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hypoglycémie (modèle étendu).

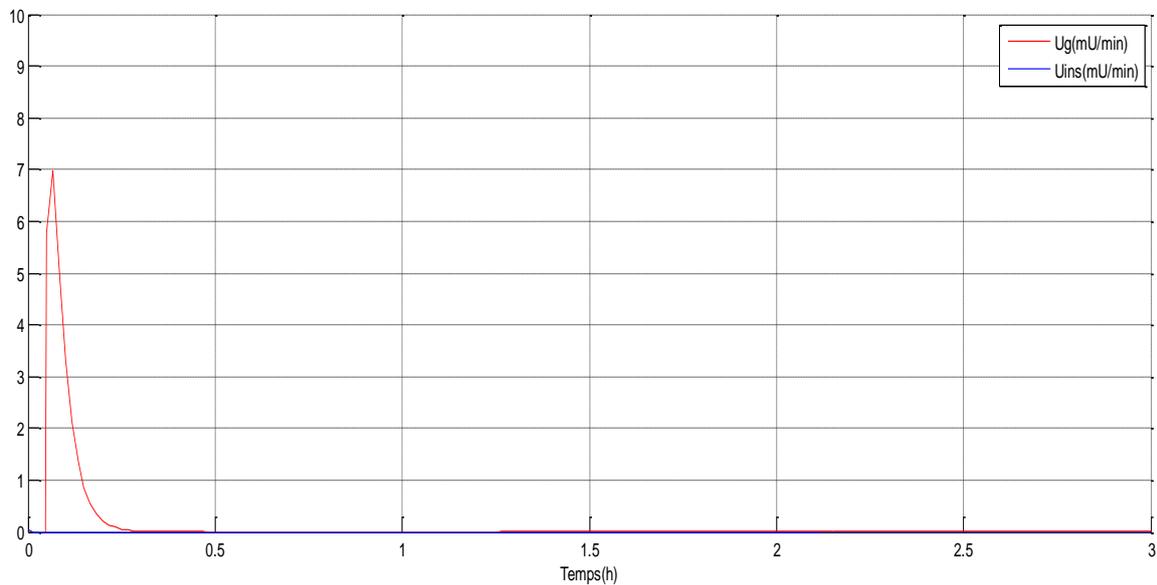


Figure. IV. 23. Les signaux de commandes

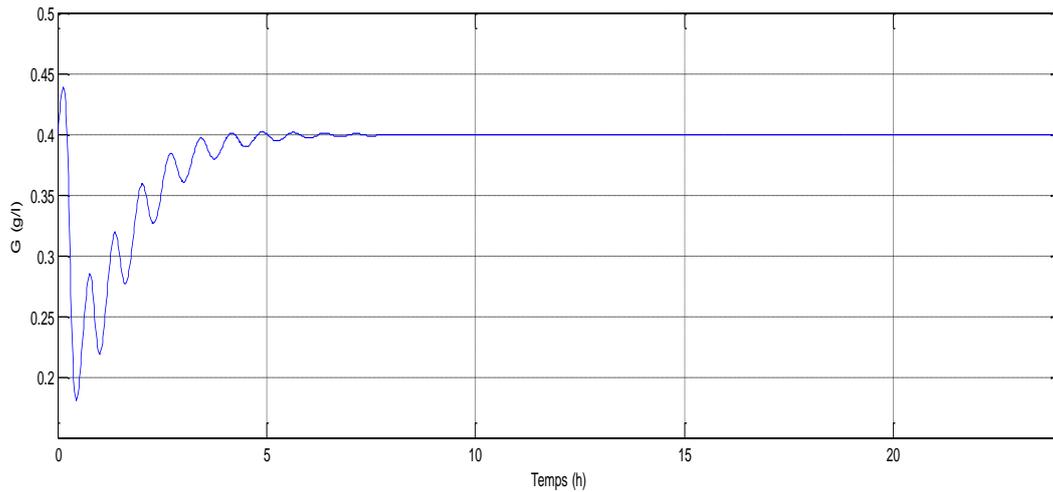


Figure .IV. 24. La glycémie d'un patient virtuel ayant une hypoglycémie (modèle de base).

La figure (IV.25) montre le signal de commande du modèle de base (insuline), mettant en évidence des oscillations significatives dans l'entrée de commande U_{ins} .

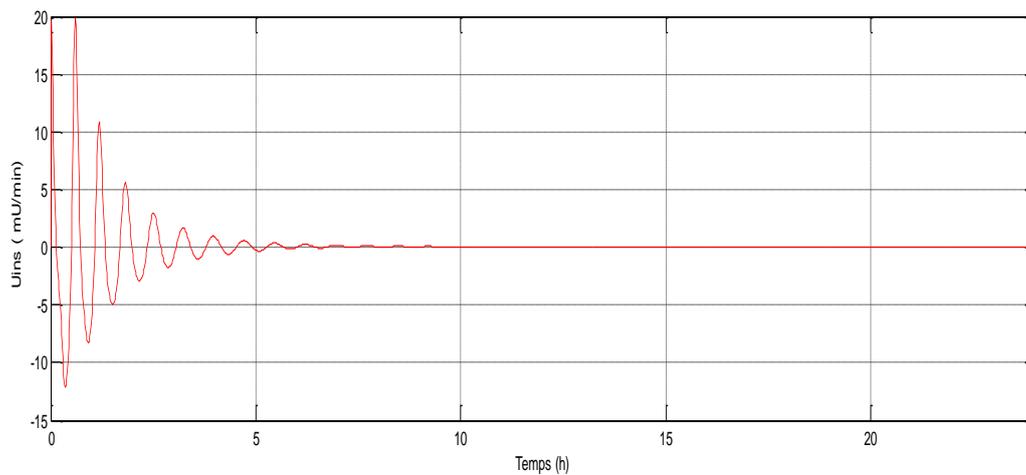


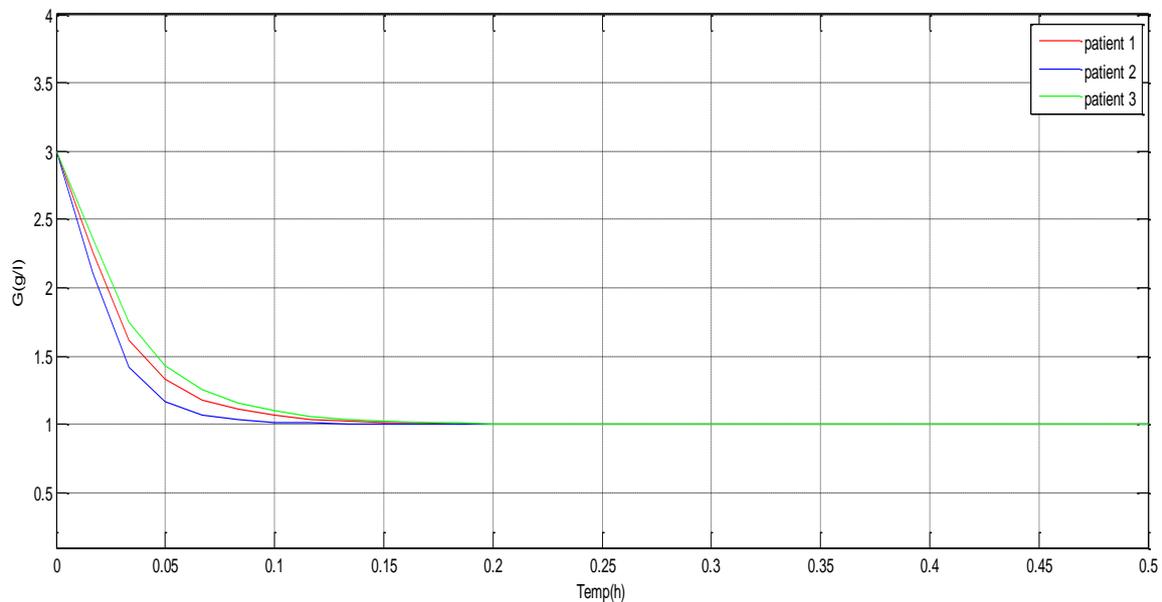
Figure. IV. 25. Le signal de commande (modèle de base)

Pour évaluer la robustesse de la loi de commande face aux variations des paramètres, une simulation a été réalisée avec trois patients diabétiques différents. Le tableau IV.2 présente les paramètres du modèle pour chacun de ces patients.

Tableau. IV. 2. Paramètres du modèle pour chacun des patients.

Parameters	Patient 1	Patient 2	Patient 3
P_1	0.004	0.003	0.002
P_2	0.0009	0.0008	0.0007
P_3	0.05	0.04	0.03
S_1	70	60	50

Les figures (IV.26) et (IV.27) montrent respectivement les niveaux de concentration de glucose et les signaux de commande pour chaque patient. La glycémie des trois patients converge vers la valeur de référence dans un intervalle de temps acceptable. La dose d'insuline administrée est également bien contrôlée afin que les conditions critiques n'apparaissent pas.

**Figure. IV. 26.** La glycémie des trois patients

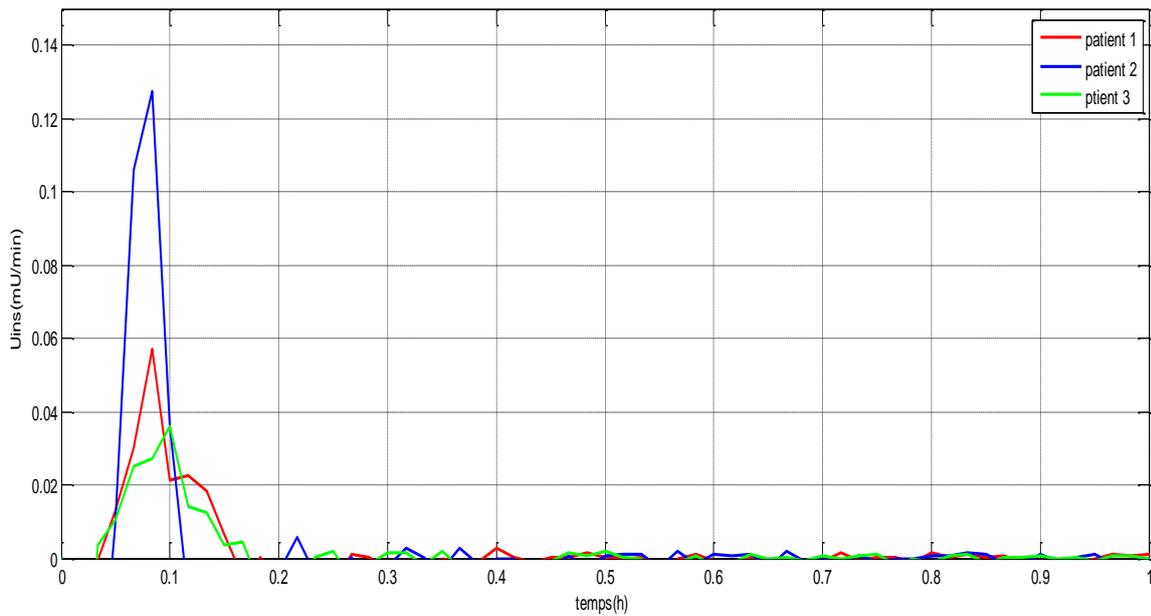


Figure. IV. 27. Les signaux de commande des trois patients

Ce scénario est conçu pour évaluer la robustesse de l'algorithme face à une perturbation externe, ici représentée par un bruit blanc donné par la fonction $wgn(N, 1, 0)$. Les figures (IV.28) et (IV.29) présentent une comparaison des réponses du système avec et sans perturbation, ainsi que les signaux de commande associés. Il est observable que les niveaux de concentration de glucose parviennent à atteindre la valeur de consigne et que l'impact de la perturbation est minimale, comme en témoigne la faible erreur entre les deux signaux.

Initialement, une quantité importante d'insuline est administrée au début de la simulation pour répondre au besoin de stabilité du système.

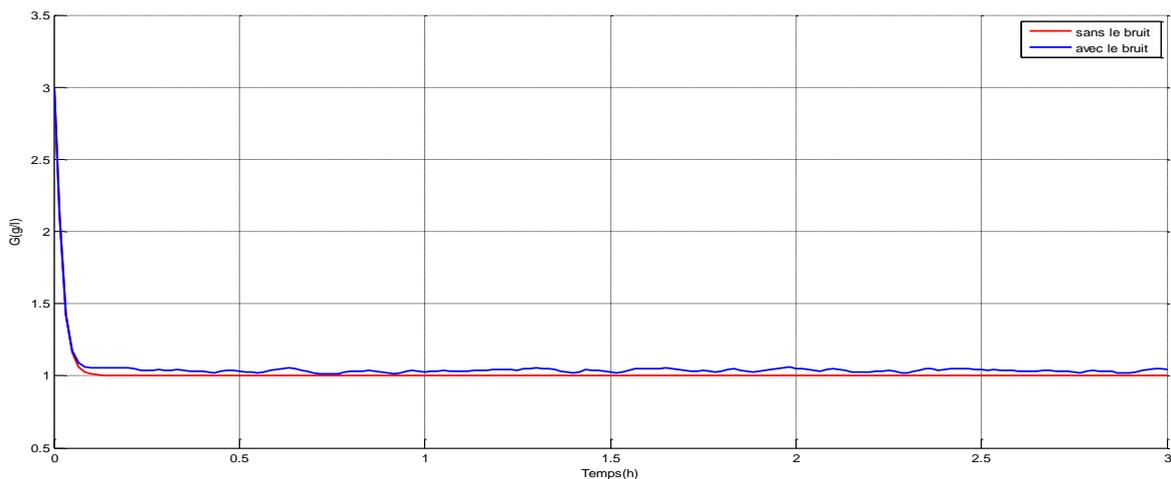


Figure. IV. 28. La concentration de glucose avec et sans perturbation

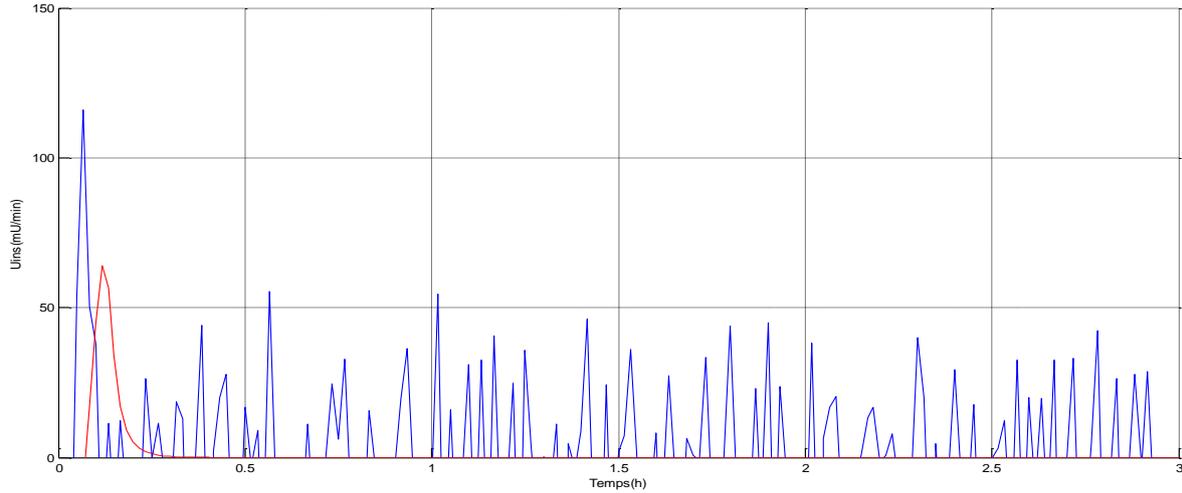


Figure. IV. 29. Les signaux de commande.

IV.6 Commande de Backstepping

Le contrôle non linéaire est pris en charge par la commande Backstepping. Les processus non linéaires sont difficiles à contrôler car il peut y avoir de nombreuses variations du comportement non linéaire. La commande de Backstepping, également connue sous le nom de méthode directe de Lyapunov [113], est de plus en plus reconnue comme ayant un grand potentiel, à la fois pour résoudre les problèmes de stabilité non linéaire et ceux de performances. La méthode directe de Lyapunov est désormais largement utilisée pour concevoir des contrôleurs stables pour divers domaines tels que les applications biomédicales. La fonction de Lyapunov est une fonction de type énergétique. Cette fonction peut tirer des conclusions sur la stabilité du système sans résoudre l'ensemble des équations non linéaires.

Backstepping est une méthode récursive, à chaque étape on suppose une commande virtuelle pour chaque état du système. Les conditions de stabilité e Lyapunov doivent être vérifiées à chaque étape.

IV.6.1 Synthèse de la loi de commande

Etape 1 : la commande pour contrôler l'injection de l'insuline

On prend le premier état du système (3.4) :

$$\dot{G}_1(t) = -m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) ;$$

L'erreur de cet état est définie comme suit :

$$e_1(t) = y(t) - y_r(t) = G_1(t) - G_{ref}(t); \quad (4.31)$$

La dérivée par rapport au temps est donnée ainsi :

$$\begin{aligned} \dot{e}_1(t) &= \dot{y}(t) - \dot{y}_r(t) = \dot{G}_1(t) - \dot{G}_{ref}(t) \\ &= -m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) - \dot{G}_{ref}(t); \end{aligned} \quad (4.32)$$

La fonction de Lyapunov est défini par :

$$V_1 = \frac{1}{2} e_1^2$$

La dérivée de l'équation de Lypunov est donnée par :

$$\dot{V}_1 = \dot{e}_1 e_1 = \left(G_1(t) - G_{ref}(t) \right) \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) - \dot{G}_{ref}(t) \right); \quad (4.33)$$

Pour que \dot{V}_1 soit négative, on suppose $\dot{e} = -h_1 e_1$ ce qui donne

$$\dot{V}_1 = -h_1 e_1^2 \quad 4.34$$

Alors, la commande virtuelle est définie comme suit :

$$I_1^*(t) = \frac{1}{S_1} \ln \left(\frac{1}{m_2 G_1(t)} (h_1 e_1 - m_1 G_1(t) + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) - \dot{G}_{ref}(t)) \right) \quad 4.35$$

Ou $h_1 > 0$ et $S_1, G_1, m_2 \neq 0$

L'erreur est définie comme suit :

$$e_2(t) = I_1(t) - I_1^*(t); \quad 4.36$$

La dérivée par rapport au temps est donnée ainsi :

$$\dot{e}_2(t) = \dot{I}_1(t) - \dot{I}_1^*(t) = -\theta_{in2} (I_1(t) - I_2(t)) - \dot{I}_1^*(t); \quad 4.37$$

La fonction de Lyapunov est la suivante

$$V_2 = V_1 + \frac{1}{2} e_2^2 \quad 4.38$$

La dérivée de l'équation (4.28) est présentée ainsi

$$\dot{V}_2 = \dot{V}_1 + \dot{e}_2 e_2 = -h_1 e_1^2 + (I_1(t) - I_1^*(t)) (-\theta_{in2} (I_1(t) - I_2(t)) - \dot{I}_1^*(t)); \quad 4.39$$

Pour que \dot{V}_2 soit négative, on suppose $\dot{e}_2 = -h_2 e_2$ ce qui donne ce qui suit

$$\dot{V}_2 = -h_1 e_1^2 - h_2 e_2^2 \quad 4.40$$

Alors la commande virtuelle est définie comme suit :

$$I_2^*(t) = \frac{1}{\theta_{in2}} (-h_2 e_2 + \theta_{in2} (I_1(t)) + \dot{I}_1^*(t)) \quad 4.41$$

Ou $h_2 > 0$ et $\theta_{in2} \neq 0$

L'erreur est définie comme suit :

$$e_3(t) = I_2(t) - I_2^*(t); \quad 4.42$$

La dérivée par rapport au temps est donnée ainsi :

$$\dot{e}_3(t) = \dot{I}_2(t) - \dot{I}_2^*(t) = -\theta_{in1}(I_2(t) - U_{ins}(t)) - \dot{I}_2^*(t); \quad 4.43$$

La fonction de Lyapunov est la suivante :

$$V_3 = V_2 + \frac{1}{2} e_3^2 \quad 4.44$$

La dérivée de l'équation (4.34) peut être présentée ainsi

$$\dot{V}_3 = \dot{V}_2 + \dot{e}_3 e_3 = -h_1 e_1^2 - h_2 e_2^2 + (I_2(t) - I_2^*(t))(-\theta_{in1}(I_2(t) - U_{ins}(t)) - \dot{I}_2^*(t)); \quad 4.45$$

Pour que \dot{V}_3 soit négative, on suppose $\dot{e}_3 = -h_3 e_3$ ce qui donne ce qui suit :

$$\dot{V}_2 = -h_1 e_1^2 - h_2 e_2^2 - h_3 e_3^2 \quad 4.46$$

Alors la commande virtuelle est définie comme suit :

$$U_{ins}(t) = \frac{1}{\theta_{in1}} (-h_3 e_3 + \theta_{in1}(I_2(t)) + \dot{I}_2^*(t)) \quad 4.47$$

Ou $h_3 > 0$ et $\theta_{in1} \neq 0$

Etape 2 : la commande pour contrôler l'injection du glucagon

On prend le premier état du système (3.4) :

$$\dot{G}_1(t) = -m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t);$$

L'erreur de cet état est définie comme suit :

$$e_1(t) = y(t) - y_r(t) = G_1(t) - G_{ref}(t); \quad (4.48)$$

La dérivée par rapport au temps est donnée ainsi :

$$\begin{aligned} \dot{e}_1(t) &= \dot{y}(t) - \dot{y}_r(t) = \dot{G}_1(t) - \dot{G}_{ref}(t) \\ &= -m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) - \dot{G}_{ref}(t); \end{aligned} \quad (4.49)$$

La fonction de Lyapunov est la suivante :

$$V_1 = \frac{1}{2} e_1^2$$

La dérivée de la fonction de Lyapunov peut s'écrire ainsi :

$$\dot{V}_1 = \dot{e}_1 e_1 = \left(G_1(t) - G_{ref}(t) \right) \left(-m_1 G_1(t) - m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} + K_{gr} R_1(t) + m_3 C_1(t) - \dot{G}_{ref}(t) \right); \quad (4.50)$$

Pour que \dot{V}_1 soit négative, on suppose $\dot{e} = -h_1 e_1$ ce qui donne ce qui suit :

$$\dot{V}_1 = -h_1 e_1^2 \quad (4.51)$$

Alors la commande virtuelle est définie comme suit :

$$C_1^*(t) = \frac{1}{m_3} (-h_1 e_1 + m_1 G_1(t) + m_2 G_1(t) e^{S_1 I_1(t)} - K_{gr} R_1(t) + \dot{G}_{ref}(t)); \quad (4.52)$$

Ou $h_1 > 0$ et $m_1 \neq 0$

L'erreur est définie comme suit :

$$e_2(t) = C_1(t) - C_1^*(t); \quad (4.53)$$

La dérivée par rapport au temps est donnée comme suit :

$$\dot{e}_2(t) = \dot{C}_1(t) - \dot{C}_1^*(t) = -\theta_{g2} (C_1(t) - C_2(t)) - \dot{C}_1^*(t); \quad (4.54)$$

La fonction de Lyapunov est la suivante :

$$V_2 = V_1 + \frac{1}{2} e_2^2 \quad (4.55)$$

La dérivée de l'équation de la fonction de Lyapunov s'écrit ainsi :

$$\dot{V}_2 = \dot{V}_1 + \dot{e}_2 e_2 = -h_1 e_1^2 + (C_1(t) - C_1^*(t)) (-\theta_{g2} (C_1(t) - C_2(t)) - \dot{C}_1^*(t)); \quad (4.56)$$

Pour que \dot{V}_2 soit négative, on suppose $\dot{e}_2 = -h_2 e_2$ ce qui donne

$$\dot{V}_2 = -h_1 e_1^2 - h_2 e_2^2 \quad (4.57)$$

Alors la commande virtuelle est définie comme suit :

$$C_2^*(t) = \frac{1}{\theta_{g2}} (-h_2 e_2 + \theta_{g2} (C_1(t)) + \dot{C}_1^*(t)) \quad (4.58)$$

Ou $h_2 > 0$ et $\theta_{g2} \neq 0$

L'erreur est définie comme suit :

$$e_3(t) = C_2(t) - C_2^*(t); \quad (4.59)$$

La dérivée par rapport au temps est donnée comme suit :

$$\dot{e}_3(t) = \dot{C}_2(t) - \dot{C}_2^*(t) = -\theta_{g1} (C_2(t) - U_g(t)) - \dot{C}_2^*(t); \quad (4.60)$$

La fonction de Lyapunov

$$V_3 = V_2 + \frac{1}{2} e_3^2 \quad (4.60)$$

La dérivée de l'équation de Lyapunov s'écrit ainsi

$$\dot{V}_3 = \dot{V}_2 + \dot{e}_3 e_3 = -h_1 e_1^2 - h_2 e_2^2 + (C_2(t) - C_2^*(t)) (-\theta_{g1} (C_2(t) - U_g(t)) - \dot{C}_2^*(t)); \quad (4.61)$$

Pour que \dot{V}_3 soit négative, on suppose $\dot{e}_3 = -h_3 e_3$ ce qui donne

$$\dot{V}_2 = -h_1 e_1^2 - h_2 e_2^2 - h_3 e_3^2 \quad (4.62)$$

Alors la commande virtuelle est définie comme suit :

$$U_g(t) = \frac{1}{\theta_{g1}} (-h_3 e_3 + \theta_{g1} (C_2(t)) + \dot{C}_2^*(t)) \quad (4.63)$$

Ou $h_3 > 0$ et $\theta_{g1} \neq 0$

Les paramètres utilisés dans la commande sont donnés comme :

$$h_1 = 0.03, h_2 = 0.02, h_3 = 0.04.$$

IV.6.2 Résultats de simulation

Afin d'évaluer l'efficacité de la méthode suggérée, nous exposerons les résultats de simulation concernant la concentration de glucose et de glucagon sous différents scénarios.

La simulation illustrée dans la figure (IV.30) représente un patient virtuel confronté à une situation d'hypoglycémie. Au départ, la concentration de glucose dans le sang est d'environ 0,4 g/l.

La glycémie est rapidement stabilisée à un niveau sécuritaire (valeur de référence) en un laps de temps satisfaisant, mettant en évidence l'efficacité du contrôleur en présence de période d'hypoglycémie.

La figure (IV.31) présente le signal de commande (glucagon). Au début, une variation significative de la concentration de glucagon est observée, favorisant une augmentation rapide du taux de glucose sanguin. Après cela, le signal du régulateur revient à zéro pour le reste de la durée, puisque le système suit parfaitement son niveau de référence et n'a pas besoin de signal d'entrée supplémentaire

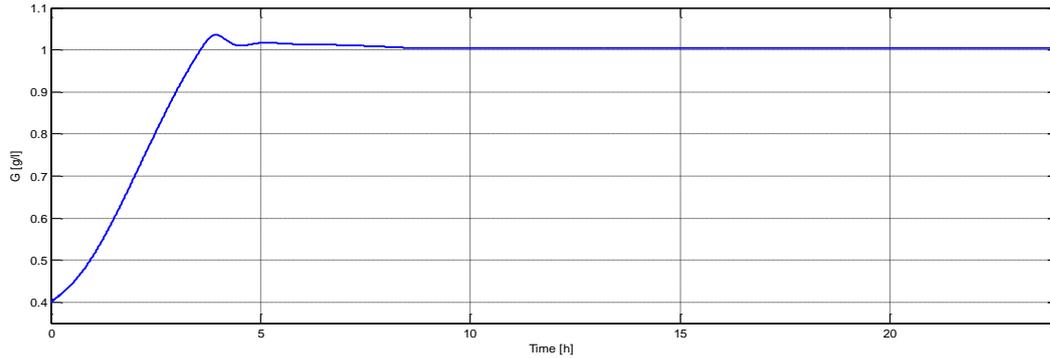


Figure. IV. 30. La concentration de glucose du patient en période d'hypoglycémie

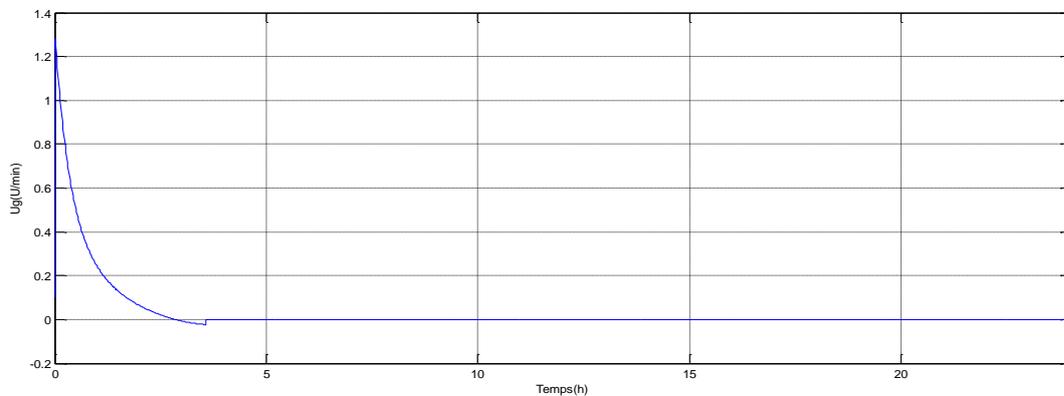


Figure. IV. 31. Le signal de commande correspondant à la quantité de glucagon injectée par min.

Pour tester la robustesse de la loi de commande face aux variations des paramètres, nous avons mené une simulation impliquant trois patients diabétiques différents (tableau (IV.1)).

Les figures (IV.32) et (IV.33) présentent respectivement les niveaux de concentration de glucose et les signaux de commande pour chaque patient. La glycémie de ces trois patients a atteint un état stable au niveau basal dans un laps de temps raisonnable. De plus, l'administration de glucagon est gérée de manière efficace, prévenant ainsi l'émergence de situations critiques.

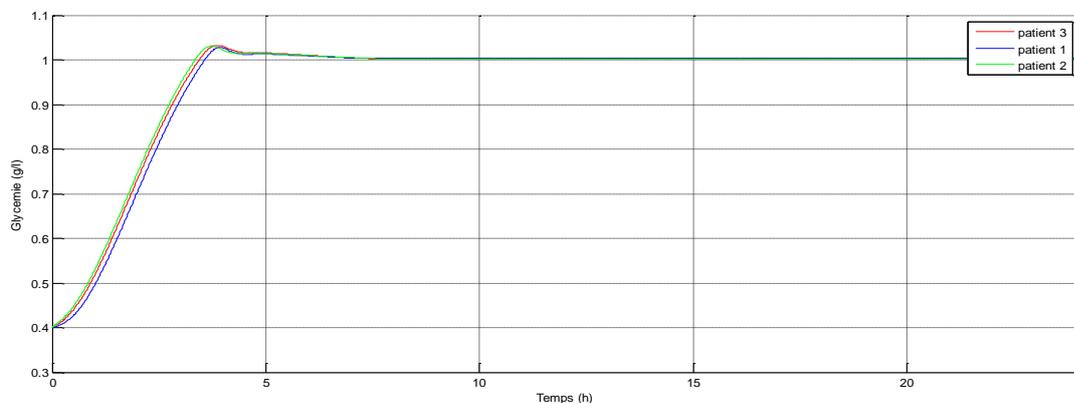


Figure. IV. 32. La concentration de glucose de trois (03) patients différents en période d'hypoglycémie.

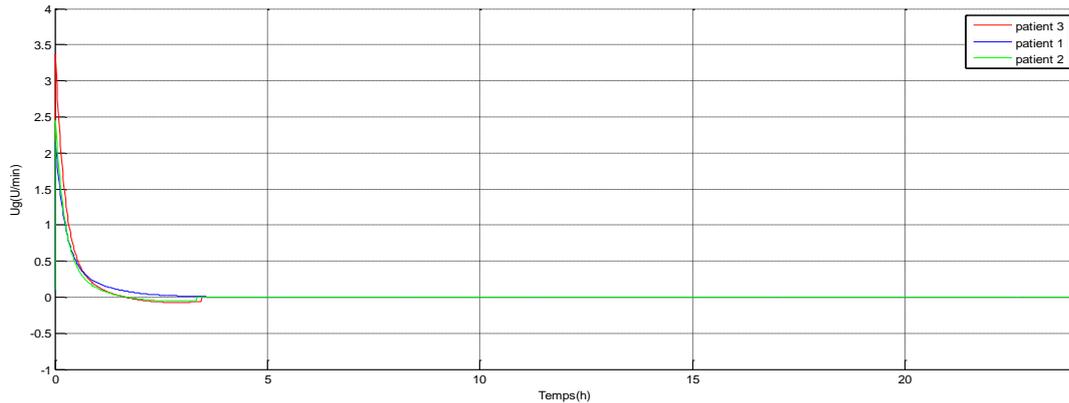


Figure. IV. 33. Le signal de commande correspondant à chaque patient.

IV.7 Etude comparative

Nous allons comparer les différents algorithmes de contrôle synthésés pour réguler la glycémie chez un patient diabétique de type 1. Afin d'observer précisément l'effet de chaque méthode, nous utiliserons les mêmes données du patient pour toutes les simulations.

La première comparaison implique un événement postprandial chez un patient diabétique, qui débute avec un niveau hyperglycémique de 3 g/l et trois (03) repas sont pris par le patient. Cette comparaison met en jeu l'utilisation de deux méthodes de contrôle : la commande super-twisting (ST) et la commande classique de mode glissant (MGC) pour contrôler la concentration de glucose. Les graphes (IV.34) (IV.35) illustrent le taux de sucre et la concentration d'insuline requise chez un patient virtuel pour chaque méthode de commande. Nous constatons que les deux méthodes garantissent la stabilité en présence des perturbations externes. Cependant, la réponse du système à la commande Super-Twisting est meilleure que celle de la commande de mode glissant, avec une réponse plus lisse. De plus, l'algorithme Super-Twisting résout efficacement le problème de "chattering" dans le signal de commande.

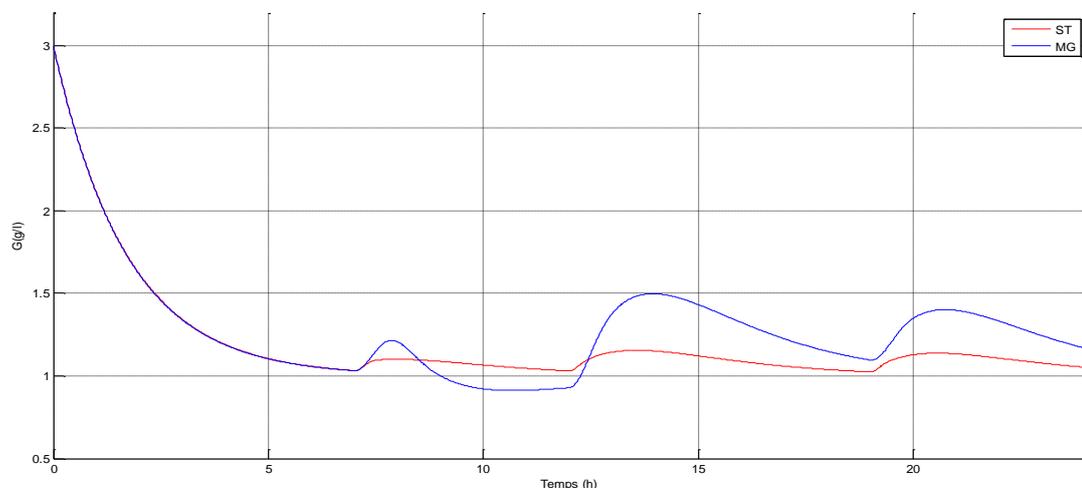


Figure. IV. 34. La concentration de glucose du patient virtuel sous différentes commandes

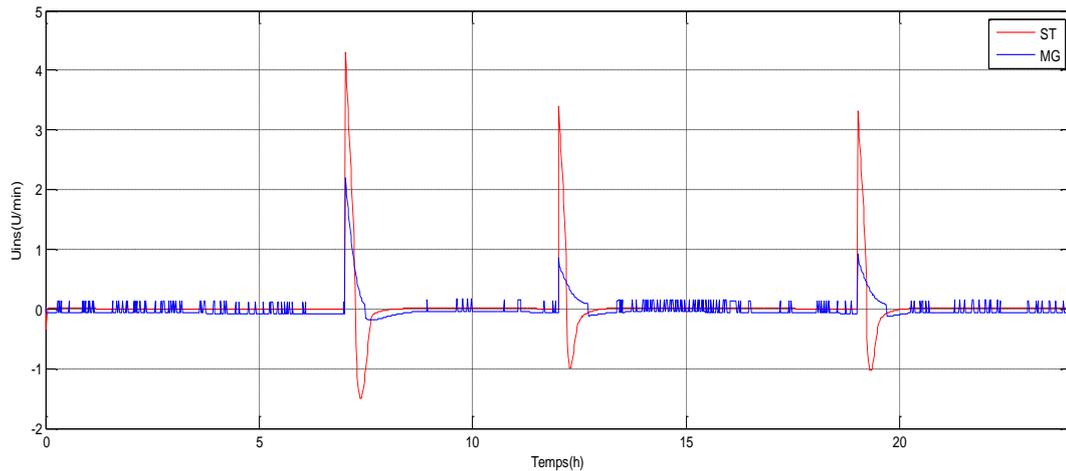


Figure. IV. 35. Le signal de commande correspondant à chaque commande

Les figures (IV.36) (IV.37) illustrent la concentration de glucose et l'erreur de sortie obtenues par les différentes méthodes utilisées : la méthode classique de mode glissant (MG), Super Twisting (ST), l'intégrale de mode glissant (ISM) et le Backstepping (BS). Nous remarquons que toutes les méthodes convergent vers la référence donnée. La réponse globale du contrôleur ISM proposé est bien meilleure : suivre son niveau de référence très rapidement sans aucune erreur en régime permanent avec un temps de poursuite de seulement 30 minutes. En outre, le tableau (IV.3) résume les critères de performance des trois méthodes (le temps de poursuite et l'erreur), il est clair que les méthodes ISM et Super-Twisting offrent une poursuite plus précise par rapport au Backstepping.

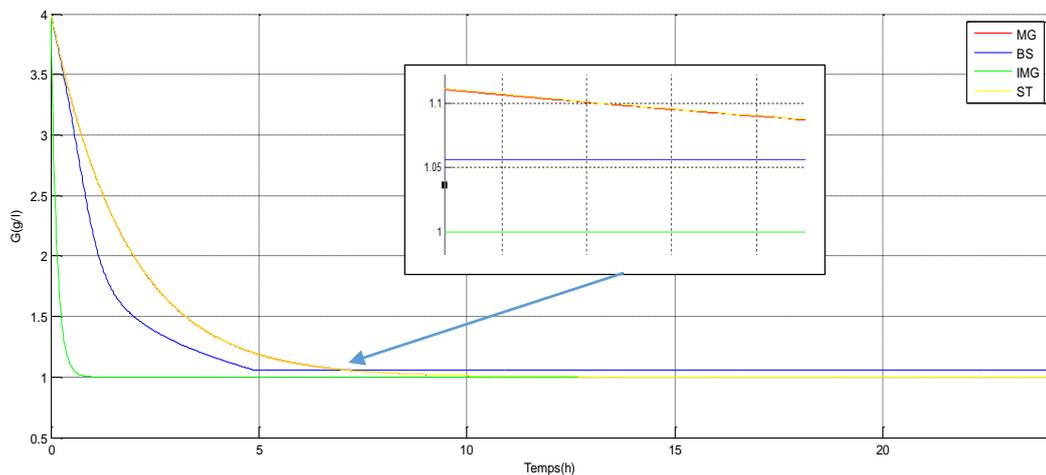


Figure. IV. 36. La concentration de glucose du patient virtuel sous différentes commandes.

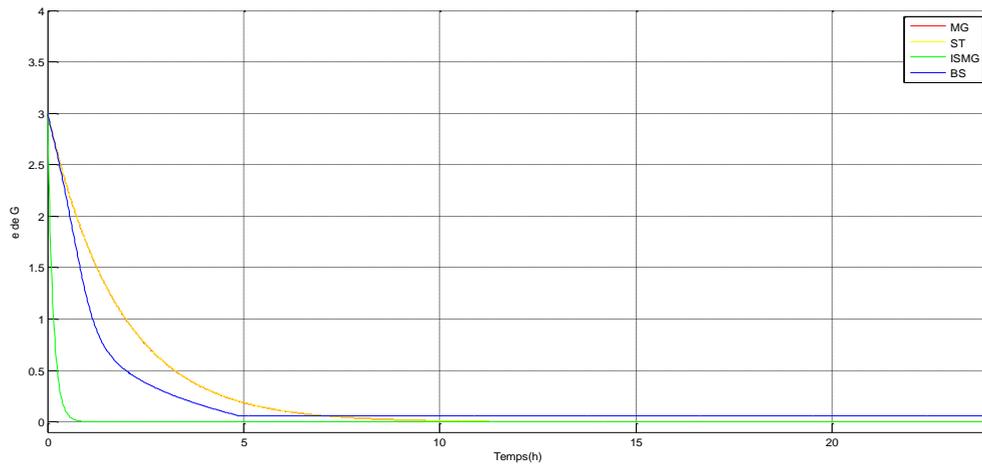


Figure. IV. 37. Le signal de commande correspondant à chaque commande.

Tableau. IV. 3. Comparaison entre les commandes.

Les méthodes de la commande	Temps de poursuite	Erreur	
		Max	Min
Mode glissant	358 min	3	2.096e-06
Intégral mode glissant	30 min	3	5.760e-07
Super twisting	360 min	3	4.377e-06
Back steeping	260 min	3	0.0560

IV.8 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons introduit la technique de commande par mode glissant, une approche qui garantit une régulation efficace de la glycémie chez les patients diabétiques de type 1. Cependant, l'inconvénient de cette méthode est le phénomène de broutement, qui constitue un défi majeur dans notre système. Pour remédier à cette problématique, le contrôleur proposé explore l'utilisation d'une technique de mode glissant d'ordre supérieur, en s'appuyant sur l'algorithme "Super-Twisting".

La méthode intégrale de mode glissant à double action offre un temps de réponse hautement satisfaisant et minimise l'écart entre la sortie du système et la référence. Elle se révèle ainsi être un choix pertinent pour les algorithmes de contrôle liés à la santé humaine, où une précision maximale est cruciale.

Ensuite, nous avons développé une commande par Back Stepping qui démontre de bonnes performances même en présence de perturbations, ainsi qu'une robustesse face aux variations paramétriques d'un patient. En conclusion, une comparaison entre les divers algorithmes est effectuée

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans cette thèse, nous avons établi une contribution à la modélisation du système glucidique, en intégrant la dynamique de l'hormone de contre régulation, le glucagon. Dans ce travail, nous avons confirmé l'importance d'incorporer le glucagon dans le contrôle de la glycémie chez un patient diabétique de type 1 voir, la possibilité de compenser l'effet de surestimation d'insuline injecté, tout en évitant les périodes d'hypoglycémie. De plus, cela permet de compenser la chute du taux de glucose dans l'organisme suite à une perturbation externe. Le modèle proposé est caractérisé par des propriétés mathématiques intéressantes à savoir la positivité du système, la stabilité des points d'équilibre ce qui est en cohérence avec les observations cliniques.

Par la suite, le deuxième objectif était de synthétiser une commande non linéaire robuste à double action ce qui facilite de concevoir un pancréas artificiel avec deux contrôleurs mimant la régulation physiologique de la glycémie.

Dans le premier chapitre, nous avons présenté le concept d'homéostasie glucidique, le mécanisme de régulation mettant en jeu plusieurs hormones et organes. Nous sommes intéressés à une pathologie de ce concept qui est le diabète type 1, les causes et différents types de traitements sont traités par ce chapitre.

Dans le deuxième chapitre, nous avons donné un aperçu sur les modèles mathématiques du métabolisme glucidique. Nous avons détaillé les modèles compartimentaux qui sont une forme générale de modèle souvent utilisée en biologie, les modèles détaillés, celui de DALLA Man et de Hovorka, et les modèles de forme plus réduite à savoir le Modèle minimal de Bergman.

Dans le troisième chapitre, nous avons présenté un modèle augmenté en intégrant d'autres actions. Nous avons exposé le modèle de base de Ben abbes et par la suite nous avons présenté le modèle étendu du métabolisme glucidique, exprimé sous forme d'équations d'états. Nous avons explicité le choix de la structure mathématique représentant la distribution du glucagon dans les deux compartiments distincts, à savoir dans les tissus sous-cutanés et dans le plasma. Nous avons démontré l'existence des points d'équilibre qui sont en cohérence avec les observations cliniques. Nous avons examiné également les propriétés mathématiques du système, telles que l'existence, l'unicité des solutions, la positivité, la commandabilité et l'observabilité du modèle. Nous avons procédé à la simulation du modèle en boucle ouverte sous différentes conditions.

Dans le quatrième chapitre, nous avons synthétisé des commandes robustes pour la régulation en boucle fermée du glucose. Nous avons élaboré une commande non linéaire par la méthode mode glissant à une seule action, reconnue pour sa robustesse face aux perturbations internes et externes et pour éliminer le problème de chattering, nous avons proposé une méthode d'ordre supérieur qui se nomme Super Twisting. Par la suite, nous avons élaboré une méthode par mode glissant à double action pour pouvoir assurer la positivité de la commande ainsi que prévenir les périodes d'hypoglycémie. Ensuite, nous avons appliqué la commande de back stepping, Cet algorithme efficace offre une méthode systématique et directe pour construire de manière récursive la loi de commande et la fonction de Lyapunov, garantissant ainsi la stabilité de la boucle pour les systèmes non linéaires de tout ordre.

Les résultats obtenus sont très satisfaisants, renforçant ainsi notre motivation à poursuivre nos recherches dans ce même axe. Par ailleurs, nous avons observé que chaque technique de commande présente des limitations, qui pourraient être corrigées par l'autre. Dans cette optique, des algorithmes à double action pourraient constituer une solution efficace pour améliorer les performances.

En ce qui concerne les perspectives futures, les éléments suivants nécessitent une attention particulière comme pistes de recherche :

- ✓ Validation du modèle (études cliniques sur des patients réels),
- ✓ Estimation des paramètres par des méthodes avancées ;
- ✓ Le développement de nouvelles lois de commande basées sur les techniques d'intelligence artificielle et celles issues de la commande robuste, et en procédant à une comparaison.

Bibliographies

Références

- [1] Organisation mondiale de la santé, « diabète », <https://www.who.int/fr>.
- [2] A. Mohn, C. Kavan, E. Bourcelot, C. Zimmermann, et A. Penfornis, « Insulinothérapie fonctionnelle : un modèle d’approche éducative pour les patients ayant un diabète de type 1 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 6, n° 6, p. 469-476, déc. 2012, doi: 10.1016/S1957-2557(12)70465-0.
- [3] E. Habot, « “De la pompe à insuline au pancréas artificiel” », Thèse de doctorat en pharmacie, Université Aix-Marseille, France, 1999.
- [4] V. W. Bolie, « Coefficients of normal blood glucose regulation », *J. Appl. Physiol.*, vol. 16, n° 5, p. 783-788, sept. 1961, doi: 10.1152/jappl.1961.16.5.783.
- [5] R. Hovorka *et al.*, « Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes », *Physiol. Meas.*, vol. 25, n° 4, p. 905-920, août 2004, doi: 10.1088/0967-3334/25/4/010.
- [6] C. Dalla Man, D. M. Raimondo, R. A. Rizza, et C. Cobelli, « GIM, Simulation Software of Meal Glucose—Insulin Model », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 1, n° 3, p. 323-330, mai 2007, doi: 10.1177/193229680700100303.
- [7] R. N. Bergman, L. S. Phillips, et C. Cobelli, « Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. », *J. Clin. Invest.*, vol. 68, n° 6, p. 1456-1467, déc. 1981, doi: 10.1172/JCI110398.
- [8] C. Cobelli, C. Dalla Man, M. G. Pedersen, A. Bertoldo, et G. Toffolo, « Advancing Our Understanding of the Glucose System via Modeling: A Perspective », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, n° 5, p. 1577-1592, mai 2014, doi: 10.1109/TBME.2014.2310514.
- [9] P. Palumbo, S. Ditlevsen, A. Bertuzzi, et A. De Gaetano, « Mathematical modeling of the glucose–insulin system: A review », *Math. Biosci.*, vol. 244, n° 2, p. 69-81, août 2013, doi: 10.1016/j.mbs.2013.05.006.
- [10] N. MAGDELAINE, « Diabète de type 1 du modèle ... à la boucle fermée », Université Bretagne Loire, 2017.
- [11] J. Walsh, R. Roberts, et L. Heinemann, « Confusion Regarding Duration of Insulin Action: A Potential Source for Major Insulin Dose Errors by Bolus Calculators », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 8, n° 1, p. 170-178, janv. 2014, doi: 10.1177/1932296813514319.
- [12] L. Magni *et al.*, « Model Predictive Control of Type 1 Diabetes: An *in Silico* Trial », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 1, n° 6, p. 804-812, nov. 2007, doi: 10.1177/193229680700100603.
- [13] Sh. Asadi et V. Nekoukar, « Adaptive fuzzy integral sliding mode control of blood glucose level in patients with type 1 diabetes: In silico studies », *Math. Biosci.*, vol. 305, p. 122-132, nov. 2018, doi: 10.1016/j.mbs.2018.09.006.
- [14] S. A. Babar, I. Ahmad, et I. S. Mughal, « Sliding-mode-based controllers for automation of blood glucose concentration for type 1 diabetes », *IET Syst. Biol.*, vol. 15, n° 2, p. 72-82, avr. 2021, doi: 10.1049/syb2.12015.
- [15] M. Saoussane, T. Mohammed, et C. Mesaoud, « Adaptive controller based an extended model of glucose-insulin-glucagon system for type 1 diabetes », *Int. J. Model. Simul.*, vol. 43, n° 3, p. 282-293, mai 2023, doi: 10.1080/02286203.2022.2068214.
- [16] L. Kovács, P. Szalay, B. Benyó, et J. Geoffrey Chase, « Robust Tight Glycaemic Control of ICU patients », *IFAC Proc. Vol.*, vol. 44, n° 1, p. 4995-5000, janv. 2011, doi: 10.3182/20110828-6-IT-1002.02852.
- [17] E. Ruiz-Velázquez, R. Femat, et D. U. Campos-Delgado, « Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking H_∞ problem », *Control Eng. Pract.*, vol. 12, n° 9, p. 1179-1195, sept. 2004, doi: 10.1016/j.conengprac.2003.12.004.

- [18] International Diabetes Federation, « Diabetes », 10th edition, 2021.
- [19] I. B. Abbes, « Développement d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique appliqué aux patients diabétiques de type 1. », Thèse de doctoraten automatique, Supélec, 2013. [En ligne]. Disponible sur: Supélec
- [20] M. DJOUIMA, « Embedded Controller Design for Diabetes », Université Batna 2 – Mostefa Ben Boulaïd, 2018.
- [21] S. M. CHOUKEM, J. F. GAUTER, E. CAVALIER, et J. C. SOUBERBIELLE, *Le vieillissement hormonal. Tome 2*. Paris: Bioforma, 2012.
- [22] F. Andreelli et J. Girard, *Régulation de l'homéostasie glucidique, Traité de Diabétologie*. Paris: Métabolisme énergétique et physiologie, pages 22– 40. Flammarion Médecine Sciences, 2009.
- [23] H. Mosbah et F. Andreelli, « Physiologie de la sécrétion d'insuline », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 6, n° 3, p. 215-219, juin 2012, doi: 10.1016/S1957-2557(12)70396-6.
- [24] W.-P. You et M. Henneberg, « Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth », *BMJ Open Diabetes Res. Care*, vol. 4, n° 1, p. e000161, mars 2016, doi: 10.1136/bmjdr-2015-000161.
- [25] Fédération internationale du diabète FID, « Atlas du diabète de la FID », Huitième édition 2017.
- [26] Fédération Française des Diabétiques, « L'HBA1C OU HÉMOGLOBINE GLYQUÉE », <https://www.federationdesdiabetiques.org/>.
- [27] G. Agiostratidou *et al.*, « Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange », *Diabetes Care*, vol. 40, n° 12, p. 1622-1630, déc. 2017, doi: 10.2337/dc17-1624.
- [28] M. Buyschaert, V. Preumont, et D. Maiter, « L'insulinothérapie en 2021 », *Louvain Med 2021 Janvier*140, p. 2-7.
- [29] J. C. Philips et R. Radermecker, « Le point sur les nouvelles insulines », *Rev. Médicale Suisse*, 2005.
- [30] R. P. Radermecker, M. P. Hermans, et D. A. Legrand, « L'insulinothérapie par pompe externe a perfusion continue d'insuline. », *Rev. Médicale Liège*, vol. 60, p. 329-334, 2005.
- [31] R. Cardona-Hernandez *et al.*, « Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET », *Diabetes Care*, vol. 44, n° 5, p. 1176-1184, mai 2021, doi: 10.2337/dc20-1674.
- [32] A. Pease, N. Szwarcbard, A. Earnest, S. Andrikopoulos, N. Wischer, et S. Zoungas, « Glycaemia and utilisation of technology across the lifespan of adults with type 1 diabetes: Results of the Australian National Diabetes Audit (ANDA) », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 171, p. 108609, janv. 2021, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108609.
- [33] M. G. Thomas, P. Avari, I. F. Godsland, A. M. Lett, M. Reddy, et N. Oliver, « Optimizing type 1 diabetes after multiple daily injections and capillary blood monitoring: Pump or sensor first? A meta-analysis using pooled differences in outcome measures », *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 23, n° 11, p. 2521-2528, nov. 2021, doi: 10.1111/dom.14498.
- [34] G. Derosa *et al.*, « Effects of Insulin Therapy with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in Diabetic Patients: Comparison with Multi-daily Insulin Injections Therapy (MDI) », *Endocr. J.*, vol. 56, n° 4, p. 571-578, 2009, doi: 10.1507/endocrj.K08E-330.

- [35] S. S. Jaser et D. Ellis, « Sleep in adolescents and young adults with type 1 diabetes: associations with diabetes management and glycemic control », *Health Psychol. Behav. Med.*, vol. 4, n° 1, p. 49-55, janv. 2016, doi: 10.1080/21642850.2015.1135293.
- [36] American Diabetes Association Professional Practice Committee, « 7. Diabetes Technology: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022* », *Diabetes Care*, vol. 45, n° Supplement_1, p. S97-S112, janv. 2022, doi: 10.2337/dc22-S007.
- [37] medtronic diabetes, « Traitement par pompe à insuline », <https://www.medtronicdiabetes.com/>.
- [38] G. Schmelzeisen-Redeker, M. Schoemaker, H. Kirchsteiger, G. Freckmann, L. Heinemann, et L. Del Re, « Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 9, n° 5, p. 1006-1015, sept. 2015, doi: 10.1177/1932296815590154.
- [39] D. B. Keenan, J. J. Mastrototaro, G. Voskanyan, et G. M. Steil, « Delays in Minimally Invasive Continuous Glucose Monitoring Devices: A Review of Current Technology », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, n° 5, p. 1207-1214, sept. 2009, doi: 10.1177/193229680900300528.
- [40] F. H. El-Khatib *et al.*, « Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial », *The Lancet*, vol. 389, n° 10067, p. 369-380, janv. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32567-3.
- [41] F. H. El-Khatib, S. J. Russell, D. M. Nathan, R. G. Sutherlin, et E. R. Damiano, « A Bihormonal Closed-Loop Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes », *Sci. Transl. Med.*, vol. 2, n° 27, avr. 2010, doi: 10.1126/scitranslmed.3000619.
- [42] M. Reiter, F. Reiterer, et L. Del Re, « Bihormonal glucose control using a continuous insulin pump and a glucagon-pen », in *2016 European Control Conference (ECC)*, Aalborg, Denmark: IEEE, juin 2016, p. 2435-2440. doi: 10.1109/ECC.2016.7810655.
- [43] S. J. Russell, F. H. El-Khatib, D. M. Nathan, K. L. Magyar, J. Jiang, et E. R. Damiano, « Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes With a Bihormonal Bionic Endocrine Pancreas », *Diabetes Care*, vol. 35, n° 11, p. 2148-2155, nov. 2012, doi: 10.2337/dc12-0071.
- [44] V. Batora *et al.*, « The contribution of glucagon in an Artificial Pancreas for people with type 1 diabetes », in *2015 American Control Conference (ACC)*, Chicago, IL, USA: IEEE, juill. 2015, p. 5097-5102. doi: 10.1109/ACC.2015.7172134.
- [45] L. M. Wilson *et al.*, « 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*, vol. 43, n° 11, p. 2721-2729, nov. 2020, doi: 10.2337/dc19-2267.
- [46] L. M. Wilson et J. R. Castle, « Stable Liquid Glucagon: Beyond Emergency Hypoglycemia Rescue », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 12, n° 4, p. 847-853, juill. 2018, doi: 10.1177/1932296818757795.
- [47] T. Battelino *et al.*, « Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range », *Diabetes Care*, vol. 42, n° 8, p. 1593-1603, août 2019, doi: 10.2337/dci19-0028.
- [48] A. Advani, « Positioning time in range in diabetes management », *Diabetologia*, vol. 63, n° 2, p. 242-252, févr. 2020, doi: 10.1007/s00125-019-05027-0.
- [49] Fédération Française des Diabétiques, « TRAITEMENT INNOVANT DU DIABÈTE : À LA RECHERCHE DU « PANCRÉAS ARTIFICIEL » », <https://www.federationdesdiabetiques.org/>.
- [50] H. P. Himsworth et R. B. Kerr, « Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus », *Clinical Science*, p. 119-152, 1939.

- [51] J. T. Sorensen, « "A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes" », Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [52] A. Makroglou, J. Li, et Y. Kuang, « Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview », *Appl. Numer. Math.*, vol. 56, n° 3-4, p. 559-573, mars 2006, doi: 10.1016/j.apnum.2005.04.023.
- [53] M. E. Wilinska et R. Hovorka, « Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes », *Drug Discov. Today Dis. Models*, vol. 5, n° 4, p. 289-298, déc. 2008, doi: 10.1016/j.ddmod.2009.07.005.
- [54] E. M. Watson, M. J. Chappell, F. Ducrozet, S. M. Poucher, et J. W. T. Yates, « A new general glucose homeostatic model using a proportional-integral-derivative controller », *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 102, n° 2, p. 119-129, mai 2011, doi: 10.1016/j.cmpb.2010.08.013.
- [55] C. Dalla Man, R. A. Rizza, et C. Cobelli, « Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, n° 10, p. 1740-1749, oct. 2007, doi: 10.1109/TBME.2007.893506.
- [56] R. Hovorka *et al.*, « Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT », *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 282, n° 5, p. E992-E1007, mai 2002, doi: 10.1152/ajpendo.00304.2001.
- [57] C. Cobelli, D. Foster, et G. Toffolo, *Tracer kinetics in biomedical research: from data to model*. New York: Kluwer Academic/Plenum, 2000.
- [58] L. Edelstein-Keshet, *Mathematical models in biology*, vol. 46. in SIAM, vol. 46. Classics in Applied Mathematics Series, 2005.
- [59] D. Raimondo, « Nonlinear model predictive control. stability, robustness and applications », Università degli studi di pavia, 2008.
- [60] L. Magni, C. Toffanin, C. D. Man, B. Kovatchev, C. Cobelli, et G. De Nicolao, « Model Predictive Control of Type 1 Diabetes added to Conventional Therapy », *IFAC Proc. Vol.*, vol. 44, n° 1, p. 7108-7113, janv. 2011, doi: 10.3182/20110828-6-IT-1002.03027.
- [61] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man, et C. Cobelli, « In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, n° 1, p. 44-55, janv. 2009, doi: 10.1177/193229680900300106.
- [62] R. Hovorka *et al.*, « Closing the Loop: The Adicol Experience », *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 6, n° 3, p. 307-318, juin 2004, doi: 10.1089/152091504774197990.
- [63] R. N. Bergman, Y. Z. Ider, C. R. Bowden, et C. Cobelli, « Quantitative estimation of insulin sensitivity. », *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 236, n° 6, p. E667, juin 1979, doi: 10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667.
- [64] R. Gillis, C. C. Palerm, H. Zisser, L. Jovanovic, D. E. Seborg, et F. J. Doyle, « Glucose Estimation and Prediction through Meal Responses Using Ambulatory Subject Data for Advisory Mode Model Predictive Control », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 1, n° 6, p. 825-833, nov. 2007, doi: 10.1177/193229680700100605.
- [65] H. Cormerais et P.-Y. Richard, « Artificial pancreas for type 1 diabetes: Closed-loop algorithm based on Error Dynamics Shaping », *J. Process Control*, vol. 22, n° 7, p. 1219-1227, août 2012, doi: 10.1016/j.jprocont.2012.05.008.
- [66] S. M. Furler, M. Biomed E, E. W. Kraegen, R. H. Smallwood, et D. J. Chisholm, « Blood Glucose Control by Intermittent Loop Closure in the Basal Mode: Computer Simulation Studies with a Diabetic Model », *Diabetes Care*, vol. 8, n° 6, p. 553-561, nov. 1985, doi: 10.2337/diacare.8.6.553.
- [67] F. Chee, A. V. Savkin, T. L. Fernando, et S. Nahavandi, « Optimal ∞ Insulin Injection Control for Blood Glucose Regulation in Diabetic Patients », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 52, n° 10, p. 1625-1631, oct. 2005, doi: 10.1109/TBME.2005.855727.

- [68] S. V. Chin et M. J. Chappell, « Structural identifiability and indistinguishability analyses of the Minimal Model and a Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp model for glucose–insulin dynamics », *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 104, n° 2, p. 120-134, nov. 2011, doi: 10.1016/j.cmpb.2010.08.012.
- [69] M. J. Quon, C. Cochran, S. I. Taylor, et R. C. Eastman, « Non-Insulin-Mediated Glucose Disappearance in Subjects With IDDM: Discordance Between Experimental Results and Minimal Model Analysis », *Diabetes*, vol. 43, n° 7, p. 890-896, juill. 1994, doi: 10.2337/diab.43.7.890.
- [70] G. Pillonetto, G. Sparacino, et C. Cobelli, « Numerical non-identifiability regions of the minimal model of glucose kinetics: superiority of Bayesian estimation », *Math. Biosci.*, vol. 184, n° 1, p. 53-67, juill. 2003, doi: 10.1016/S0025-5564(03)00044-0.
- [71] J. Geoffrey Chase, G. M. Shaw, C. V. Doran, N. H. Hudson, et K. T. Moorhead, « Derivative weighted active insulin control algorithms and trials », *IFAC Proc. Vol.*, vol. 36, n° 15, p. 83-88, août 2003, doi: 10.1016/S1474-6670(17)33478-X.
- [72] P. Lefèbvre, « Le rôle du glucagon dans la physiopathologie du diabète », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 5, n° 2, p. 129-137, avr. 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70206-1.
- [73] T. D. Müller, B. Finan, C. Clemmensen, R. D. DiMarchi, et M. H. Tschöp, « The New Biology and Pharmacology of Glucagon », *Physiol. Rev.*, vol. 97, n° 2, p. 721-766, avr. 2017, doi: 10.1152/physrev.00025.2016.
- [74] J. S. Hansen, B. K. Pedersen, G. Xu, R. Lehmann, C. Weigert, et P. Plomgaard, « Exercise-Induced Secretion of FGF21 and Follistatin Are Blocked by Pancreatic Clamp and Impaired in Type 2 Diabetes », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, n° 7, p. 2816-2825, juill. 2016, doi: 10.1210/jc.2016-1681.
- [75] G. Kraft et A. D. Cherrington, « Actions physiologiques du glucagon », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 5, n° 2, p. 122-128, avr. 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70205-X.
- [76] P. Herrero, P. Georgiou, N. Oliver, M. Reddy, D. Johnston, et C. Toumazou, « A Composite Model of Glucagon-Glucose Dynamics for *In Silico* Testing of Bihormonal Glucose Controllers », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 7, n° 4, p. 941-951, juill. 2013, doi: 10.1177/193229681300700416.
- [77] M. G. Markakis, G. D. Mitsis, et V. Z. Marmarelis, « Computational study of an augmented minimal model for glycaemia control », in *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Vancouver, BC: IEEE, août 2008, p. 5445-5448. doi: 10.1109/IEMBS.2008.4650446.
- [78] L. Hinshaw *et al.*, « Glucagon sensitivity and clearance in type 1 diabetes: insights from in vivo and in silico experiments », *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 309, n° 5, p. E474-E486, sept. 2015, doi: 10.1152/ajpendo.00236.2015.
- [79] E. D. Sontag, *Mathematical control theory: deterministic finite dimensional systems*, 2. ed., [Softcover repr.]. New York, NY: Springer, 2013.
- [80] E. Trélat, *Contrôle optimal: théorie & applications*, 2e éd. Paris: Vuibert, 2008.
- [81] L. MAILLERET, « Stabilisation Globale de Systèmes Dynamiques Positifs Mal Connus Applications en Biologie », Université Nice Sophia Antipolis, 2004. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00006700>
- [82] L. Farina et S. Rinaldi, *Positive linear systems: theory and applications*. in Pure and applied mathematics. New York: Wiley, 2000.
- [83] L. A. Metzler, « Stability of Multiple Markets: The Hicks Conditions », *Econometrica*, vol. 13, n° 4, p. 277, oct. 1945, doi: 10.2307/1906922.
- [84] R. E. Kalman, Y. C. Ho, et K. S. Narendra, « Controllability of linear dynamical systems », *Contrib. Differ. Equ.*, p. 189-213, 1963.

- [85] M. Berger et B. Gostiaux, *Géométrie différentielle: variétés, courbes et surfaces*. Presses Universitaires de France, 1987.
- [86] R. Hermann et A. Krener, « Nonlinear controllability and observability », *IEEE Trans. Autom. Control*, vol. 22, n° 5, p. 728-740, oct. 1977, doi: 10.1109/TAC.1977.1101601.
- [87] J.-M. Coron, *Control and nonlinearity*. in Mathematical surveys and monographs, no. v. 136. Providence, R.I: American Mathematical Society, 2007.
- [88] M. Bardi et I. Capuzzo-Dolcetta, *Optimal Control and Viscosity Solutions of Hamilton-Jacobi-Bellman Equations*. Boston, MA: Birkhäuser Boston, 1997. doi: 10.1007/978-0-8176-4755-1.
- [89] A. Emami, J. E. Youssef, R. Rabasa-Lhoret, J. Pineau, J. R. Castle, et A. Haidar, « Modeling Glucagon Action in Patients With Type 1 Diabetes », *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, vol. 21, n° 4, p. 1163-1171, juill. 2017, doi: 10.1109/JBHI.2016.2593630.
- [90] D. Lv, M. D. Breton, et L. S. Farhy, « Pharmacokinetics Modeling of Exogenous Glucagon in Type 1 Diabetes Mellitus Patients », *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 15, n° 11, p. 935-941, nov. 2013, doi: 10.1089/dia.2013.0150.
- [91] S. Masroor, M. G. J. Van Dongen, R. Alvarez-Jimenez, K. Burggraaf, L. A. Peletier, et M. A. Peletier, « Mathematical modeling of the glucagon challenge test », *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, vol. 46, n° 6, p. 553-564, déc. 2019, doi: 10.1007/s10928-019-09655-2.
- [92] F. LOUCIF, « Contribution à la commande non linéaire des robots manipulateurs », Thèse de doctorat, Université de GUELMA, 2021.
- [93] MENANI KARIMA, « Contribution à la Commande Adaptative Robuste des Processus Physiologiques par Mode Glissant, Contrôleur Flou et Modèle de Référence », Thèse de doctorat, 2019.
- [94] S. Behtash, « Robust output tracking for non-linear systems », *Int. J. Control*, vol. 51, n° 6, p. 1381-1407, janv. 1990, doi: 10.1080/00207179008934141.
- [95] A. M. Lyapunov, « The general problem of the stability of motion », *Int. J. Control*, vol. 55, n° 3, p. 531-534, mars 1992, doi: 10.1080/00207179208934253.
- [96] H. M. Paiva, W. S. Keller, et L. G. R. Da Cunha, « Blood-Glucose Regulation Using Fractional-Order PID Control », *J. Control Autom. Electr. Syst.*, vol. 31, n° 1, p. 1-9, févr. 2020, doi: 10.1007/s40313-019-00552-0.
- [97] T. B. Aradóttir *et al.*, « Model predictive control for dose guidance in long acting insulin treatment of type 2 diabetes », *IFAC J. Syst. Control*, vol. 9, p. 100067, sept. 2019, doi: 10.1016/j.ifacsc.2019.100067.
- [98] A. K. Patra, A. K. Mishra, et P. K. Rout, « Backstepping Model Predictive Controller for Blood Glucose Regulation in Type-I Diabetes Patient », *IETE J. Res.*, vol. 66, n° 3, p. 326-340, mai 2020, doi: 10.1080/03772063.2018.1493404.
- [99] S. M. Raafat, B. K. Abd-AL Ameer, et A. Al-Khazraji, « Multiple model adaptive postprandial glucose control of type 1 diabetes », *Eng. Sci. Technol. Int. J.*, vol. 24, n° 1, p. 83-91, févr. 2021, doi: 10.1016/j.jestch.2020.11.007.
- [100] A. Abu-Rmileh, W. Garcia-Gabin, et D. Zambrano, « A robust sliding mode controller with internal model for closed-loop artificial pancreas », *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 48, n° 12, p. 1191-1201, déc. 2010, doi: 10.1007/s11517-010-0665-3.
- [101] K. Menani, T. Mohammadridha, N. Magdelaine, M. Abdelaziz, et C. H. Moog, « Positive sliding mode control for blood glucose regulation », *Int. J. Syst. Sci.*, vol. 48, n° 15, p. 3267-3278, nov. 2017, doi: 10.1080/00207721.2017.1381893.
- [102] S. Ahmad, NasimUllah, N. Ahmed, M. Ilyas, et W. Khan, « Super twisting sliding mode control algorithm for developing artificial pancreas in type 1 diabetes patients », *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 38, p. 200-211, sept. 2017, doi: 10.1016/j.bspc.2017.06.009.

- [103] H. Heydarinejad et H. Delavari, « Adaptive Fractional Order Sliding Mode Controller Design for Blood Glucose Regulation-4-3 », in *Theory and Applications of Non-integer Order Systems*, vol. 407, A. Babiarz, A. Czornik, J. Klamka, et M. Niezabitowski, Éd., in *Lecture Notes in Electrical Engineering*, vol. 407. , Cham: Springer International Publishing, 2017, p. 449-465. doi: 10.1007/978-3-319-45474-0_40.
- [104] Electronics Department, Laboratoire de recherche, LEA, University of Batna 2, Mostafa Benboulaid, M. Djouima, S. Drid, Laboratoire de recherche, LSP-IE, University of Batna 2, Mostafa Benboulaid, D. Mehdi, et University of Poitiers, LIAS-ENSIP, « Backstepping Glycemic Control of Type 1 Diabetes for Implementation on an Embedded System », *Int. J. Bioautomation*, vol. 22, n° 2, p. 117-132, juin 2018, doi: 10.7546/ijba.2018.22.2.117-132.
- [105] M. Djouima, A. T. Azar, S. Drid, et D. Mehdi, « Higher Order Sliding Mode Control for Blood Glucose Regulation of Type 1 Diabetic Patients »:, *Int. J. Syst. Dyn. Appl.*, vol. 7, n° 1, p. 65-84, janv. 2018, doi: 10.4018/IJSDA.2018010104.
- [106] S. A. Babar, I. A. Rana, M. Arslan, et M. W. Zafar, « Integral Backstepping Based Automated Control of Blood Glucose in Diabetes Mellitus Type 1 Patients », *IEEE Access*, vol. 7, p. 173286-173293, 2019, doi: 10.1109/ACCESS.2019.2951010.
- [107] M. Dansa, V. H. P. Rodrigues, et T. R. Oliveira, « Blood glucose regulation in patients with type 1 diabetes by means of output-feedback sliding mode control », in *Control Applications for Biomedical Engineering Systems*, Elsevier, 2020, p. 25-54. doi: 10.1016/B978-0-12-817461-6.00002-0.
- [108] S. Sepasi, A. A. Kalat, et M. Seyedabadi, « An adaptive back-stepping control for blood glucose regulation in type 1 diabetes », *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 66, p. 102498, avr. 2021, doi: 10.1016/j.bspc.2021.102498.
- [109] A. Khaqan, A. Nauman, S. Shuja, T. Khurshaid, et K.-C. Kim, « An Intelligent Model-Based Effective Approach for Glycemic Control in Type-1 Diabetes », *Sensors*, vol. 22, n° 20, p. 7773, oct. 2022, doi: 10.3390/s22207773.
- [110] I. S. Mughal, L. Patanè, M. G. Xibilia, et R. Caponetto, « Variable structure-based controllers applied to the modified Hovorka model for type 1 diabetes », *Int. J. Dyn. Control*, vol. 11, n° 6, p. 3159-3175, déc. 2023, doi: 10.1007/s40435-023-01150-4.
- [111] J. J. Slotine et S. S. Sastry, « Tracking control of non-linear systems using sliding surfaces, with application to robot manipulators† », *Int. J. Control*, vol. 38, n° 2, p. 465-492, août 1983, doi: 10.1080/00207178308933088.
- [112] F. Thierry, « Contributions à la commande par modes glissants d'ordre supérieur », Université des Sciences et Technologies de Lille, 2000.
- [113] H. Khalil, *Nonlinear Systems*, 2 ed. USA, 1996.

Liste des publications et des conférences

- ✚ **Article 1:** publié dans le journal « [International Journal of Modelling and Simulation](#) »(TAYLOR&FRANCIS) : M. Saoussane, T. Mohamed, et C. Messaoud, « Adaptive controller based an extended model of glucose-insulin-glucagon system for type 1 diabetes », *Int. J. Model. Simul.*, vol. 43, n° 3, p. 282-293, mai 2023, doi: 10.1080/02286203.2022.2068214.
- ✚ **Article 2:** publié dans la revue de l'école ENP : S. Mahour, M. Tadjine, et M. Chakir, « Integral Sliding Mode Control with Dual-Hormone for an Artificial Pancreas », *ENP Eng. Sci. J.*, vol. 4, no 2, p. 24-28, déc. 2024, doi : 10.53907/enpesj.v4i2.280.
- ✚ **Conference 1:** Mahour Saoussane, Tadjine Mohamed & Chakir Messaoud : Controllability and Observability of the Glucose Insulin Glucagon System in Type 1 Diabetes, The 12th International Conference on Information Systems and Advanced Technologies, "ICISAT'2022", online conference, 26–27 August 2022.
- ✚ **Conference 2:** Mahour Saoussane, Tadjine Mohamed & Chakir Messaoud: Control of the Glucose Insulin Glucagon System in Type 1 Diabetes, The 5th International Conference on Electrical Engineering and Control Applications (ICEECA2022), 14-16 November 2022, kenchela ,Algeria. https://doi.org/10.1007/978-981-97-0045-5_3
- ✚ **Conference 3:** Mahour Saoussane, Tadjine Mohamed & Chakir Messaoud: Dual Hormone to Control the Blood Glucose Concentration for Patient Type 1 Diabetes, The 3rd Conference on Electrical Engineering (CEE 2023), 09-10 May 2023,Algers ,Algeria.
- ✚ **Conference 4:** Mahour Saoussane, Tadjine Mohamed & Chakir Messaoud : Controllability Analysis of Nonlinear Model Describing Artificial Pancreas, The 4th International Conference on Technological Advances in Electrical Engineering (ICTAEE'23.), 23-24 May 2023, SKIKDA,Algeria.

Annexe A

THEOREME DE CAUCHY

Définition 3.1 [80] : pour chaque commande u considérée, à tout couple $(J, x(\cdot))$ telle que pour tout $t \in J$, la solution au problème de Cauchy du système (3.4) est décrite ainsi :

$$G(t) = G_0 + \int_{t_0}^t f(\tau, G(\tau), u(\tau)) d\tau$$

Avec J qui représente un intervalle tel que $J \subseteq V$ avec $t_0 \in J$ et $G(\cdot)$ qui est une fonction absolument continue de J dans V .

Une solution $(J, G(\cdot))$ est dite maximale si les hypothèses suivantes sont vérifiées :

1. Les commandes considérées sont mesurables et localement bornées, i.e. $u(\cdot) \in L_{loc}^{\infty}(I, R^m)$ (i.e. $u(\cdot)$ est mesurable et toute restriction de $u(\cdot)$ à un sous-intervalle borné de V est borné).
2. La fonction G est de classe C^1 sur $V \times I \times U$ alors, pour chaque commande $u(\cdot)$ fixée, il existe une unique solution maximale $(J, x(\cdot))$ absolument continue au problème de Cauchy.

POSITIVITE D'UN SYSTEME LINEAIRE

Définition 3.2 : considérons le système linéaire suivant :

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t).$$

$$y(t) = Cx(t)$$

Ou $x \in R^n$, $B \in R^{n \times m}$, $C \in R^{p \times n}$, le système (3.4) est défini positif si seulement si pour tout état initial positif $x(0) \in R_+^n$ et pour toute entrée positive $u(t) \in R_+^m$, l'état du système est positif $x(t) \in R_+^n$ et la sortie du système est positive $y(t) \in R_+^p$.

COMMANDABILITE ET OBSERVABILITE D'UN SYSTEME

Définition 3.3 [81] : un état de système x_1 est commandable si, pour toute condition initiale x_0 , il existe une commande $u(\cdot)$ mesurable et localement bornée définie sur un intervalle $[t_0, t_1]$, tel que la solution associée $x(t)$ satisfait $x(t_0) = x_0, x(t_1) = x_1$.

Un système est dit commandable si tous les états sont commandables.

Définition 3.4 : un état de système x_1 est observable si en connaissant le couple (u, y) sur un intervalle $[t_0, t_1]$, la valeur x_1 peut être restituée.

Un système est dit observable si tous les états sont observables

DERIVEES ET CROCHETS DE LIE

Définition 3.5 [85] : (dérivée de Lie). soit f un champ de vecteur défini sur un ouvert $M \in \mathbb{R}^n$ et $g : M \rightarrow \mathbb{R}$ Une fonction différentiable, la dérivée de Lie de g par rapport à f est donnée par :

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

Où $[\partial g / \partial x]$ est la matrice jacobéenne de g .

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

$$L_f^0 g(x) = g(x)$$

$$L_f^1 g(x) = \frac{\partial g}{\partial x} f(x)$$

$$L_f^k g(x) = L_f L_f^{k-1} g(x) = \frac{\partial L_f^{k-1} g}{\partial x} f(x)$$

La définition du crochet de Lie est donnée par :

Définition 3.6 [85] : (crochet de Lie). soit f et g deux champs de vecteurs différentiable définis sur un ouvert $M \in \mathbb{R}^n$, le crochet de lie $[f, g]$ est un troisième champ de vecteur défini par

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

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

Si les champs de vecteurs f et g sont de classe C^1 , la construction des crochets de Lie peut être itérée. Les crochets de Lie d'ordre supérieur sont définis par :

$$ad_f^0 g(x) = g(x)$$

$$ad_f^1 g(x) = [f, g](x)$$

$$ad_f^k g(x) = [f, ad_f^{k-1} g(x)](x) \text{ pour } k \geq 2$$