

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة

الت

عاليـم العـالي والـبـيـحـث
العـامـي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي - برج بوعريريج

Université de Mohamed El-Bachir El-Ibrahimi - Bordj Bou Arreridj

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département d'Electromécanique

MÉMOIRE

Présenté pour l'obtention du **diplôme** de **MASTER**

En : filière Automatique

Spécialité : Automatique et informatique industriel

Par : - Zerrougui Adem

- Mehiris Amar

Sujet

Modélisation et régulation automatique de la glycémie dans le
diabète

Soutenu publiquement, le 29 / 06 / 2026 , devant le jury composé de :

Mme. Djamila Zehar

MCA

Univ-BBA

Président

M. Ziyad Bouchama

Pr

Univ-BBA

Examineur

Mme. Meradi Dounia

MCB

Univ-BBA

Encadrant

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah le Tout-Puissant de nous avoir accordé la santé, la volonté et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadrante, Mme Meradi Dounia, Maître de Conférences à l'Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, pour l'aide, la patience et l'encouragement qu'elle nous a apportés tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail. Nous remercions particulièrement Mme Djamilia Zehar, Maître de Conférences à l'Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, pour avoir accepté de présider le jury de notre mémoire. Nous remercions également M. Ziyad Bouchama, Professeur à l'Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, pour avoir accepté d'en être l'examineur, pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail et pour ses remarques constructives et précieuses. Enfin, nous adressons nos remerciements à toutes les personnes qui nous ont aidés, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

À tous, nous adressons notre profonde gratitude et notre respect.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à

*Mes chers parents, qui ont tout sacrifié pour moi, pour leur
soutien et leurs encouragements tout au long de mon
parcours.*

À mes frères.

À tous mes amis, pour les beaux moments partagés.

*À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce
travail.*

Zerrougui Adem

Dédicace

À mes plus grands soutiens et sources d'inspiration, je dédie ce travail avec tout mon amour et ma reconnaissance infinis.

À mon père, que Dieu lui accorde Sa miséricorde et l'accueille en Son vaste paradis.

Je te dédie ce travail avec tout mon amour, ma gratitude et ma fierté. Puisse Dieu t'entourer de Sa lumière et t'élever au rang des bienheureux

رحمك الله يا أبي

*À ma mère, merci pour ton amour, ton soutien et ta confiance.
Tu as toujours été ma lumière*

TABLES DES MATIERES

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Table des Matières	
Liste des Figures	
Liste des Tableaux	

Table des matières

Introduction Générale	1
Contexte biomédical et problématique de la régulation de la glycémie	
1.1 Introduction	4
1.2 Introduction au diabète de type 1	4
1.2.1 glycémie	5
1.2.1.1 Définition	5
1.2.1.2 Intérêt clinique	5
1.2.1.3 Variations physiopathologiques	5
1.2.2 Glucose	6
1.2.2.1 Définition	6
1.2.2.2 Structure	6
1.2.2.3 Rôle du glucose dans l'organisme	7
1.2.3 Diabète de type 1 : causes et conséquences	7
1.2.3.1 causes	7
1.2.3.2 conséquences	8
1.3 Problèmes liés à une mauvaise régulation (hyper/hypoglycémie)	9
1.3.1 Hyperglycémie	9
1.3.2 Hypoglycémie	10
1.4 Mécanismes physiologiques de régulation	10
1.4.1 l'insuline	10
1.4.1.1 Définition	10
1.4.1.2 Rôle de l'insuline	10
1.4.2 le glucagon	11
1.4.2.1 Définition	11

1.4.2.2 Rôle du glucagon	11
1.4.3 Régulation naturelle de la glycémie.....	11
1.4.4 Perturbations : repas, activité physique.....	13
1.4.4.1 Repas.....	13
1.4.4.2 Activité physique	14
1.5 Problématique du contrôle de la glycémie	14
1.5.1 Limites de la régulation manuelle	14
1.5.2 Besoin d'un pancréas artificiel	15
1.5.3 Contraintes de sécurité chez les patients DT1.....	16
1.5.3.1. Limites de la glycémie (zone de sécurité).....	16
1.5.3.2. Contraintes liées à l'administration d'insuline	16
1.5.3.3. Contraintes liées à la surveillance	17
1.5.3.4. Redondance et supervision.....	17
1.6 Intérêt de l'automatique dans les systèmes biomédicaux.....	17
1.6.1 Apport de la modélisation mathématique	18
1.6.2 Régulation en boucle fermée.....	18
1.6.3 Présentation des approches de commande existantes	20
1.6.3.1 Commande PID	20
1.6.3.2 Commande MPC.....	21
1.6.3.3 Commande NMPC	21
1.7 Conclusion.....	22

Chapitre 2 Modélisation du système glucose–insuline–glucagon

2.1 Introduction	24
2.2 Choix du modèle physiologique.....	24
2.2.1 Présentation des modèles existants	24
2.2.1.1 Modèle de Bergman.....	24
2.2.1.2 Modèle de Hovorka	27
2.2.1.3 Modèles étendus	30
2.2.2 Justification du modèle retenu (DT1, NMPC)	30
2.3 Hypothèses de modélisation	31
2.3.1 Pancréas inactif.....	32

2.3.2 Insuline et glucagon exogènes	32
2.3.3 Dynamique moyenne.....	33
2.3.4 Repas comme perturbation	33
2.4 Modélisation mono-hormone (insuline seule)	34
2.4.1 Définition des états, entrées et sorties.....	34
2.4.2 Équations différentielles non linéaires	35
2.4.3 Mise sous forme d'état	35
2.4.4 Analyse qualitative.....	36
2.5 Extension au modèle dual-hormone.....	37
2.5.1 Ajout du glucagon	37
2.5.2 Nouvelles variables d'état	37
2.5.3 Nouvelles entrées.....	38
2.5.4 Équations étendues glucose–insuline–glucagon	38
2.5.5 Discussion physiologique	38
2.6 Forme finale du système dual.....	39
2.7 Représentation d'État du Système dual-hormone.....	40
2.7.1 Recherche des points d'équilibre.....	41
2.7.2 Positivité du modèle	43
2.8 Étude de la commandabilité et de l'observabilité	43
2.8.2 Analyse de Système Non linéaire	46
2.9 Conclusion.....	48

Chapitre 3 Commande prédictive non linéaire et résultats de simulation

3.1 Introduction :.....	50
3.2 Problématique de commande et spécificités biomédicales	50
3.2.1 Objectifs de régulation de la glycémie.....	50
3.2.2 Contraintes physiologiques et physiques.....	51
3.2.3 Spécificités et verrous du contrôle biomédical.....	52
3.3 Principe de la NMPC.....	53
3.3.1 Concept général de la NMPC	53
3.3.2 Schéma de commande.....	58
3.3.3 Avantages par rapport aux commandes classiques	58

3.4 Architecture NMPC Mono-hormone	59
3.4.1 Formulation du problème d'optimisation	60
3.4.2 Fonction de coût	60
3.4.3 Contraintes opérationnelles	60
3.4.4 Résultats de simulation	61
3.4.5 Analyse critique des performances	63
3.5 Architecture NMPC Dual-hormone.....	63
3.5.1 Adaptation de la NMPC au modèle étendu.....	63
3.5.2 Gestion conjointe insuline glucagon	64
3.5.3 Résultats de simulation	64
3.5.4 Amélioration de la sécurité clinique	73
3.6 Analyse comparative globale.....	74
3.6.1 Mono-hormone vs dual-hormone	74
3.6.2 Discussion des résultats.....	75
3.7 Conclusion.....	75
Conclusion Générale	77
Bibliographies.....	78

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Diabète type 1 - destruction des cellules β	4
Figure 1.2 : Structure chimique du glucose.....	7
Figure 1.3 : Les complications à long terme liées au diabète.....	9
Figure 1.4 : Représentation schématique des mécanismes de régulation glycémique.....	13
Figure 1.5 : Pompe à insuline et capteur de surveillance continue du glucose.....	16
Figure 1.6 : Architecture générale d'un système de contrôle de la glycémie en boucle fermée.....	19
Figure 1.7 : Biostator, premier système commercial de régulation automatique de glycémie	19
Figure 2.1 : Structure du modèle de Bergman.....	25
Figure 2.2 : Schéma du modèle HOVORKA.....	27
Figure 3.1 : Illustration du principe de la commande prédictive : glissement de l'horizon d'optimisation aux instants successifs k et $k + 1$	57
Figure 3.2 : Schéma de principe de la boucle fermée par contrôle prédictif.....	58
Figure 3.3 : Réponse NMPC mono-hormone lors d'un repas de 70 g à $t = 60$ min.....	61
Figure 3.4 : Évolution de la glycémie à partir d'une condition d'hyperglycémie initiale.....	62
Figure 3.5 : Effort de commande délivré par la pompe à insuline pour la correction de l'hyperglycémie initiale.....	62
Figure 3.6 : Réponse dynamique du système glucose-insuline-glucagon sous contrôle NMPC dual-hormone (Repas standard de 70 g).....	64
Figure 3.7 : Évolution de la glycémie plasmatique pour un patient de masse corporelle $BW = 95$..	65
Figure 3.8 : Action de la pompe à insuline adaptée au patient de poids $BW = 95$ kg.....	66
Figure 3.9 : Action de la pompe à glucagon adaptée au patient de poids $BW = 95$ kg.....	66
Figure 3.10 : Évolution de la glycémie plasmatique pour un patient de faible masse corporelle $BW = 55$ kg.....	66
Figure 3.11 : Action de la pompe à insuline adaptée au patient de poids $BW = 55$ kg.....	67
Figure 3.12 : Action de la pompe à glucagon adaptée au patient de poids $BW = 55$ kg.....	67
Figure 3.13 : Évolution temporelle des variables d'état et de commande du pancréas arti-ficiel lors d'un scénario de repas annoncé.....	69
Figure 3.14 : Évolution de la glycémie plasmatique lors du scénario de robustesse à trois repas successifs.....	70
Figure 3.15 : Débit d'infusion de la pompe à insuline sous contrôle NMPC dual-hormone (Scénario des 3 repas).....	70

Figure 3.16 : Profil d'infusion de la pompe à glucagon basé sur une logique active Rule-Based (Scénario des 3 repas).....	71
Figure 3.17 : Perturbation — 3 repas.....	71
Figure 3.18 : Cinétique de la glycémie en réponse à 3 sessions d'activité physique d'intensités différentes.....	72
Figure 3.19 : Profil d'activation de la pompe à glucagon en réponse active Rule-Based durant le sport.....	72
Figure 3.20 : Profil d'infusion de la pompe à insuline avec réduction drastique par le NMPC pendant l'effort	73
Figure 3.21 : Profils d'intensité d'effort et fenêtres temporelles des trois sessions d'activité physique.....	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Les Paramètres et les variables du modèle Bergman.....	26
Tableau 2.2 : Paramètres et variables du sous modèle glucose.....	28
Tableau 2.3 : Les Paramètres et les variables du sous modèle de l'insuline.....	29
Tableau 2.4 : Comparaison entre les modèles de Bergman et Hovorka.....	31
Tableau 2.5 : Paramètres Physiologiques.....	39
Tableau 3.1 : Comparaison entre PID, MPC linéaire et NMPC.....	59
Tableau 3.2 : Synthèse comparative des performances des structures NMPC mono-hormone et dual-hormon.....	74

Résumé

La régulation automatique de la glycémie chez les patients diabétiques de type 1 constitue un défi majeur en raison de la complexité des mécanismes physiologiques impliqués. Pour maximiser la sécurité et le confort des patients, des algorithmes de commande automatique sont utilisés, souvent en association avec des modèles mathématiques du système glucose–insuline. Les méthodes classiques, telles que le PID, sont simples mais insuffisantes face aux non-linéarités et aux perturbations (repas, activité physique). Des approches avancées offrent une plus grande robustesse, mais exigent des ressources de calcul élevées. La commande prédictive non linéaire (NMPC), reconnue pour ses performances, permet d'intégrer des contraintes physiologiques et d'anticiper les variations glycémiques. Dans ce cadre, ce mémoire étudie et compare deux stratégies NMPC : une architecture mono-hormone basée sur l'insuline seule, et une architecture dual-hormone intégrant également le glucagon. Cette approche vise à améliorer la précision de la régulation, à réduire les épisodes d'hypoglycémie et à optimiser les performances globales du pancréas artificiel.

Mots-clés : Diabète de type 1, Glycémie, NMPC (Nonlinear Model Predictive Control), Modèle glucose–insuline–glucagon, Pancréas artificiel.

Abstract

Automatic blood glucose regulation in type 1 diabetic patients represents a major challenge due to the complexity of the physiological mechanisms involved. To maximize patient safety and comfort, automatic control algorithms are used, often combined with mathematical models of the glucose–insulin system. Classical methods such as PID are simple but insufficient in the face of nonlinearities and disturbances (meals, physical activity). Advanced approaches offer greater robustness but demand significant computational resources. Nonlinear Model Predictive Control (NMPC), known for its performance, allows physiological constraints to be incorporated and glycemic variations to be anticipated. In this context, this thesis investigates and compares two NMPC strategies: a single-hormone architecture based on insulin alone, and a dual-hormone architecture also integrating glucagon. This approach aims to improve regulation accuracy, reduce hypoglycemic episodes, and optimize the overall performance of the artificial pancreas.

Keywords : Type 1 diabetes, Blood glucose, NMPC (Nonlinear Model Predictive Control), Glucose–insulin–glucagon model, Artificial pancreas.

المخلص

يُمثل الضبط التلقائي لمستوى السكر في الدم لدى مرضى السكري من النوع الأول تحدياً كبيراً نظراً لتعقيد الآليات الفيزيولوجية المتداخلة. ولضمان سلامة المرضى وراحتهم، تُستخدم خوارزميات التحكم التلقائي، وغالباً ما تكون مقترنة بنماذج رياضية لنظام الجلوكوز–الأنسولين. الطرق الكلاسيكية كـ PID بسيطة لكنها غير كافية في مواجهة اللاخطية والاضطرابات (الوجبات، النشاط البدني). تُوفر الأساليب المتقدمة متانة أكبر، لكنها تتطلب موارد حوسبة عالية. أما التحكم الإستشرافي غير الخطي (NMPC)، المعروف بأدائه العالي، فيتيح دمج القيود الفيزيولوجية وتوقع التغيرات في مستوى السكر. وفي هذا الإطار، تدرس هذه المذكرة وتُقارن بين استراتيجيتين من NMPC: بنية أحادية الهرمون تعتمد على الأنسولين وحده، وبنية ثنائية الهرمون تدمج أيضاً الجلوكاغون. يهدف هذا النهج إلى تحسين دقة الضبط، وتقليل نوبات انخفاض السكر في الدم، وتحسين الأداء الإجمالي للبنكرياس الاصطناعي.

كلمات مفتاحية : السكري من النوع الأول، سكر الدم، NMPC (التحكم التنبؤي النموذجي غير الخطي)، نموذج الجلوكوز–الأنسولين–الجلوكاغون، البنكرياس الاصطناعي.

Introduction Générale

Introduction Générale

Le diabète est une maladie de notre époque et l'une des maladies chroniques les plus préoccupantes au monde. Parmi ses types, on trouve le diabète de type 1 : une maladie auto-immune qui provoque la destruction des cellules bêta du pancréas, responsables de la production d'insuline, perturbant ainsi le mécanisme naturel de régulation de la glycémie [1].

En dépit des avancées notables des systèmes sanitaires, comme les pompes à insuline intelligentes et les outils de suivi continu du glucose [32], préserver une glycémie stable reste une difficulté considérable. Les variations après repas, l'hétérogénéité individuelle et l'imprévisibilité de la réaction insulinaire rendent l'administration journalière du diabète très ardue [24]. Face à cet obstacle, les modélisations numériques des processus physiologiques impliqués dans l'assimilation du sucre, combinées à des méthodes sophistiquées de régulation non linéaire [36], présentent une voie encourageante pour concevoir des dispositifs de commande plus performants. Dans le contexte des représentations données, le modèle épuré de Bergman fut abondamment employé pour dépeindre les relations complexes entre le glucose et l'insuline dans le corps d'une manière simple mais significative [42],[44]. Ce modèle fut ensuite amélioré via le modèle de Hovorka, qui exploite une structure à multiples compartiments autorisant à détailler séparément la cinétique du glucose [43], l'action de l'insuline et l'impact des ingestions. Ce modèle incorpore aussi l'injection d'insuline externe et l'apport alimentaire, lui permettant de reproduire plus fidèlement la conduite du système glucose-insuline. Cette justesse justifie son usage courant dans les simulations et l'élaboration de tactiques de régulation pointues, comme la commande prédictive non linéaire (NMPC) [40].

Ce travail porte sur la régulation automatique de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 1. L'objectif est de concevoir et comparer deux stratégies de commande prédictive non linéaire : l'une basée sur l'insuline seule, l'autre combinant insuline et glucagon. Pour cela, on commence par modéliser mathématiquement le système physiologique, puis on applique la commande NMPC aux deux cas, et on évalue leurs performances en simulation sous MATLAB selon des critères comme le suivi de la glycémie, la prévention des hypoglycémies et l'effort de commande.

Pour structurer ce travail, le mémoire est divisé en trois chapitres :

Le chapitre 1 expose le contexte biomédical du diabète de type 1, les procédés de régulation de la glycémie dans le corps et l'enjeu du pilotage automatique dans les dispositifs biomédicaux.

Le chapitre 2 est dédié à la modélisation du duo glucose-insuline-glucagon. Il présente les modèles physiologiques marquants disponibles, les postulats de modélisation retenus et l'élaboration de modèles mono- et bi-hormonaux.

Le chapitre 3 traite de la commande prédictive non linéaire (NMPC). Il présente les résultats de simulation pour les deux architectures examinées, suivis d'une comparaison des rendements.

Ce travail se situe à l'intersection du génie biomédical et du contrôle automatisé. Il vise à contribuer au développement de solutions intelligentes qui améliorent la qualité de vie des patients atteints de diabète de type 1 grâce aux technologies modernes de contrôle et de régulation.

Chapitre 1

Contexte biomédical et problématique de la régulation de la glycémie

1.1 Introduction

Le diabète, et plus particulièrement le diabète de type 1 (DT1), est l'épidémie du siècle et l'une des maladies chroniques les plus préoccupantes au monde. Ce chapitre présente les bases biomédicales nécessaires à la compréhension du diabète de type 1.

Le chapitre 1 débute par une introduction au diabète de type 1, expliquant ses causes et ses effets sur le patient, ainsi que les rôles complémentaires de l'insuline et du glucagon dans la régulation de la glycémie. Face aux limites de la gestion manuelle de la glycémie, les communautés scientifiques et médicales se tournent de plus en plus vers des systèmes de contrôle automatisés capables de reproduire le fonctionnement d'un pancréas normal. Ceci est rendu possible grâce au développement de systèmes de contrôle automatisés en boucle fermée, également appelés pancréas artificiels.

Ce développement a permis une régulation plus précise et plus fiable de la glycémie, améliorant ainsi le confort et le bien-être des patients.

1.2 Introduction au diabète de type 1

Le Diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules bêta du pancréas responsables de la production d'insuline, par conséquent le mécanisme naturel de régulation de la glycémie est perturbé, de plus les organes dépendants de l'insuline tels que le tissu adipeux et les muscles ne peuvent pas absorber le glucose, ce qui conduit à une augmentation de la concentration du glucose dans le sang (hyperglycémie) [1].

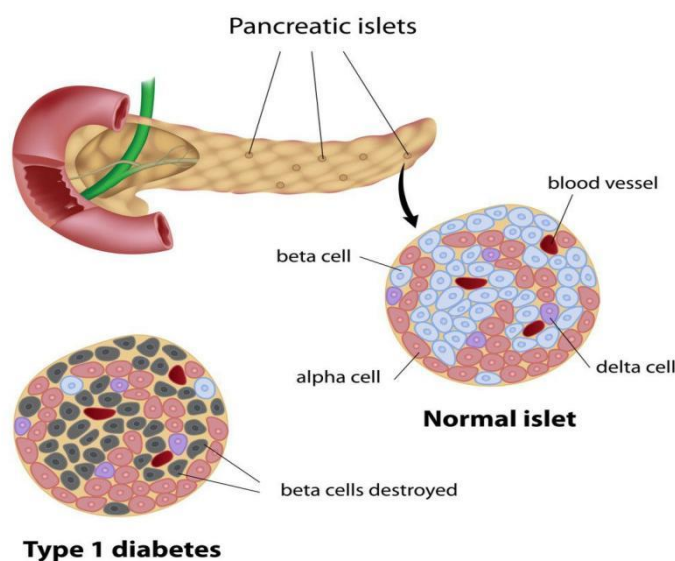


Figure 1.1 : Diabète type 1 - destruction des cellules β .

Diabète de type 1 est également connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (IDDM) ou diabète juvénile, car il touche principalement les enfants et les jeunes et représente 5 à 10 % de l'ensemble des cas de diabète [2]. Le diabète de type 1 se développe lentement et peut rester sans symptômes pendant une période allant de quelques mois à 10 ans [3].

Avant la découverte de l'insuline par Banting, Best et Macleod en 1921 [4], le traitement du diabète reposait généralement sur un jeûne strict, mais celui-ci conduisait le plus souvent au décès.

La première injection d'insuline remonte à 1922, marquant ainsi le début d'un traitement efficace et fiable du diabète. Le traitement actuel du DT1 repose sur des injections multiples quotidiennes d'insuline afin d'assurer un meilleur contrôle de la glycémie, toutefois les patients diabétiques rencontrent des difficultés à déterminer avec précision la dose d'insuline nécessaire en raison de la difficulté d'estimer la quantité de glucides consommés lors des repas, de plus l'activité physique et le stress influencent également les besoins en insuline, ainsi les patients atteints de DT1 souffrent fréquemment de déséquilibres glycémiques, une hypoglycémie en cas de surdosage et une hyperglycémie en cas de sous-dosage [5],[6].

1.2.1 glycémie

1.2.1.1 Définition

La glycémie correspond à la concentration de glucose dans le sang, qui est l'une des principales sources d'énergie pour les cellules de l'organisme [7]. Elle est mesurée en général en millimoles de glucose par litre de sang.

1.2.1.2 Intérêt clinique

La glycémie est parmi les paramètres les plus souvent demandés en urgence et en routine au laboratoire de biochimie. Elle a une importance cruciale dans l'investigation des troubles du métabolisme glucidique, notamment pour le dépistage du diabète sucré [8].

1.2.1.3 Variations physiopathologiques

Valeurs de référence :

Chez l'adulte, la glycémie doit être comprise dans l'intervalle [0.70-1.10] g/l soit [3.90-6.10] mmol/l à jeun et doit être inférieure à 1.40 g/l soit 7.8 mmol/l, 2 heures après le repas [9].

Plusieurs processus hormonaux, principalement l'insuline et le glucagon, sont responsables de la régulation du taux de sucre dans le sang.

Les fluctuations glycémiques, lorsqu'elles sont mal contrôlées, peuvent entraîner des dysfonctionnements majeurs et compromettre le bon fonctionnement de l'organisme.

Facteurs influençant la glycémie :**A) Facteurs élevant la glycémie :**

- _ Age : la glycémie augmente progressivement avec l'âge.
- _ Sexe : la glycémie est constamment plus élevée chez l'homme que chez la femme du même âge.
- _ Consommation d'alcool et de tabac, Café à jeun, Surcharge pondérale, Stress... [50].

B) Facteurs abaissant la glycémie :

- Nouveau-né : hypoglycémie néonatale.
- Grossesse normale : diminution progressive jusqu'à la 18ème semaine.
- Jeûne prolongé.
- Exercice physique... [50].

Par conséquent, le taux de sucre dans le sang ne se limite pas à être un marqueur du métabolisme énergétique, il représente également un facteur essentiel dont la régulation est impérative pour la santé humaine. La première étape pour traiter les troubles métaboliques tels que le diabète de type 1 est de comprendre sa physiologie et ses mécanismes de régulation.

1.2.2 Glucose**1.2.2.1 Définition**

Le glucose est un sucre simple présent dans le sang, provenant principalement de l'alimentation. Il constitue la principale source d'énergie pour toutes les cellules de l'organisme, leur fournissant le carburant nécessaire à leur fonctionnement vital. Le maintien d'une glycémie stable est essentiel au bon fonctionnement de l'organisme [10].

1.2.2.2 Structure

Le glucose est un aldohexose de formule moléculaire $C_6H_{12}O_6$ [7].

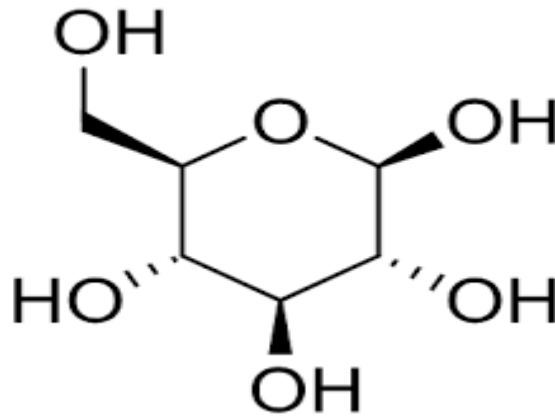


Figure 1.2 : Structure chimique du glucose.

1.2.2.3 Rôle du glucose dans l'organisme

Source principale d'énergie :

Le glucose constitue la principale source d'énergie pour toutes les cellules de l'organisme, fournissant le carburant nécessaire à leurs fonctions vitales [12].

- Le cerveau : consomme environ 50 % du glucose produit par le foie.
- Les globules rouges : utilisent près de 10 % du glucose circulant.
- Les muscles squelettiques : absorbent 15 % du glucose post-absorptif.
- Le tissu adipeux : consomme environ 5 % du glucose fourni par le foie.
- Les reins : utilisent environ 10 % du glucose en période post-absorptive.

Stockage et régulation :

Le glucose en excès est stocké dans le foie et les muscles sous forme de glycogène, et est ensuite utilisé en fonction des besoins énergétiques de l'organisme [13].

Maintien de l'homéostasie :

Le glucose maintient l'équilibre énergétique de l'organisme et son niveau est régulé par l'insuline et le glucagon pour assurer le bon fonctionnement des cellules [13].

1.2.3 Diabète de type 1 : causes et conséquences

1.2.3.1 causes

La cause de cette maladie n'est pas entièrement comprise ; plusieurs facteurs sont suspectés de contribuer au diabète de type 1, notamment :

- **Facteurs environnementaux** : Les facteurs environnementaux peuvent déclencher une réponse auto-immune détruisant progressivement les cellules bêta du pancréas [14].
- **Facteurs génétiques** : La génétique influence le risque de diabète de type 1, certains gènes protégeant et d'autres augmentant la susceptibilité [14].
- **Les virus** : Certains virus, comme celui de la rubéole ou les **entérovirus (notamment les virus Cocksackie B)**, sont suspectés de déclencher le diabète de type 1 [15].
- **Les aliments** : Certains aliments, comme le lait de vache, le gluten ou les viandes fumées, peuvent contribuer au déclenchement du DT1, notamment chez les nourrissons [16].

1.2.3.2 conséquences

Le diabète de type 1 peut entraîner plusieurs conséquences sur la santé lorsque la glycémie n'est pas bien contrôlée, à court terme comme à long terme.

À court terme

Les patients atteints de diabète de type 1 présentent souvent des complications à court terme. Parmi les premiers symptômes, on retrouve [17] :

- Des vertiges.
- Des picotements dans les doigts et la bouche.
- Des palpitations cardiaques.

En l'absence de traitement, ces symptômes peuvent s'aggraver et se manifester par :

- Des changements de comportement.
- Une somnolence.

À long terme

Complications cardiovasculaires : le diabète favorise l'athérosclérose et l'hypertension, augmentant le risque d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de gangrène au niveau des pieds [1].

Neuropathie : dommages nerveux causant douleur, perte de sensibilité et troubles des fonctions nerveuses (digestion, pression sanguine, rythme cardiaque) [17].

Néphropathie : fragilisation des vaisseaux sanguins rénaux pouvant conduire à une insuffisance rénale [1].

Rétinopathie : atteinte des vaisseaux de la rétine entraînant une perte progressive de la vision [1].

Sensibilité aux infections : cicatrisation ralentie et guérison plus difficile des infections cutanées, urinaires ou respiratoires [17].

Pied diabétique : mauvaise circulation sanguine provoquant des lésions tissulaires et des complications graves [17].

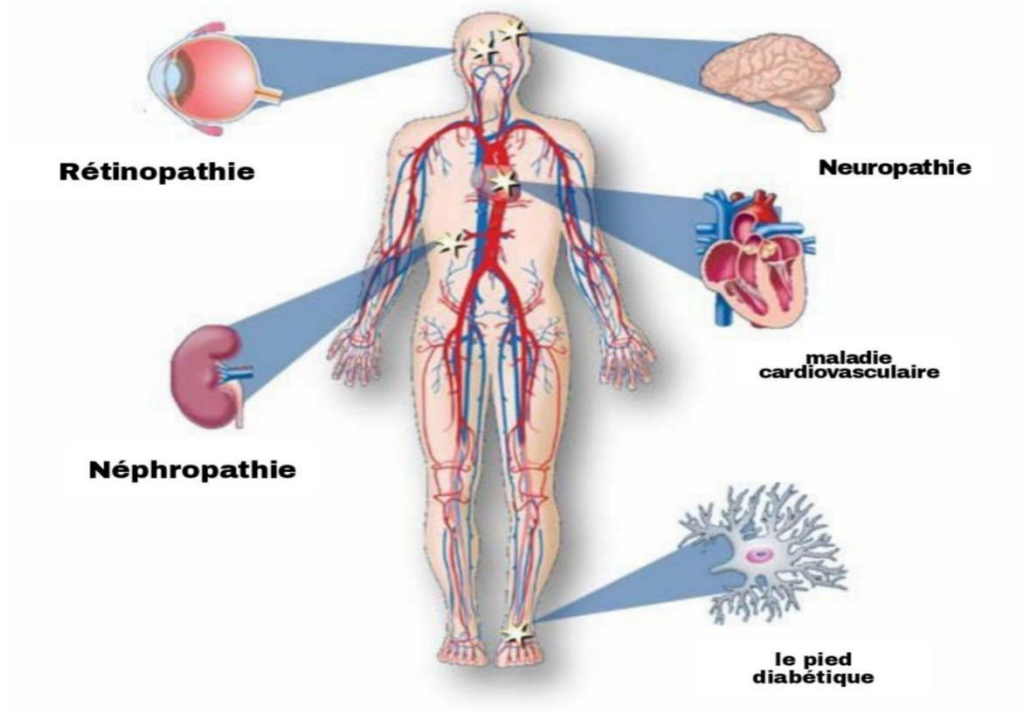


Figure 1.3 : Les complications à long terme liées au diabète.

1.3 Problèmes liés à une mauvaise régulation (hyper/hypoglycémie)

Il est souvent difficile pour les patients atteints de diabète de type 1 d'évaluer correctement la dose d'insuline à injecter car les besoins en insuline dépendent de la quantité de glucides contenue dans l'assiette (dont l'estimation reste un exercice difficile) et que le stress, l'activité physique et la maladie sont autant de phénomènes venant perturber ces besoins. Ainsi, il n'est pas rare que la dose injectée ne soit pas en adéquation avec les besoins réels du patient entraînant des déséquilibres de la glycémie que sont :

1.3.1 Hyperglycémie

L'hyperglycémie se caractérise par un taux de glucose supérieur à 1,26 g/l à jeun et peut provoquer des symptômes tels que polyurie, polydipsie, nausées, vomissements et douleurs abdominales.

Un manque sévère d'insuline peut contraindre l'organisme à utiliser les graisses comme source d'énergie, entraînant une production excessive de corps cétoniques et pouvant provoquer un coma acidocétosique [18].

1.3.2 Hypoglycémie

L'hypoglycémie se définit par une concentration de glucose inférieure à 0,6 g/l et peut survenir après une activité physique intense, un apport insuffisant en glucides, un jeûne prolongé ou un déséquilibre entre la dose d'insuline, l'activité physique et l'alimentation.

Les premiers signes incluent étourdissements, palpitations, picotements dans les doigts, transpiration, maux de tête, fatigue, tremblements, faim et troubles de la vision.

Si elle n'est pas traitée, l'hypoglycémie peut entraîner des complications graves telles que le coma ou la mort. Le traitement repose sur l'apport immédiat de sucre par voie orale si le patient est conscient, ou sur une injection intraveineuse de glucose si le patient est inconscient [19].

1.4 Mécanismes physiologiques de régulation

La régulation de la glycémie permet de garder un taux de glucose stable dans le sang. Elle s'appuie essentiellement sur deux hormones pancréatiques, l'insuline et le glucagon, dont les actions sont opposées afin d'assurer l'équilibre glycémique malgré les variations induites par l'alimentation, le jeûne et l'activité physique.

1.4.1 l'insuline

1.4.1.1 Définition

L'insuline est une hormone naturellement produite par les cellules bêta du pancréas situées dans les îlots de Langerhans [7].

L'insuline est sécrétée en deux phases [20] :

- Première phase : la sécrétion d'insuline se produit naturellement.
- Deuxième phase : réponse à l'augmentation de la glycémie.

1.4.1.2 Rôle de l'insuline

Après la prise d'un repas, qui entraîne une élévation de la glycémie, l'insuline est sécrétée et son rôle se manifeste par :

Régulation de la glycémie : facilite l'entrée du glucose dans les cellules, surtout les muscles et les tissus adipeux [21].

Transport et stockage de l'énergie : facilite l'entrée du glucose dans les cellules et son stockage sous forme de glycogène [21].

Métabolisme des lipides : stimule la synthèse des acides gras et empêche la dégradation des graisses [22].

Métabolisme des protéines : favorise l'absorption des acides aminés pour la synthèse protéique [22].

En cas de déficit entraîne une hyperglycémie et des déséquilibres métaboliques, comme dans le diabète de type 1.

1.4.2 le glucagon

1.4.2.1 Définition

Le glucagon est une hormone produite par les cellules α (alpha) du pancréas, plus précisément dans les îlots de Langerhans [7].

1.4.2.2 Rôle du glucagon

Le glucagon est sécrété lorsque la concentration de glucose dans le sang diminue [7], et son rôle consiste à :

- Augmenter la concentration de glucose dans le sang (effet hyperglycémiant) [7].
- Stimuler la dégradation du glycogène dans le foie (glycogénolyse) [7].
- Activer la néoglucogenèse dans le foie [7].
- Augmenter l'absorption des acides aminés par les cellules hépatiques et leur transformation en glucose [7].
- Augmenter la disponibilité du glucose et des acides gras comme sources d'énergie pour les autres organes [7].

1.4.3 Régulation naturelle de la glycémie

Le bon fonctionnement de l'organisme repose sur une série de processus qui maintiennent les indicateurs physiologiques (température du corps, pression artérielle, concentration de glucose dans le sang...) dans des limites acceptables. C'est ce qu'on appelle l'homéostasie. Le sucre (glucose) est la principale source d'énergie du corps [9], il est transporté par le sang jusqu'à nos organes : muscles, cerveau, foie... Le maintien de la concentration de glucose dans le sang (glycémie) dans un intervalle strict permet à l'ensemble de l'organisme de disposer à chaque instant de la quantité d'énergie nécessaire à son fonctionnement. Chez une personne qui n'est pas atteinte de diabète, la glycémie :

- Entre 100 mg/dL à 140 mg/dL en période post-prandiale (période suivant l'ingestion du repas) [9].
- Entre 70 mg/dL et 100 mg/dL en période post- absorptive (période suivant la fin de la digestion et en début de période de jeûne) [9].

Notre corps nécessite un approvisionnement constant en glucose et a mis au point des méthodes pour gérer la nature intermittente de l'alimentation. Durant le repas, le glucose arrivant en abondance est mis en réserve. En dehors des repas, le glucose est libéré en la quantité requise. Lors d'un jeûne prolongé, la production de glucose se réalisera à partir des protéines présentes dans nos muscles.

Cette régulation est assurée principalement par deux hormones produites par le pancréas :

- L'insuline est sécrétée lorsque la glycémie est élevée. Elle facilite l'absorption du glucose par les cellules, en particulier les cellules musculaires, et favorise le stockage du glucose dans le foie sous forme de glycogène.
- Le glucagon est sécrété lorsque la glycémie est basse. Il stimule la libération du glucose stocké dans le foie grâce à la glycogénolyse.

Le foie est stimulé par les deux hormones :

- Lorsque la concentration d'insuline augmente : il stocke le glucose sous forme de glycogène.
- Lorsque la concentration de glucagon augmente il libère le glucose dans la circulation.

Pendant un repas : la glycémie augmente, ce qui stimule la sécrétion d'insuline.

Pendant le jeûne : l'organisme passe par plusieurs phases [23] :

- Phase glucidique (~20h) : utilisation du glycogène hépatique.
- Phase protéique (1-3 jours) : néoglucogenèse à partir des protéines.

- Phase cétonique : recours aux lipides (lipolyse) et production de corps cétoniques. Ces mécanismes assurent un ajustement métabolique constant, essentiel pour la survie, notamment en l'absence d'apport externe.

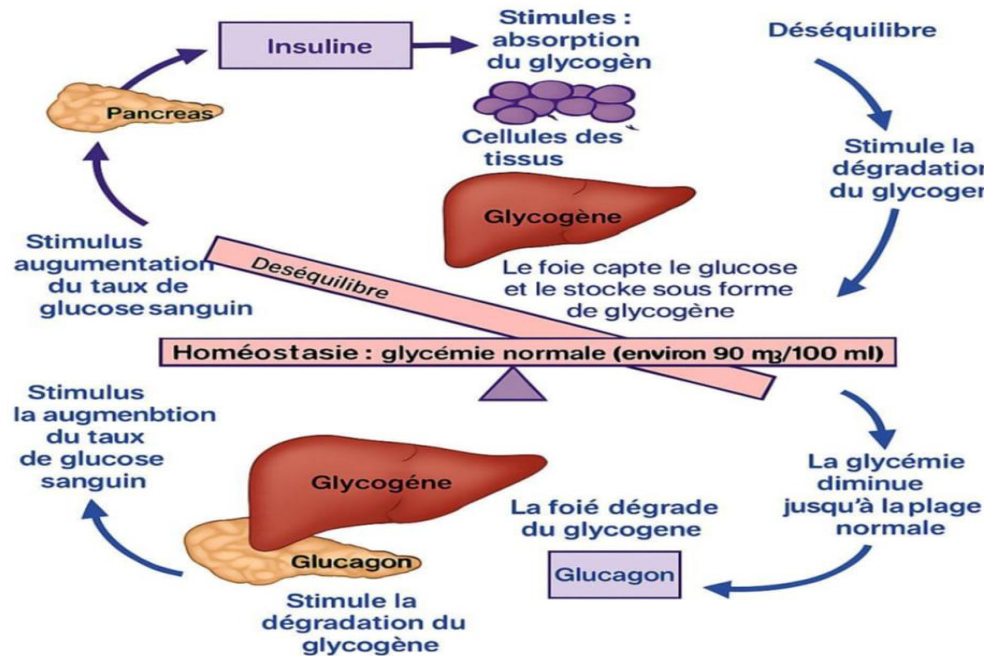


Figure 1.4 : Représentation schématique des mécanismes de régulation glycémique.

1.4.4 Perturbations : repas, activité physique

1.4.4.1 Repas

Après les repas, en particulier ceux riches en glucides, le taux de glucose dans le sang augmente. Plus la quantité de glucides est élevée, plus l'élévation est rapide et importante. Cette augmentation stimule le pancréas à sécréter de l'insuline afin de réguler la glycémie et de permettre aux cellules d'absorber le glucose et de l'utiliser comme source d'énergie [22].

Lors d'un repas glucidique, le glucose est absorbé par l'intestin grêle et passe dans la circulation sanguine, provoquant une élévation rapide de la glycémie dans les 30 premières minutes. En réponse, les cellules β du pancréas sécrètent de l'insuline de façon proportionnelle à la charge glucidique ingérée. L'insuline déclenche alors un processus de stockage : le foie et les muscles convertissent le glucose en glycogène (glycogénogenèse), tandis que le tissu adipeux stocke l'excédent sous forme de triglycérides (lipogenèse). Chez un sujet sain, la glycémie revient à sa valeur basale en 1 à 2 heures [22].

Une mauvaise gestion des repas peut entraîner soit une diminution (hypoglycémie), soit une augmentation (hyperglycémie) de la glycémie, selon la nature des aliments consommés.

1.4.4.2 Activité physique

L'activité physique augmente la consommation de glucose par les muscles afin de produire l'énergie nécessaire à l'effort. Cette utilisation accrue peut entraîner une diminution de la glycémie, surtout lors d'exercices prolongés ou intenses [22].

En réponse à cette baisse, la sécrétion d'insuline diminue, tandis que celle du glucagon augmente, accompagnée de la libération de catécholamines comme l'adrénaline. Ces hormones stimulent la production de glucose par le foie à travers la glycogénolyse et la néoglucogenèse, afin de maintenir l'équilibre glycémique.

De plus, l'activité physique régulière améliore la sensibilité des cellules à l'insuline, ce qui contribue à une meilleure régulation de la glycémie, particulièrement chez les personnes diabétiques, à condition que l'alimentation et l'effort soient correctement adaptés [22].

1.5 Problématique du contrôle de la glycémie

La maîtrise de la glycémie représente un défi majeur pour les personnes atteintes de diabète de type 1, car leur pancréas produit peu ou pas d'insuline. Contrairement aux personnes en bonne santé, elles sont dépourvues de mécanisme d'autorégulation naturel et nécessitent donc une intervention extérieure continue.

1.5.1 Limites de la régulation manuelle

Le contrôle manuel de la glycémie, basé sur l'autosurveillance et l'ajustement des doses d'insuline par le patient, est crucial pour la gestion du diabète de type 1. Cependant, cette méthode présente des limites majeures : elle ne peut égaler la précision du pancréas ni réagir aussi rapidement aux variations glycémiques soudaines, ce qui expose les patients à des fluctuations. Par ailleurs, la dépendance à l'estimation et au calcul des doses par le patient engendre des erreurs, des retards dans les corrections, et augmente la charge quotidienne de surveillance et de gestion.

Pour clarifier ces points, les principales limites peuvent être résumées comme suit :

Instabilité et variabilité glycémique : La glycémie fluctue constamment en raison de l'alimentation, de l'activité et du stress, ce qui rend le contrôle manuel difficile [24].

Erreur humaine : Les estimations des glucides et des doses d'insuline peuvent être inexactes à cause d'erreurs d'appréciation [25].

Charge mentale : Surveiller sa glycémie en permanence et prendre des décisions tous les jours demande beaucoup d'attention et peut être fatigant pour le patient [26].

Limites structurelles du contrôle manuel : Le contrôle manuel ne fournit pas la flexibilité ni la capacité d'adaptation aux variations rapides de la glycémie comme le font les systèmes automatiques modernes, soulignant la nécessité de systèmes de surveillance continue ou d'un pancréas artificiel pour un meilleur contrôle du glucose [26].

1.5.2 Besoin d'un pancréas artificiel

L'élaboration des CGM et des dispositifs d'insuline a rendu possible l'avènement du Pancréas Artificiel (PA) durant les années 60 [27]. Le PA constitue un dispositif technologique en circuit fermé dont l'objectif est de contrôler de façon presque automatique le taux de sucre dans le sang du patient.

Afin d'améliorer son confort et d'atténuer son inquiétude concernant l'administration de cette affection L'idée est d'automatiser au maximum la régulation de la glycémie, soit en rendant automatique la mesure du glucose (avec un CGM), l'administration de la dose d'insuline (avec une pompe à insuline) et le calcul de la dose grâce à un modèle mathématique. Il est dès lors composé d'un agencement d'éléments en boucle fermée permettant d'administrer l'insuline requise pour la condition physiologique du patient.

Le PA permet ainsi d'intégrer la boucle fermée dans les modalités de traitement du diabète, grâce à un modèle de pilotage qui fait le lien entre le capteur et la pompe à insuline. On nomme pancréas artificiel un ensemble de moyens technologiques rudimentaires intégrés, indispensables à la régulation en circuit fermé des individus diabétiques de type 1 [27] :

Le pancréas artificiel est constitué de 03 composantes fondamentales [48] :

Capteur CGM : Un dispositif de surveillance continue du glucose (SCG) mesure la concentration de sucre dans le liquide interstitiel sous-cutané à intervalles réguliers. Cela permet de surveiller la glycémie et de détecter les épisodes d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

Pompe à insuline (Insulin Pump) : est un petit appareil électronique mobile fixé sur le corps pour délivrer l'insuline sous-cutanée de façon automatique, imitant le pancréas naturel. Elle inclut un réservoir d'insuline, un tube et une canule remplacée tous les 2-3 jours, fonctionnant avec un débit de fond continu et des bolus avant les repas ; dans le pancréas artificiel, elle reçoit des instructions de l'algorithme basées sur le capteur de glucose.

Algorithme de pilotage (Control Algorithm) : est un logiciel embarqué (PID, MPC ou NMPC) qui analyse en temps réel les informations du capteur de glucose (CGM), anticipe la variation de la glycémie (ingestion de nourriture, activité), et détermine la quantité d'insuline idéale à

administrer via la pompe, simulant ainsi la réponse physiologique insuline/glucagon du pancréas sain pour maintenir la glycémie dans la plage souhaitée (70-180 mg/dL).

Le pancréas artificiel est un système automatisé en boucle fermée qui régule automatiquement la glycémie en ajustant les doses d'insuline en fonction des besoins de l'organisme.



Figure 1.5 : Pompe à insuline et capteur de surveillance continue du glucose.

1.5.3 Contraintes de sécurité chez les patients DT1

Pour garantir la sécurité des patients diabétiques, il est essentiel de respecter des limites sûres de glycémie et d'administration d'insuline afin d'assurer un contrôle efficace et sécurisé de la maladie.

1.5.3.1. Limites de la glycémie (zone de sécurité)

Il est essentiel que la glycémie reste dans des valeurs précises pour limiter les risques :

Hypoglycémie (glycémie trop basse) : généralement < 70 mg/dl (≈ 0.7 g/L).

Elle peut provoquer : vertiges, tremblements, perte de conscience [2].

Zone normale : environ $70 - 180$ mg/dl ($\approx 0.7 - 1.8$ g/L) [2], [9].

C'est la zone où le patient est en sécurité.

Hyperglycémie (glycémie trop élevée) : > 180 mg/dl (≈ 1.8 g/L) [2].

Si elle persiste, elle peut entraîner des complications graves comme l'acidocétose diabétique.

1.5.3.2. Contraintes liées à l'administration d'insuline

L'insuline doit être administrée avec prudence :

- Eviter une dose trop élevée $\rightarrow$ risque d'hypoglycémie
- Eviter une dose insuffisante $\rightarrow$ hyperglycémie
- Respecter les intervalles d'injection

- Adapter la dose selon les repas, l'activité physique et le stress

1.5.3.3. Contraintes liées à la surveillance

Pour assurer la sécurité du patient :

- Mesurer régulièrement la glycémie (glucomètre ou capteur continu CGM).
- Détecter rapidement les valeurs anormales.
- Déclencher des alarmes en cas d'hypo ou hyperglycémie.

1.5.3.4. Redondance et supervision

Les dispositifs critiques doivent inclure des mécanismes de secours et alerter le patient ou le soignant en cas de dysfonctionnement.

1.6 Intérêt de l'automatique dans les systèmes biomédicaux

L'automatisation des laboratoires médicaux désigne l'ensemble des technologies permettant de réduire l'intervention humaine dans les différentes étapes des analyses, qu'elles soient pré-analytiques, analytiques ou post-analytiques. Elle comprend les automates de paillasse, les chaînes robotisées ainsi que les logiciels dédiés à la gestion et au suivi des activités du laboratoire, améliorant ainsi la précision et la fiabilité des analyses tout en réduisant les erreurs humaines [28],[29].

Depuis son apparition dans les laboratoires dans les années 1980 [30], l'automatisation a progressivement transformé les laboratoires cliniques dans le monde entier, en améliorant l'organisation générale du travail et la gestion des analyses.

L'automatisation répond à plusieurs enjeux majeurs dans le domaine biomédical [31] :

- Sécurité des processus : réduction des erreurs dans la manipulation, l'identification et le transport des échantillons.
- Performance et réactivité : amélioration des délais d'analyse, notamment pour les examens urgents.
- Traçabilité et accréditation : archivage automatique et suivi des actions correctives.
- Optimisation des ressources humaines : diminution des tâches répétitives et recentrage sur l'interprétation des résultats.
- Interopérabilité et pilotage global : gestion centralisée, tableaux de bord en temps réel et maintenance prédictive.

Ainsi, l'automatisation n'est plus un simple atout, mais une nécessité pour les laboratoires modernes en 2026, permettant d'améliorer le rendement, la qualité et la sécurité, tout en libérant du temps pour des tâches à plus forte valeur ajoutée et pour le développement scientifique.

1.6.1 Apport de la modélisation mathématique

La modélisation mathématique joue un rôle fondamental dans l'étude du système glucose–insuline, en permettant de représenter quantitativement la dynamique complexe entre la glycémie, la sécrétion d'insuline et la sensibilité individuelle. Ces modèles offrent la possibilité de simuler la réponse du système à différents stimuli, tels que les repas, l'exercice physique ou l'administration d'insuline, et de prédire les variations de la glycémie dans des conditions variées [41].

Des modèles emblématiques, comme ceux développés par Bergman et Hovorka, ont été largement utilisés pour comprendre la régulation physiologique du glucose et pour tester des stratégies thérapeutiques, y compris dans le cadre de pancréas artificiels ou de régimes insulinothérapeutiques optimisés. Ces modèles relient les échelles cellulaires et tissulaires aux

Réponses globales de l'organisme, offrant ainsi un pont entre la biologie fondamentale et l'application clinique [42],[43].

La construction d'un modèle efficace nécessite de sélectionner les paramètres clés du phénomène étudié, de simplifier le système tout en conservant sa pertinence physiologique et de vérifier ses prédictions à l'aide de données expérimentales ou cliniques. Bien que les modèles mathématiques soient puissants, leur fiabilité dépend des hypothèses retenues et de la qualité des données disponibles. Il reste donc essentiel de confronter les simulations à des observations réelles pour garantir leur validité [41].

Ainsi, la modélisation mathématique constitue un outil précieux pour la compréhension du système glucose–insuline et pour l'amélioration des stratégies de traitement du diabète, en fournissant un cadre rigoureux pour analyser, prédire et optimiser la régulation glycémique.

1.6.2 Régulation en boucle fermée

L'autosurveillance glycémique et le calcul des doses d'insuline font partie du quotidien des personnes atteintes de diabète de type 1. Pour les patients sous injections quotidiennes multiples et utilisant des glucomètres classiques, le contrôle glycémique reste intermittent, généralement trois fois par jour, au moment des repas. Les patients équipés d'une pompe à insuline peuvent paramétrer leurs débits de base en fonction de leurs besoins et de leur mode de vie. L'ajout d'un capteur de surveillance continue du glucose (SCG) permet un suivi régulier de la glycémie, le

contrôle de ses variations et l'ajustement du traitement en temps réel, comme c'est le cas avec les systèmes de pompe à insuline avec capteur [32].

Avec les avancées technologiques, il est désormais possible d'utiliser un système en boucle fermée, où le dispositif mesure en continu le taux de glucose (environ toutes les 5 minutes) et

L'algorithme de contrôle ajuste automatiquement les doses d'insuline pour maintenir la glycémie dans la plage normale [33],[34].

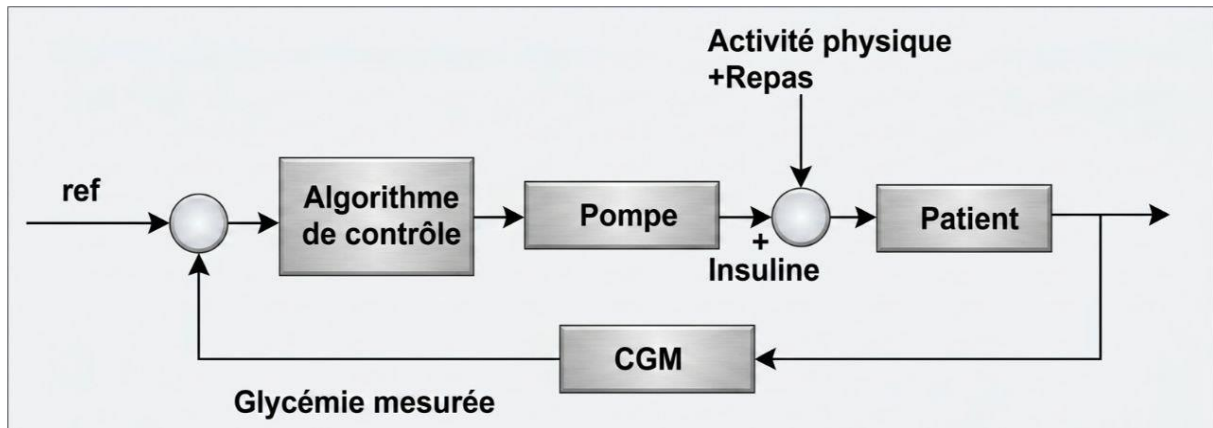


Figure 1.6 : Architecture générale d'un système de contrôle de la glycémie en boucle fermée.

Les efforts précoces de régulation automatique de la glycémie ont commencé par des expériences initiales utilisant la voie intraveineuse pour administrer l'insuline et le glucagon, ce qui a conduit au développement du Biostator, le premier système commercial de contrôle automatique de la glycémie [35].



Figure 1.7 : Biostator, premier système commercial de régulation automatique de glycémie.

Le système de contrôle en boucle fermée vise à reproduire la fonction physiologique du pancréas en automatisant l'administration d'insuline et en réduisant les risques d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, avec des bénéfices variables selon l'adhésion des patients. Cette approche

améliore la stabilité de la glycémie, offrant aux patients une gestion du diabète plus sûre et plus autonome.

1.6.3 Présentation des approches de commande existantes

Dans les systèmes de santé destinés à la gestion de la glycémie pour les personnes diabétiques, il est essentiel d'avoir des techniques de contrôle fiables pour assurer la constance du glucose et la protection des patients. Ces techniques reposent sur une solide connaissance de la dynamique corporelle ainsi que des influences externes telles que l'alimentation et l'exercice physique, ce qui permet de développer des approches de régulation automatiques en adéquation avec le cadre médical.

1.6.3.1 Commande PID

L'algorithme PID (Proportionnel-Intégral-Dérivé) est largement utilisé dans les domaines industriels et médicaux, y compris dans les systèmes de perfusion d'insuline en boucle fermée. Il repose sur trois composants essentiels [36] :

Proportionnel (P) : basé sur l'erreur actuelle entre le glucose mesuré et la valeur cible.

Intégral (I) : basé sur l'accumulation des erreurs passées pour corriger les déviations à long terme.

Dérivé (D) : basé sur le taux de variation de l'erreur pour réduire les fluctuations soudaines.

L'objectif du PID dans les systèmes de perfusion d'insuline est de simuler la réponse naturelle des cellules β du pancréas, en ajustant les doses d'insuline en fonction des variations instantanées et continues de la glycémie.

L'algorithme PID reproduit le fonctionnement naturel des cellules β en divisant sa réaction en trois fonctions complémentaires : le terme dérivé anticipe les changements rapides de la glycémie, le terme intégral garantit un débit basal constant, et le terme proportionnel rectifie les écarts par rapport à l'objectif. Afin d'optimiser son efficacité après les repas, on lui adjoint souvent une rétroaction d'insuline (IFB) qui joue le rôle de ralentisseur, empêchant de ce fait les surdosages d'insuline et les hypoglycémies post-prandiales.

Les recherches attestent que cette association diminue aussi le danger d'hypoglycémie nocturne, ce qui rend le PID approprié pour une utilisation journalière hors contexte clinique. Sa grande facilité et la faculté de calibrer ses réglages selon le profil de chaque sujet en font un choix disponible et sûr, y compris pour les jeunes. Dans certains modèles actuels, il opère de façon totalement autonome, n'exigeant point d'interventions manuelles additionnelles [34].

Le PID est utilisé pour :

- Simplicité : Facile à comprendre et à appliquer sans modèle complexe.
- Efficacité : Offre une régulation rapide et stable de la glycémie.
- Adaptabilité : Les gains P, I et D peuvent être ajustés selon le patient.
- Sécurité : Avec la rétroaction de l'insuline, réduit le risque d'hypoglycémie après les repas et la nuit.

Le PID est un algorithme efficace pour réguler la perfusion d'insuline chez les diabétiques de type 1. En tenant compte de l'erreur actuelle, de son historique et de sa variation, il reproduit fidèlement le comportement naturel des cellules β . Les versions modernes ont simplifié sa conception sans sacrifier ses performances, ce qui en fait une solution pratique pour le contrôle automatisé de la glycémie.

1.6.3.2 Commande MPC

Le MPC est une approche de commande sophistiquée qui, contrairement au PID, ne se contente pas de rectifier les écarts observés mais prévoit les évolutions futures de la glycémie grâce à un modèle mathématique spécifique à chaque individu. À chaque moment, il détermine la meilleure quantité d'insuline à apporter sur une période définie, tout en respectant des limitations cliniques majeures comme prévenir l'hypoglycémie ou ne pas excéder une posologie maximale [37].

Ce qui caractérise le MPC, c'est son aptitude à incorporer des facteurs complexes : l'action durable de l'insuline déjà administrée, la prévision des repas, l'effort physique, et même des fonctions de coût asymétriques qui sanctionnent plus sévèrement les chutes de sucre que les augmentations. Dans son édition adaptative, le modèle se réactualise constamment en fonction des relevés réels du patient, le rendant plus exact et propre à chacun avec le temps [38][39].

Les données cliniques et informatiques attestent de son avantage par rapport au PID : moins de crises d'hypo- et d'hyperglycémie, une stabilité accrue de la glycémie, et une plus grande souplesse dans l'établissement des buts thérapeutiques. C'est pour l'ensemble de ces motifs que le MPC s'est établi comme la référence dans l'élaboration des pancréas artificiels en cycle fermé [37].

1.6.3.3 Commande NMPC

Un équipement de contrôle prédictif non linéaire (NMPC) est imaginé pour préserver une glycémie usuelle chez les malades souffrant de diabète de type 1, spécialement durant les phases de privation alimentaire, comme le jeûne nocturne ou interprandial. Ce modèle se fonde sur une appréhension exacte de la physiologie humaine, répliquant l'affinité entre l'insuline administrée par voie sous-

cutanée et le taux de sucre dans le sang, en considérant le temps d'assimilation habituel de l'insuline. Il intègre également les répercussions des mesures réitérées de la glycémie, comme la déformation ou le temps de réaction, autorisant ainsi l'appareil à anticiper fidèlement les variations glycémiques futures [40].

Cet agencement modifie automatiquement les quantités d'insuline pour chaque malade, diminuant ainsi le péril d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie graves. Cette stabilisation dynamique et préventive permet à l'équipement d'assurer une stabilité glycémique supérieure et rend la gestion thérapeutique plus souple et plus certaine. Elle participe de surcroît à rehausser le niveau de vie des personnes en allégeant la nécessité d'actions manuelles fréquentes ou d'une observation permanente [40].

Cette approche représente une progression essentielle dans l'élaboration des systèmes de pancréas artificiel en boucle fermée qui marient sûreté, efficacité et malléabilité aux changements journaliers de la réceptivité à l'insuline et aux exigences personnelles des malades, faisant du NMPC un moyen stimulant pour la maîtrise efficiente et pérenne du diabète type 1.

1.7 Conclusion

Malgré les avancées accomplies, maîtriser la glycémie chez les diabétiques de type 1 demeure un obstacle majeur. Les variations du glucose restent périlleuses et peuvent, dans les situations sévères, diminuer l'espérance de vie des malades.

Ce chapitre a établi les fondements médicaux et technologiques de l'enjeu. Il a d'abord défini la glycémie et exposé les dangers liés à son déséquilibre l'hypoglycémie ainsi que l'hyperglycémie. Puis, il a exposé comment l'organisme sain maintient naturellement cette stabilité grâce à l'insuline et au glucagon, et comment les ingestions ou l'exercice physique viennent troubler cette harmonie. Il a ensuite illustré les contraintes de la régulation manuelle, incapable d'imiter la complexité de la réaction physiologique, ce qui motive l'exigence impérieuse d'un pancréas artificiel. Finalement, il a présenté les instruments de l'automatique comme solution tangible à cette nécessité, en allant du PID jusqu'au NMPC.

L'ouvrage subséquent détaillera cette approche au moyen des schémas mathématiques qui modélisent la dynamique du glucose et de l'insuline, dans l'optique d'élaborer les principes de commande prédictive non linéaire.

Chapitre 2
**Modélisation du système glucose–
insuline–glucagon**

2.1 Introduction

La modélisation du système glucose–insuline–glucagon est une étape essentielle pour concevoir une stratégie de commande efficace chez les patients atteints de diabète de type 1. Plusieurs modèles physiologiques existent, tels que ceux de Bergman et de Hovorka, chacun présentant ses spécificités.

Ce chapitre présente le modèle retenu ainsi que les hypothèses de modélisation adoptées. Il développe d’abord le modèle mono-hormone, puis son extension vers un modèle dual-hormone intégrant le glucagon, constituant ainsi la base de conception du contrôleur NMPC.

2.2 Choix du modèle physiologique

Le choix du modèle physiologique est une étape essentielle dans la modélisation du système glucose–insuline–glucagon. Le modèle retenu doit représenter correctement les interactions dynamiques du système tout en restant adapté à la régulation de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 1. Il doit également être compatible avec les méthodes de commande prédictive non linéaire (NMPC).

2.2.1 Présentation des modèles existants

Les modèles du système glucose-insuline sont modélisés différemment selon la quantité de précisions requise par l’application concernée. Les modèles les plus réputés englobent le modèle de Bergman, qui se focalise surtout sur la dynamique glucose–insuline, et le modèle de Hovorka, qui fournit une description plus fine de l’action de l’insuline et de l’absorption des repas à travers plusieurs compartiments. D’autres modèles élaborés intègrent de surcroît l’effet du glucagon afin d’accroître la justesse physiologique.

2.2.1.1 Modèle de Bergman

Le modèle minimal de Bergman, également connu sous le nom de modèle minimal de la régulation du glucose, est un modèle mathématique décrivant la dynamique du glucose et de l’insuline dans le corps humain. Il a été développé par Richard N. Bergman et ses collaborateurs dans les années 1979 [46]. Ce modèle est largement utilisé en recherche clinique pour évaluer la sensibilité à l’insuline ainsi que la fonction des cellules β , notamment chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1) ou à risque de développer cette maladie [44].

Ce modèle contribue à une meilleure compréhension de la physiopathologie du métabolisme du glucose en réponse au test de tolérance au glucose par voie intraveineuse (IVGTT). Ce test consiste

à provoquer une élévation de la glycémie par l'injection d'une quantité déterminée de glucose, puis à mesurer les concentrations de glucose et d'insuline avant et après l'injection [45].

Cette approche permet de suivre les variations des concentrations de glucose et d'insuline dans le temps, offrant ainsi une base solide pour analyser la régulation de la glycémie et simuler les comportements métaboliques à partir des paramètres estimés chez les patients.

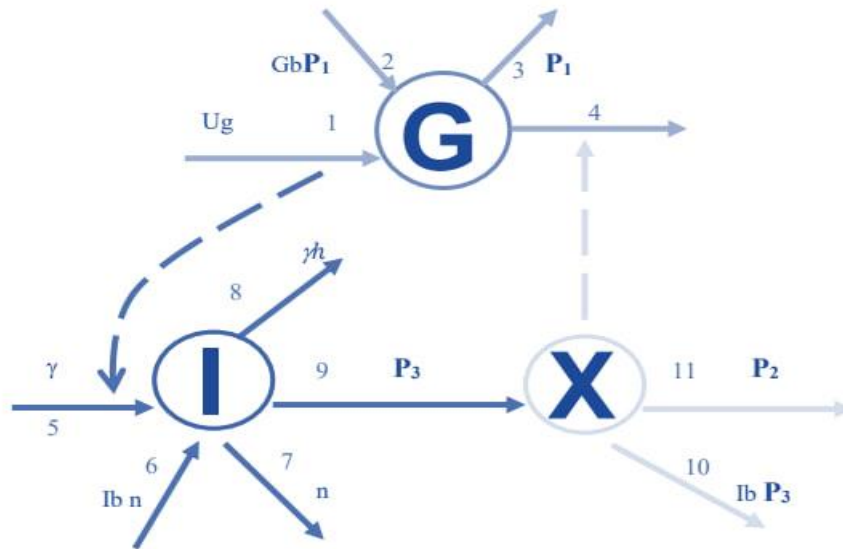


Figure 2.1 : Structure du modèle de Bergman.

Dynamique du glucose :

Le glucose est modélisé par un compartiment caractérisé par une concentration basale et une concentration variable, déterminée par un bilan entre l'apport et la consommation.

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

Selon l'image 2.1 Les flèches 1 et 2 illustrent (l'apport de glucose), tandis que les flèches 3 et 4 illustrent (la consommation de glucose).

$$Gp = P_1 G_b + U_G. \quad (2.1)$$

$$Gc = P_1 G(t) + X(t)G(t).. \quad (2.2)$$

La combinaison des deux équations nous donne la dynamique complète du glucose :

$$\dot{G}(t) = U_G - P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t). \quad (2.3)$$

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.

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

Selon l'image 2.1 Les flèches 5 et 6 illustrent (L'apport en insuline), tandis que les flèches 7 et 8 illustrent (Les flux de dégradation d'insuline).

$$I_p = n I_b + \gamma G(t).. \quad (2.4)$$

$$I_d = nI(t) + \gamma h.. \quad (2.5)$$

La combinaison des deux équations nous donne la dynamique complète du 'insuline.

$$\dot{I}(t) = n I_b + \gamma G(t) - nI(t) - \gamma h. \quad (2.6)$$

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 :

$$\dot{I}(t) = \left(\frac{U(t)}{V_I} \right) - nI(t) \quad (2.7)$$

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 x, indiquant une dégradation de premier ordre et une dégradation de l'ordre zéro.

$$\dot{X}(t) = -P_2 X(t) + P_3 (I(t) - I_b). \quad (2.8)$$

Le modèle de Bergman est généralement exprimé par un ensemble d'équations différentielles décrivant la cinétique des concentrations de glucose et d'insuline. Ces équations sont souvent simplifiées afin de rendre le modèle exploitable sur le plan computationnel, tout en conservant sa capacité à représenter les dynamiques physiologiques essentielles.

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

$$\begin{aligned} \dot{G}(t) &= -P_1 G(t) - X(t)G(t) + P_1 G_b + \left(\frac{m(t)}{V_G} \right) \\ \dot{X}(t) &= -P_2 X(t) + P_3 (I(t) - I_b). \\ \dot{I}(t) &= \left(\frac{U(t)}{V_I} \right) - nI(t) \end{aligned} \quad (2.9)$$

Tableau 2.1 Les Paramètres et les variables du modèle Bergman.

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).

Le modèle minimal de Bergman était simple, mais il a été le point de départ de nombreux travaux ultérieurs. Il reste cependant limité dans sa capacité à modéliser des conditions physiologiques complexes, notamment pour des patients atteints de DT1. Pour satisfaire ce besoin de modèles plus détaillés ont été proposés, dont le modèle de Hovorka, avec une précision accrue.

2.2.1.2 Modèle de Hovorka

Hovorka est un modèle de régulation du glucose. Il a été présenté pour la première fois en 2002. C'est un modèle non linéaire qui joue un rôle important dans le développement des algorithmes de contrôle pour la gestion des patients diabétiques. Hovorka a divisé le système en plusieurs sections comme illustré dans la Figure 2.2. Une section illustre le mouvement du glucose, et une autre explique la cinétique de l'insuline et son effet sur le glucose [49].

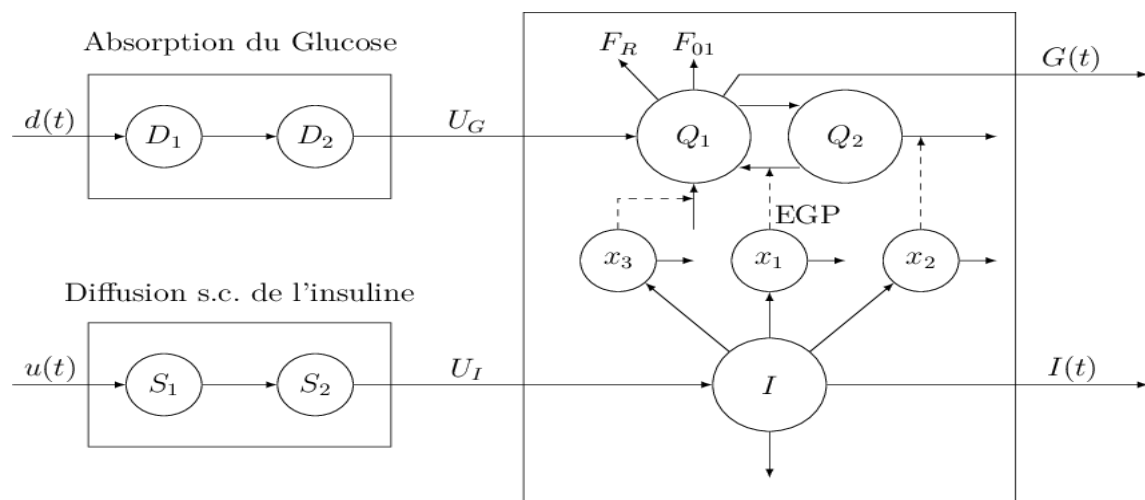


Figure 2.2 : Schéma du modèle HOVORKA.

1er sous modèle du glucose :

Ce sous système est défini par les équations différentielles suivantes :

$$\dot{Q}_1(t) = - \left[\frac{F_{01}^c}{V_G G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G + EGP_0 [1 - x_3(t)] \quad (2.10)$$

$$\dot{Q}_2(t) = x_1(t) Q_1(t) - [K_{12} + x_2(t)] Q_2(t) \quad (2.11)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{v_G} \quad (2.12)$$

Avec :

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

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

Tableau 2.2 Paramètres et variables du sous modèle glucose.

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.

2eme sous modèle d'insuline :

Ce sous système est défini par les équations différentielles suivantes :

Distribution de l'insuline :

$$\dot{S}_1(t) = U(t) - S_1(t) t_{max,I}. \quad (2.13)$$

$$\dot{S}_2(t) = S_1(t) t_{max,I} - S_2(t) t_{max,I} \quad (2.14)$$

$$U_1 = S_2(t) t_{max,I}. \quad (2.15)$$

$$\dot{I}(t) = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e I(t). \quad (2.16)$$

Action de l'insuline :

$$\dot{x}_1(t) = -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t). \quad (2.17)$$

$$\dot{x}_2(t) = -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t). \quad (2.18)$$

$$\dot{x}_3(t) = -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t) \quad (2.19)$$

Distribution des glucides :

$$\dot{D}_1(t) = d(t) - D_1(t)t_{max,G} \quad (2.20)$$

$$\dot{D}_2(t) = D_1(t)t_{max,G} - D_2(t)t_{max,G} \quad (2.21)$$

$$U_G = D_G A_G D_2/(t) t_{maxi,G} \quad (2.22)$$

Tableau 2.3 Les Paramètres et les variables du sous modèle de l'insuline.

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.

Le modèle de Hovorka est un modèle physiologique détaillé adapté pour le diabète de type 1. Elle s'appuie sur une structure à plusieurs compartiments qui permet de décrire séparément la dynamique du glucose, l'action de l'insuline et l'effet des repas. Ce modèle inclut aussi l'administration exogène d'insuline et l'apport alimentaire, ce qui lui permet de reproduire de façon plus réaliste le comportement du système glucose–insuline. Cette précision lui vaut d'être largement utilisé dans la simulation et le développement de stratégies avancées de commande comme le NMPC.

2.2.1.3 Modèles étendus

1 Modèle de Cobelli

Le modèle de Cobelli, développé dans les années 1980, s'appuie sur des analyses quantitatives avancées, notamment le protocole du « triple traceur », pour mesurer les flux de glucose et d'insuline après un repas. Il comporte 14 variables d'état organisées en sous-systèmes : ingestion glucidique, perfusion sous-cutanée d'insuline, production endogène de glucose, excrétion rénale et absorption cellulaire. Ce modèle convient particulièrement pour simuler finement la réponse postprandiale chez des individus sains, mais son utilisation chez des patients diabétiques nécessite des adaptations particulières [46].

2 Modèle de De Gaetano

Le modèle proposé par De Gaetano en 2000 entend pallier certaines limites du modèle minimal, notamment l'absence de points d'équilibre dans certaines conditions. Elle repose sur deux équations décrivant la glycémie et l'insulinémie et introduisant des paramètres positifs représentant l'action du foie et la sécrétion pancréatique d'insuline. Le modèle privilégie la réponse moyenne de la glycémie sur un intervalle de temps. En 2007, une version améliorée appelée Single Delay Model (SDM) a été conçue pour estimer la sensibilité à l'insuline à partir de tests IVGTT. Ce modèle inclut des délais physiologiques, mais son champ de validité reste limité dans le cas du diabète de type 1, en particulier en période de jeûne, où les points d'équilibre obtenus sont peu réalistes [47].

2.2.2 Justification du modèle retenu (DT1, NMPC)

Comparaison entre les Modèles Dynamiques du Système Glucose_Insuline

Afin de mieux ancrer notre choix de modèle dans le cadre de ce travail, nous présentons ci-dessous une comparaison synthétique entre deux modèles de référence largement utilisés dans la littérature : le modèle minimal de Bergman, réputé pour sa simplicité et son emploi dans les approches pédagogiques et analytiques, ainsi que le modèle plus complexe de Hovorka, largement utilisé dans les systèmes à boucle fermée pour pancréas artificiels.

Bien que d'autres modèles aient également été présentés dans ce chapitre, tels que les modèles De Gaetano et Cobelli, notre comparaison se limite aux deux modèles retenus en raison de leur pertinence particulière pour les stratégies de commande et leur adéquation avec les objectifs de cette étude.

Tableau 2.4 Comparaison entre les modèles de Bergman et Hovorka.

Critère	Modèle de Bergman	Modèle de Hovorka
Complexité	Modèle simple à trois compartiments	Modèle plus complexe avec plusieurs sous-systèmes
Utilisation principale	Simulation de la dynamique de la glycémie postprandiale	Contrôle avancé de l'insuline, utilisé dans les systèmes en boucle fermée
Nombre d'équations différentielles	3 équations principales	Plus de 10 équations différentielles
Paramètres physiologiques	Peu de paramètres, souvent constants	Intègre de nombreux paramètres physiologiques individuels
Facilité d'identification	Facile à identifier avec peu de données	Nécessite des données plus détaillées pour l'identification
Capacité à représenter la réalité	Représentation simplifiée mais utile	Modèle plus réaliste et détaillé
Application clinique	Outil pédagogique et de recherche	Utilisé dans les simulateurs cliniques et systèmes de pompe intelligente

Puisque nous parlons du diabète de type 1 (DT1), il est fondamental d'employer un modèle apte à dépeindre fidèlement la cinétique du système glucose–insuline. Selon le tableau comparatif, le modèle de Bergman est élémentaire et aisé à employer, mais il demeure restreint pour cerner la complexité biologique.

Par contre, l'approche de Hovorka est davantage élaborée et incorpore divers facteurs physiologiques, autorisant une meilleure description du comportement glycémique chez les individus DT1. Malgré sa sophistication, elle est plus appropriée aux mises en œuvre de commande sophistiquée.

En conséquence, pour une tactique de régulation fondée sur le NMPC, le modèle de Hovorka est choisi, car il procure une justesse de pronostic supérieure et optimise le maintien de la glycémie.

2.3 Hypothèses de modélisation

Pour modéliser le système glucose-insuline, des hypothèses simplificatrices sont adoptées concernant l'état du pancréas, l'administration des hormones, les dynamiques du système et les repas, afin de conserver les principales caractéristiques du modèle tout en limitant sa complexité.

2.3.1 Pancréas inactif

Dans le diabète de type 1 (DT1), le pancréas se voit comme totalement a-normal au plan hormonal interne à cause de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans chargées de la sécrétion d'insuline [22]. Le déficit d'insuline naturelle entraîne la perte de la capacité naturelle de la régulation des concentrations de glucose sanguins [22]. Par conséquent, comme précisé dans le modèle mathématique, on suppose qu'il n'y a pas de réponse physiologique à l'élévation de la glycémie et on néglige tous les mécanismes de sécrétion d'insuline endogène en vertu de cette hypothèse.

Le terme de sécrétion endogène est ainsi fixé à : $S_I(t) = 0$, car nous considérons le pancréas comme non source hormonale dans ce système. En revanche, l'insuline est représentée uniquement comme une entrée externe $U_I(t)$ administrée par des moyens thérapeutiques tels que les injections et les pompes à insuline, reflétant la gestion clinique quotidienne des patients DT1 [27].

Cette simplification réduit la complexité du modèle mathématique et permet de se concentrer sur l'étude de l'impact de l'insuline exogène sur les dynamiques du glucose, rendant le modèle traitable particulièrement dans le cadre des stratégies de contrôle comme le NMPC, tout en maintenant une haute précision prédictive.

2.3.2 Insuline et glucagon exogènes

Une des hypothèses de base du modèle est que l'insuline et le glucagon sont donnés seulement de façon exogène. Cette dernière hypothèse trouve une justification physiologique dans le diabète de type 1, relatée par la destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques, en l'absence de quoi aucun apports en sécrétion insulinaire endogène [2]. ne peut être proposé à l'organisme. De la même manière, même si les cellules alpha répondent aux glucagons de manière structurellement OK, leur réponse contre-régulatrice est altérée chez le patient DT1, surtout quand celui-ci est hypoglycémique.

Dans le système de rétroaction, ces deux hormones sont opposées et complémentaires :

- L'insuline exogène est administrée par voie sous-cutanée via une pompe à insuline. Son action principale est d'abaisser la glycémie en favorisant l'absorption cellulaire du glucose et en inhibant la production hépatique de glucose. Le débit d'infusion constitue la première entrée de commande du système, notée $u_I(t)$ [9].
- Le glucagon exogène est administré par une micro-pompe dédiée. Il agit en stimulant la glycogénolyse hépatique, provoquant ainsi une libération rapide de glucose dans le sang. Il

constitue la deuxième entrée de commande du système, notée $u_2(t)$, et intervient principalement pour corriger les épisodes hypoglycémiques [51].

Au niveau pharmacocinétique, ni l'insuline ni le glucagon n'agissent immédiatement après leur administration. Leur passage du tissu sous-cutané à la circulation sanguine est décrit par des modèles compartimentaux. L'insuline est généralement représentée par un modèle sous-cutané à deux compartiments, illustrant son absorption et son temps de diffusion. Pour le glucagon, en raison de sa demi-vie plus courte, un modèle à un ou deux compartiments est généralement suffisant.

Ces aspects d'absorption engendrent des rétentions intrinsèques dans la boucle de commande, bilan qui est l'un des défis majeurs de la régulation glycémique et justifie l'approche prédictive adoptée de type NMPC, capable de modéliser ces délais pharmacocinétiques dans la phase de prévision.

2.3.3 Dynamique moyenne

L'hypothèse de la dynamique moyenne repose sur la prise en compte de l'évolution lente et progressive de la glycémie sur des horizons temporels représentatifs, tout en négligeant les variations rapides et instantanées à court terme, afin de se concentrer sur l'évolution globale des variables d'état.

La dynamique du système glucose–insuline se caractérise par deux types de comportements temporels : des variations rapides après la prise alimentaire et des variations lentes qui reflètent l'évolution moyenne de la glycémie sur des périodes allant de quelques minutes à plusieurs heures. Ce deuxième type de dynamique représente le plus pertinent dans le cadre de la commande prédictive non linéaire (NMPC) [52].

Cette simplification est justifiée par le fait que les processus biologiques de régulation de la glycémie présentent un comportement globalement lisse à l'échelle de temps utilisée pour la commande. Ainsi, la dynamique moyenne constitue un compromis entre la réalisme physiologique et la simplicité de modélisation, permettant de réduire la complexité computationnelle du modèle tout en rendant le système plus adapté à une mise en œuvre dans le cadre de la commande prédictive non linéaire (NMPC).

2.3.4 Repas comme perturbation

Dans cette structure, les repas sont perçus comme une influence extérieure affectant la glycémie. Ils sont figurés par une indication décrivant l'entrée du glucose dans le flux sanguin, ce qui autorise la prise en compte de leur effet tout en conservant une représentation simple et opportune pour le temps réel [53].

Dans le modèle étudié, les ingestions sont dépeintes comme une composante exogène perturbatrice ayant une répercussion directe sur l'évolution du glucose. Un signal temporel caractérisant la survenue du glucose dans la circulation sanguine illustre cette modulation. Une telle représentation permet d'inclure l'incidence des apports alimentaires tout en maintenant une simplicité restreinte du modèle, adéquate pour une application instantanée [53].

De surcroît, les ingestions engendrent une fluctuation notable et souvent imprévisible dans l'évolution du taux de sucre, à cause de leur nature irrégulière ainsi que des aléas attachés à leur contenu et à leur assimilation. Cette fluctuation complexifie l'opération de régulation, surtout en l'absence de données exactes concernant le moment et la teneur des repas.

Sous l'angle du pilotage, deux scénarios majeurs peuvent être différenciés. Lorsque l'ingestion est prévenue (instant et quantité déterminés), le système de contrôle peut tirer parti de ces renseignements de manière proactive pour optimiser les résultats de régulation. Par contre, si l'ingestion est ignorée préalablement, elle est assimilée à une interférence non mesurée, obligeant le dispositif de commande à répondre uniquement à partir des relevés de la glycémie. Ceci représente une difficulté additionnelle au plan de la résilience [54].

En conséquence, la représentation des repas comme une interférence extérieure constitue un aspect fondamental pour l'élaboration de tactiques de pilotage performantes et solides, notamment dans le contexte du pilotage prédictif non linéaire (NMPC) [54].

2.4 Modélisation mono-hormone (insuline seule)

Dans cette partie, nous présentons la formulation mathématique du modèle mono-hormone basé sur l'insuline, utilisé pour décrire le comportement dynamique du système de régulation de la glycémie. Cette modélisation permet de traduire les interactions physiologiques sous forme d'un système d'équations différentielles, facilitant ainsi son analyse et son exploitation dans un cadre de commande automatique.

2.4.1 Définition des états, entrées et sorties

Le modèle mono-hormonal décrit la dynamique glucose–insuline en considérant uniquement l'insuline exogène comme régulateur de la glycémie, représenté par un système non linéaire à sept états intégrant les délais d'absorption de l'insuline et de digestion du glucose.

Le vecteur d'état est défini par $x \in \mathbb{R}^7$:

- $x_1 (G)$: Glycémie plasmatique [mg/dL].
- $x_2 (X)$: Action de l'insuline active [min^{-1}].
- $x_3 (I)$: Insuline plasmatique [$\mu\text{U/mL}$].
- $x_4, x_5 (S_1, S_2)$: Compartiments d'absorption de l'insuline [mU].
- $x_6, x_7 (D_1, D_2)$: Compartiments de digestion du glucose [mg].

Le entrées du système est :

- U_{ins} : Débit d'insuline injectée [mU/min].

La sortie du système définie par :

- $y = h(x) = x_1$.

2.4.2 Équations différentielles non linéaires

Le modèle non-linéaire s'écrit sous forme compacte ($\dot{x} = f(x, u)$) :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = -p_1(x_1 - G_b) - x_2 x_1 + \frac{x_7}{V_G \cdot B_W \cdot \tau_d} \\ \dot{x}_2 = -p_2 x_2 + p_3(x_3 - I_b) \\ \dot{x}_3 = -n(x_3 - I_b) - \frac{x_5}{v_i \cdot b_w \cdot t_{\text{maxi}}} \\ \dot{x}_4 = u_{\text{ins}} - \frac{x_4}{t_{\text{maxi}}} \\ \dot{x}_5 = \frac{x_4 - x_5}{t_{\text{maxi}}} \\ \dot{x}_6 = \text{Meal}(t) - \frac{x_6}{\tau_d} \\ \dot{x}_7 = u_{\text{ins}} - \frac{x_6 - x_7}{\tau_d} \end{array} \right. \quad (2.23)$$

2.4.3 Mise sous forme d'état

Le système s'écrit sous la forme compacte :

$$\dot{x} = f(x, u), y = h(x).$$

Avec :

$$x = [x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7]^T : \text{vecteur d'état.}$$

$$u = [U_{\text{ins}}]^T : \text{vecteur d'entrée.}$$

La sortie mesurée est la glycémie : $y = x_1 = G$.

2.4.4 Analyse qualitative

1 Équilibre

À l'équilibre (régime basal) :

$\dot{x} = 0$, On obtient :

$$x_1 = G_b.$$

$$x_3 = I_b.$$

$$x_2 = 0.$$

$$x_4 = x_5 = 0 \text{ (sans injection)}$$

$$x_6 = x_7 = 0 \text{ (à jeun)}$$

Cet équilibre correspond à un état physiologique normal sans apport externe.

2 Interprétation physique

- Équation (1) :

La glycémie dépend :

La consommation basale du glucose.

L'action de l'insuline (effet hypoglycémiant).

L'apport intestinal en glucose.

- Équation (2) :

Modélise le délai entre la concentration d'insuline et son effet réel.

- Équation (3) :

Représente la dynamique de l'insuline dans le plasma.

- Équations (4–5) :

Modélisent l'absorption sous-cutanée de l'insuline injectée.

- Équations (6–7) :

Décrivent le processus de digestion et d'absorption du glucose.

Ainsi, ce modèle permet de représenter de manière réaliste la dynamique du système glucose–insuline, tout en restant exploitable pour la conception de stratégies de commande, notamment dans le cadre de la commande prédictive non linéaire (NMPC).

2.5 Extension au modèle dual-hormone

Pour mieux refléter la régulation physiologique de la glycémie et pour renforcer les stratégies de contrôle, notamment afin d'éviter les épisodes d'hypoglycémie grave, le modèle mono-hormonal est élargi à un modèle à double hormone qui inclut l'action du glucagon en plus de celle de l'insuline.

2.5.1 Ajout du glucagon

Pour améliorer la façon dont le corps régule le sucre dans le sang et pour prévenir les cas graves d'hypoglycémie, on a ajouté le glucagon au modèle qui ne prenait en compte qu'une seule hormone, l'insuline. Le glucagon est une hormone qui a un effet opposé à celui de l'insuline. L'insuline fait baisser le taux de sucre dans le sang. Le glucagon fait monter le taux de sucre dans le sang. Le glucagon aide donc à contrôler le taux de sucre dans le sang de manière opposée à l'insuline.

2.5.2 Nouvelles variables d'état

Vecteur d'état complet $x \in R^9$:

$$x = [G, X, I, S_1, S_2, D_1, D_2, I_g, A_g].$$

États hérités (1-7) : Identiques au modèle mono-hormone :

- $x_1 = G$: Glycémie plasmatique [mg/dL].
- $x_2 = X$: Action insuline active [min^{-1}].
- $x_3 = I$: Insuline plasmatique [$\mu\text{U/mL}$].
- $x_4, x_5 = S_{\{1,2\}}$: Compartiments absorption insuline [mU].
- $x_6, x_7 = D_{\{1,2\}}$: Compartiments digestion glucose [mg].

Nouveaux états (8-9) : Capturent la dynamique glucagon + effet hépatique :

- $x_8 = I_g$: Concentration plasmatique de glucagon [pg/mL].
- $x_9 = A_g$: Action du glucagon sur la production hépatique de glucose [mg/dL/min].

Ainsi, le système passe d'un modèle à 7 états à un modèle à 9 états.

2.5.3 Nouvelles entrées

Une nouvelle entrée exogène est introduite afin de représenter l'administration thérapeutique du glucagon, Cette entrée s'ajoute à celle de l'insuline déjà présente dans le modèle :

$$U = [U_{ins}(t), U_{glu}(t)]^T$$

U_{ins} = Débit insuline [mU/min].

U_{glu} = Débit glucagon [ng/min].

2.5.4 Équations étendues glucose–insuline–glucagon

L'ajout du glucagon modifie la dynamique du système comme suit :

Dynamique du glucagon plasmatique :

$$\dot{x}_8 = -n_g (x_8 - I_{gb}) + \frac{U_{glu}}{v_i \cdot b_w} \quad (2.24)$$

Action du glucagon :

$$\dot{x}_9 = -k_g x_9 + s_g (x_8 - I_{gb}) \quad (2.25)$$

Équation de la glycémie :

$$\dot{x}_1 = -p_1 (x_1 - G_b) - x_2 x_1 + \frac{x_7}{v_i \cdot b_w \cdot \tau_d} + EGP_{max} (1 - e^{-k_G x_9}) \quad (2.26)$$

2.5.5 Discussion physiologique

- Le glucagon joue un rôle complémentaire à l'insuline :

Insuline → diminue la glycémie.

Glucagon → augmente la glycémie.

- L'état x_8 représente la concentration plasmatique du glucagon, tandis que x_9 modélise son effet retardé sur le foie.

- Le terme $+x_9$ dans l'équation de la glycémie traduit :

La production hépatique de glucose stimulée par le glucagon

- Ce modèle permet :

De mieux gérer les hypoglycémies

D'améliorer les stratégies de contrôle (pancréas artificiel bi-hormonal)

- Il est particulièrement utile dans les systèmes avancés de régulation où :

L'insuline seule n'est pas suffisante.

Un apport de glucagon est nécessaire pour stabiliser la glycémie.

Tableau 2.5 Paramètres Physiologiques [55] :

Symbole	Valeur	Unité	Description
G_b	101	mg/dL	Glycémie basale
I_b	9,52	$\mu\text{U/mL}$	Insuline basale
P_1	0,0287	min^{-1}	Efficacité glucose
P_2	0,0283	min^{-1}	Élimination action insuline
P_3	$5,035 \cdot 10^{-5}$	$\text{min}^{-2} \cdot (\mu\text{U/mL})^{-1}$	Sensibilité insuline
n	0,12	min^{-1}	Élimination insuline
V_I	0,12	L/kg	Volume distribution insuline
V_G	0,16	L/kg	Volume distribution glucose
T_{maxi}	50	min	Temps absorption insuline
τ_d	40	min	Temps absorption repas
BW	75	kg	Poids corporel
n_g	0,07	min^{-1}	Élimination glucagon
K_g	0,015	min^{-1}	Taux action glucagon
S_g	$3,8 \cdot 10^{-3}$	$\text{min}^{-1} \cdot (\text{pg/mL})^{-1}$	Sensibilité glucagon

2.6 Forme finale du système dual

L'équation dynamique du système dual-hormone est la suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = -p_1(x_1 - G_b) - x_2x_1 + \frac{x_7}{v_i \cdot b_w \cdot \tau_d} + EGP_{max}(1 - e^{-k_G x_9}) \\ \dot{x}_2 = -p_2x_2 + p_3(x_3 - I_b) \\ \dot{x}_3 = -n(x_3 - I_b) + \frac{x_5}{v_i \cdot b_w \cdot t_{maxi}} \\ \dot{x}_4 = u_{ins} - \frac{x_4}{t_{maxi}} \\ \dot{x}_5 = \frac{x_4 - x_5}{t_{maxi}} \\ \dot{x}_6 = Meal(t) - \frac{x_6}{\tau_d} \\ \dot{x}_7 = \frac{x_6 - x_7}{\tau_d} \\ \dot{x}_8 = -n_g(x_8 - I_{gb}) + \frac{U_{glu}}{v_i \cdot b_w} \\ \dot{x}_9 = \frac{x_8}{\tau_G} - k_{clrG}x_9 \end{array} \right. \quad (2.27)$$

2.7 Représentation d'État du Système dual-hormone

En appliquant la formulation rigoureuse de la théorie du contrôle, le vecteur d'entrée de commande inclut uniquement les actions actives de l'insuline et du glucagon ($u \in R^2$), tandis que le repas est traité séparément comme une perturbation exogène ($d \in R$). Le vecteur d'état $x \in R^9$, le vecteur de commande $u \in R^2$ et la perturbation d sont définis par :

$$x = [G, X, I, S_1, S_2, D_1, D_2, Z_1, Z_2]^T = [x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9]$$

$$u = [u_1, u_2]^T = [U_{ins}, U_g]^T$$

$$d = Meal$$

Le système non linéaire affine en la commande et en la perturbation s'écrit sous la forme

$$\dot{x} = f(x) + g(x)u + g_d(x)d :$$

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \\ \dot{x}_5 \\ \dot{x}_6 \\ \dot{x}_7 \\ \dot{x}_8 \\ \dot{x}_9 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -p_1(x_1 - G_b) - x_2x_1 + \frac{x_7}{v_i \cdot b_w \cdot \tau_d} + EGP_{max}(1 - e^{-k_G x_9}) \\ -p_2x_2 + p_3(x_3 - I_b) \\ -n(x_3 - I_b) + \frac{x_5}{v_i \cdot b_w \cdot t_{maxi}} \\ u_{ins} - \frac{x_4}{t_{maxi}} \\ \frac{x_4 - x_5}{t_{maxi}} \\ Meal(t) - \frac{x_6}{\tau_d} \\ \frac{x_6 - x_7}{\tau_d} \\ -n_g(x_8 - I_{gb}) + \frac{U_{glu}}{v_i \cdot b_w} \\ \frac{x_8}{\tau_G} - k_{clrG}x_9 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} d$$

La seule sortie mesurée est la glycémie plasmatique : $y = h(x) = x_1$.

2.7.1 Recherche des points d'équilibre

Les points d'équilibre du système correspondent aux valeurs constantes des variables d'état pour lesquelles toutes les dérivées temporelles sont nulles. Ils sont déterminés en imposant :

$$\dot{x}_i = 0, \quad i = 1, \dots, 9. \quad (2.28)$$

L'étude est réalisée dans des conditions physiologiques de jeûne (période post-absorptive), pour lesquelles l'apport externe en glucides est nul :

$$Meal_e = 0. \quad (2.29)$$

Équilibre du sous-système insulinique À l'équilibre, les équations relatives à l'absorption sous-cutanée de l'insuline deviennent :

$$0 = u_{1e} - \frac{x_{4e}}{t_{maxi}}, \quad (2.30)$$

D'où :

$$x_{4e} = t_{maxi} u_{1e} \quad (2.31)$$

De même,

$$0 = \frac{x_{4e} - x_{5e}}{t_{maxi}} \quad (2.32)$$

Ce qui donne :

$$x_{5e} = x_{4e} = t_{maxi} u_{1e} \quad (2.33)$$

L'équilibre de la concentration plasmatique d'insuline est obtenu à partir de :

$$0 = -n x_{3e} + \frac{x_{5e}}{V_I BW t_{maxi}}, \quad (2.34)$$

Soit :

$$x_{3e} = \frac{x_{5e}}{n V_I BW t_{maxi}} = \frac{x_{1e}}{n V_I BW} \quad (2.35)$$

L'action de l'insuline à l'équilibre est alors donnée par :

$$0 = -p_2 x_{2e} + p_3 (x_{3e} - I_b) \quad (2.36)$$

D'où :

$$x_{3e} = \frac{p_3}{p_2} (x_{3e} - I_b) \quad (2.37)$$

Équilibre du sous-système d'absorption des glucides Sous l'hypothèse de jeûne ($Meal_e = 0$), on obtient :

$$0 = -\frac{x_{6e}}{\tau d}, \quad (2.38)$$

Ce qui conduit à :

$$x_{6e} = 0 \quad (2.39)$$

Ensuite,

$$0 = \frac{x_{6e} - x_{7e}}{\tau_d} \quad (2.40)$$

Et par conséquent :

$$x_{7e} = 0 \quad (2.41)$$

Équilibre du sous-système glucagonique Pour le compartiment sous-cutané du glucagon, l'équilibre vérifie :

$$0 = u_{2e} - \frac{x_{8e}}{\tau_G}, \quad (2.42)$$

D'où :

$$u_{8e} = \tau_G u_{2e}, \quad (2.43)$$

L'équilibre du compartiment actif du glucagon est obtenu à partir de :

$$0 = \frac{x_{8e}}{\tau_G} - k_{clrG} x_{9e} \quad (2.44)$$

Ce qui donne :

$$x_{9e} = \frac{x_{8e}}{\tau_G k_{clrG}} = \frac{x_{2e}}{k_{clrG}}. \quad (2.45)$$

Équilibre glycémique À l'équilibre, l'équation de la glycémie s'écrit :

$$0 = -p_1(x_{1e} - G_b) - x_{2e}x_{1e} + \frac{x_{7e}}{V_G \cdot BW \cdot \tau_d} + EGP_{max}(1 - e^{-k_G x_{9e}}) \quad (2.46)$$

Comme $x_{7e} = 0$, on obtient :

$$0 = -p_1(x_{1e} - G_b) - x_{2e}x_{1e} + EGP_{max}(1 - e^{-k_G x_{9e}}) \quad (2.47)$$

Après réarrangement, la glycémie d'équilibre est donnée par :

$$x_{1e} = \frac{p_1 G_b + EGP_{max}(1 - e^{-k_G x_{9e}})}{p_1 + x_{2e}} \quad (2.48)$$

Ainsi, le vecteur d'état complet au point d'équilibre s'écrit :

$$X_e = [x_{1e} \ x_{2e} \ x_{3e} \ x_{4e} \ x_{5e} \ x_{6e} \ x_{7e} \ x_{8e} \ x_{9e}]^T \quad (2.49)$$

2.7.2 Positivité du modèle

La positivité constitue une propriété fondamentale des modèles biologiques, puisque les variables d'état représentent des concentrations, des masses ou des quantités logiques qui ne peuvent prendre que des valeurs positives ou nulles.

Considérons le domaine positif défini par :

$$\Omega = \{x \in R^9 ; x_i \geq 0, i = 1, \dots, 9\}. \quad (2.50)$$

Pour des conditions initiales positives :

$$x_i(0) \geq 0 \quad (i = 1, \dots, 9). \quad (2.51)$$

Et pour des commandes physiologiquement admissibles :

$$u_1(t) \geq 0, u_2(t) \geq 0, U_3(t) \geq 0 \quad (2.52)$$

Les dérivées des états restent non négatives sur la frontière de Ω . Ainsi, aucune trajectoire du système ne peut quitter le domaine positif.

Par conséquent, l'ensemble est positivement invariant et le système admet la propriété de Positivité

$$x_i(t) \geq 0, \quad \forall t \geq 0, \quad \forall i = 1, \dots, 9 \quad (2.53)$$

Cette propriété garantit la cohérence physiologique du modèle et assure que les tractions de glucose, d'insuline et de glucagon demeurent toujours physiquement réa au cours du temps.

2.8 Étude de la commandabilité et de l'observabilité

2.8.1 Analyse du Système Linéarisé

Pour mener l'analyse locale de la commandabilité et de l'observabilité, le système non linéaire dual-hormone est linéarisé autour d'un point d'équilibre stationnaire (x_e, u_e, d_e) sous la forme standard d'un espace d'états avec perturbation exogène :

$$\delta \dot{x}(t) = A\delta x(t) + B\delta u(t) \quad (2.54)$$

$$\delta y(t) = C\delta x(t) \quad (2.55)$$

Où les vecteurs de variations sont définis par $\delta x = x - x_e, \delta u = u - u_e, \delta d = d - d_e$ et $\delta y = y - y_e$.

Matrices du Système Linéarisé L'évaluation des matrices jacobiennes $A = \frac{\partial f}{\partial x}|_{x_e}$, $B = \frac{\partial f}{\partial u}|_{u_e}$,

$B_d = \frac{\partial f}{\partial d}|_{d_e}$, $C = \frac{\partial f}{\partial x}|_{x_e}$ conduit aux structures suivantes :

Matrice d'état $A \in \mathbf{R}^{9 \times 9}$:

$$A = \begin{pmatrix} -(p_1 + x_{2e}) & -x_{1e} & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{V_i * bw * \tau_d} & 0 & k_G EGP_{max}(1 - e^{-k_G x_9}) \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 & \frac{1}{V_i * bw * t_{maxi}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{t_{maxi}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{t_{maxi}} & -\frac{1}{t_{maxi}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_d} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\tau_d} & -\frac{1}{\tau_d} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\tau_G} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\tau_G} & -k_{ctrG} \end{pmatrix}$$

Matrice de commande $B \in \mathbf{R}^{9 \times 2}$: En stricte conformité avec le vecteur de commande ordonné

$u(t) = [U_{ins}(t), U_{glu}(t)]^T$, la matrice de commande ne possède que deux colonnes et s'écrit :

$$B = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Matrice de perturbation $B_d \in \mathbf{R}^{9 \times 1}$: La perturbation exogène liée au repas agit exclusivement sur le premier compartiment gastrique (x_6)

$$B_d = (0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0)^T$$

Matrice de sortie $C \in \mathbf{R}^{1 \times 9}$: La seule mesure accessible étant la glycémie plasmatique (yz), la matrice de mesure est définie par :

$$C = (1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0)$$

Analyse de la Stabilité Structurale L'analyse des valeurs propres de la matrice d'état A (qui correspondent aux éléments diagonaux en raison de sa structure triangulaire supérieure par blocs) donne le spectre suivant :

$$\sigma(A) = \{-(p_1 + x_{2e}), -p_2, -n, -\frac{1}{t_{maxi}}, -\frac{1}{t_{maxi}}, -\frac{1}{\tau d}, -\frac{1}{\tau d}, -\frac{1}{\tau_G}, -k_{clrG}\}$$

Puisque tous les paramètres physiologiques sont strictement positifs et que $p_1 + x_2 > 0$, toutes les valeurs propres possèdent une partie réelle strictement négative ($Re(\lambda_i) < 0$). Le système linéarisé est donc **localement asymptotiquement stable** autour du point d'équilibre considéré.

Vérification de la Commandabilité et de l'Observabilité

Commandabilité de Kalman : La matrice de commandabilité $C \in R^{9 \times 18}$ est construite uniquement à partir du couple de matrices de commande (A, B) :

$$C = [B \ AB \ A^2B \ \dots \ A^8B]$$

L'évaluation du rang de la matrice de commandabilité C sous MATLAB montre que :

$$rang(C) = 7$$

Le système linéarisé n'est donc pas entièrement commandable (le rang étant inférieur à la dimension de l'espace d'état, $n = 9$). Ce résultat est tout à fait cohérent sur le plan physiologique : les états x_6 et x_7 , qui décrivent la cinétique autonome de digestion et d'absorption du repas dans l'estomac, forment un sous-espace sur lequel les actionneurs hormonaux (insuline et glucagon) n'ont aucune influence physique.

Cependant, les valeurs propres associées à ce sous-espace non commandable sont $\lambda = -1/\tau d$ (double), possédant une partie réelle strictement négative. Le système est donc entièrement stabilisable. Le sous-espace des 7 autres états métaboliques d'intérêt direct reste, quant à lui, totalement commandable par les hormones.

Observabilité de Kalman : La matrice d'observabilité $O \in R^{9 \times 9}$ est définie par :

$$O = \begin{bmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^8 \end{bmatrix}$$

L'analyse numérique de la matrice d'observabilité sous MATLAB confirme que :

$$rang(O) = 9$$

Le système linéarisé est donc **entièrement observable**. Cela garantit qu'un observateur d'état dynamique (tel qu'un filtre de Kalman ou un observateur de Luenberger) est capable de reconstruire l'intégralité des 9 variables d'états internes, y compris la cinétique invisible du repas dans le système gastrique (x_6, x_7), à partir de la seule mesure continue du glucose (CGM).

2.8.2 Analyse de Système Non linéaire

Commandabilité Non Linéaire (Accessibilité) Le système est non linéaire affine en la commande et s'écrit sous la forme :

$$\dot{x} = f(x) = g_1(x)u_1 + g_2(x)u_2 + g_d(x)d \quad (2.56)$$

Où $f(x)$ est le champ de vecteurs de dérive (drift) et g_1, g_2 sont les champs de vecteurs de commande constants associés à l'insuline et au glucagon, et g_d est le champ associé à la perturbation du repas.

Pour évaluer l'accessibilité locale du système commandé, on applique le théorème du rang de l'algèbre de Lie (LARC) uniquement sur la distribution de commande engendrée par les crochets de Lie successifs entre $f(x)$ et les champs d'actionneurs $\{g_1(x), g_2(x)\}$.

Le crochet de Lie se simplifie sous la forme $[f, g_i](x) = -\frac{\partial f}{\partial x} g_i$ Construisons la famille de vecteurs de cette algèbre de Lie :

1. Ordre 0 (Champs directs) :

$$g_1 = [0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0]^T, \quad g_2 = [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0]^T$$

Ces vecteurs activent directement les états des compartiments d'entrée de commande : x_4 (insuline sous-cutanée), et x_8 (glucagon sous-cutané)

2. Ordre 1 (Premiers crochets de Lie) :

$$[f, g_1] = \left[0, 0, 0, \frac{1}{t_{maxi}}, -\frac{1}{t_{maxi}}, 0, 0, 0, 0, 0 \right]^T$$

$$[f, g_2] = \left[0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, \frac{1}{\tau_G}, -\frac{1}{\tau_G} \right]^T$$

Ces crochets permettent d'activer les états de second niveau des chaînes cinétiques :

x_5 et x_9 .

3. Ordre supérieur (Propagation vers la glycémie) : En poursuivant les crochets itérés $[f, [f, g_i]]$, les termes se propagent le long des cascades de perfusion jusqu'à faire apparaître des composantes non nulles sur l'état x_3 (insuline plasmatique), puis x_2 (action insulinique), et enfin sur l'état x_1 (glycémie).

La matrice d'accessibilité par les commandes est formée par les vecteurs indépendants issus de cette algèbre :

$$R_{NL} = \left[g_1, g_2, [f, g_1], [f, g_2], [f, [f, g_1]], [f, [f, [f, g_1]]], [f, [f, [f, [f, g_1]]]] \right], \quad (2.57)$$

L'évaluation numérique du rang de cette distribution montre que :

$$\text{rang}(R_{NL}(x_e)) = 7 \quad (2.58)$$

Au sens non linéaire, le système n'est pas entièrement accessible via les seuls actionneurs (les deux dimensions manquantes correspondent aux états du repas x_6 et x_7). Néanmoins, le sous-espace des états métaboliques d'intérêt direct pour la régulation est **localement fortement accessible**. De plus, la dynamique non accessible étant stable, le système non linéaire est localement stabilisable au voisinage de son point d'équilibre.

Observabilité Non Linéaire L'observabilité du système non linéaire s'étudie via l'espace des dérivées de Lie de la fonction de sortie $h(x) = x_1$ par rapport au champ de dérive $f(x)$. La dérivée de Lie d'ordre k est définie par récurrence : $L_f^0 h(x) = h(x) = x_1$ et $L_f^k h(x) = \frac{\partial (L_f^{k-1} h)}{\partial x} f(x)$

Calculons les gradients de ces dérivées de Lie successives pour construire la codistribution d'observabilité O_{NL} (matrice d'observabilité d'Hermann-Krener) :

1. Première ligne : $dh(x) = \frac{\partial h}{\partial x} [1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]$. L'état de la glycémie x_1 est directement mesuré.

2. Deuxième ligne (Gradient de $L_f h$) : La première dérivée de Lie correspond à la dynamique de la glycémie $x' = f_1(x)$. Son gradient introduit des dépendances par rapport aux états physiologiquement couplés :

$$d(L_f h) \left[\frac{\partial f_1}{\partial x_1}, -x_1, 0, 0, 0, 0, \frac{1}{V_i * bw * \tau d}, 0, k_G EGP_{max} e^{-k_G x_9} \right]$$

Ce vecteur apporte de l'information sur l'action insulinaire (x_2), le compartiment du repas absorbé (x_7) et la concentration du glucagon (x_9). Bien que le repas soit une perturbation, son effet dynamique sur l'état de la glycémie permet de reconstruire sa trajectoire interne.

3. Lignes supérieures ($d(L_f^k h)$) : En dérivant successivement la fonction par rapport à la dynamique, chaque étape remonte d'un maillon dans les chaînes de perfusion en cascade. (Faisant apparaître successivement x_3, x_6, x_8 , puis x_5 et enfin x_4).

La matrice d'observabilité non linéaire s'écrit :

$$O_{NL}(x) = \begin{pmatrix} dh(x) \\ d(L_f h(x)) \\ d(L_f^2 h(x)) \\ \vdots \\ d(L_f^8 h(x)) \end{pmatrix} \quad (2.59)$$

Puisque le couplage entre toutes les variables d'état (y compris les perturbations entrées dans le système gastrique) se propage de façon strictement monotone jusqu'à la sortie, l'évaluation du rang montre que :

$$\text{rang}(O_{NL}(x_e)) = 9 \quad (2.60)$$

Le système non linéaire satisfait la **condition de rang d'observabilité complète** dans un voisinage de x_e . Toutes les variables cinétiques internes (y compris les compartiments du repas) sont localement observables à partir de la seule mesure de la glycémie.

2.9 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exposé la modélisation physiologique du système de la régulation du glucose sanguine chez le patient souffrant de diabète de type 1. Nous avons d'abord examiné les principaux modèles disponibles, notamment ceux de Bergman et de Hovorka, pour justifier la sélection du modèle choisi pour une approche de commande prédictive non linéaire (NMPC).

Puis, les postulats de modélisation ont été précisés, englobant l'inactivité pancréatique, l'administration exogène d'insuline et de glucagon, la cinétique moyenne, ainsi que la description des prises alimentaires comme perturbations externes.

Par la suite, un modèle mono-hormone basé sur l'insuline a été développé et analysé sous forme de système non linéaire. Enfin, ce modèle a été étendu au cas dual-hormone en intégrant le glucagon, permettant une représentation plus réaliste du système et une meilleure gestion des hypoglycémies.

Ce modèle constitue ainsi la base mathématique nécessaire à la conception du contrôleur NMPC qui sera présenté dans le chapitre suivant.

Chapitre 3
Commande prédictive non linéaire et
résultats de simulation

3.1 Introduction :

La régulation de la glycémie chez un patient atteint de diabète de type 1 (DT1) représente un défi académique et clinique complexe, caractérisé par des fluctuations métaboliques imprévisibles (repas, activités physiques) et des contraintes physiologiques strictes à respecter pour éviter les risques d'hypoglycémie et d'hyperglycémie [1],[14].

Bien que l'asservissement classique de type Proportionnel-Intégral-Dérivé (PID) soit largement répandu, ses performances restent limitées face à la nature fortement non linéaire de la dynamique glycémique, aux retards purement biologiques d'absorption des hormones et à son incapacité structurelle à anticiper les perturbations futures [36]. La commande prédictive non linéaire (NMPC, *Nonlinear Model Predictive Control*) s'impose comme une alternative robuste à ces limitations. Grâce à son modèle interne de prédiction, la NMPC possède l'aptitude unique d'anticiper les oscillations glycémiques, de rejeter les perturbations exogènes et de gérer explicitement les contraintes de saturation des actionneurs biomédicaux [52] ,[37].

Ce chapitre est organisé de la manière suivante : nous exposons d'abord l'enjeu mathématique du pilotage et les spécificités intrinsèques de la commande biomédicale (Section 3.2). Nous présentons ensuite le concept théorique général et la formulation du problème d'optimisation de la NMPC (Section 3.3). Par la suite, nous détaillons la synthèse du contrôleur mono-hormonal régulant l'insuline seule (Section 3.4), avant de formaliser son extension vers un dispositif dual-hormone centralisé intégrant le glucagon (Section 3.5). Enfin, la configuration de l'environnement de simulation sous CasADi/IPOPT ainsi qu'une analyse comparative approfondie des performances cliniques et de la robustesse des deux approches face à l'activité physique sont présentées dans la Section 3.6.

3.2 Problématique de commande et spécificités biomédicales

La synthèse d'un algorithme de commande pour un pancréas artificiel s'inscrit dans le cadre des systèmes bio-ingénieriels complexes. Cette section détaille les objectifs de régulation, les contraintes physiologiques strictes et les défis intrinsèques qui régissent le système glucose-insuline-glucagon chez les patients atteints de diabète de type (DT1).

3.2.1 Objectifs de régulation de la glycémie

L'objectif fondamental du pancréas artificiel est de mimer l'activité de régulation endocrinienne d'un pancréas sain afin de maintenir l'homéostasie du glucose [56]. Ces objectifs se déclinent en trois axes principaux :

1. Maintien de la glycémie dans la plage cible (Euglycémie) : Le contrôleur doit stabiliser le taux de glucose plasmatique dans une plage physiologique optimale, généralement définie entre 70 mg/dL et 110 mg/dL . Cela implique une gestion asymétrique des risques :

— Prévention de l’hypoglycémie (*Priorité absolue*) : Le contrôleur doit impérativement empêcher la glycémie de descendre en dessous du seuil critique de 70 mg/dL afin d’éviter des complications cliniques immédiates (troubles cognitifs, coma) [57].

— Atténuation de l’hyperglycémie : Le système doit limiter les excursions glycémiques au-dessus de 180 mg/dL pour réduire les risques de complications micro et macrovasculaires à long terme.

2. Rejet des perturbations exogènes et anticipation : Le système doit compenser dynamiquement les variations induites par le mode de vie du patient :

— Perturbations prandiales (*Repas*) : L’ingestion de glucides agit comme une perturbation impulsionnelle positive majeure qui s’introduit dans le système et engendre une hausse rapide de la glycémie [58].

— Activité physique (*Exercice*) : L’effort physique modifie la sensibilité à l’insuline et augmente l’assimilation périphérique du glucose par les tissus musculaires, agissant comme une perturbation négative du système [58].

3. Poursuite de consigne : Le régulateur doit minimiser l’écart entre la glycémie mesurée $G(t)$ et la trajectoire de référence optimale notée G_{REF} (*fixée à 101 mg/dL*), garantissant ainsi un retour rapide à l’équilibre après chaque perturbation [59].

3.2.2 Contraintes physiologiques et physiques

La formulation du problème de commande doit intégrer des contraintes strictes sur les variables d’état et de commande afin de préserver l’intégrité physique du patient.

— **Contraintes sur les entrées (Saturation des actionneurs) :** Les débits d’infusion d’insuline $u_{ins}(t)$ et de glucagon $u_{glu}(t)$ délivrés par les pompes sous-cutanées sont limités par des contraintes physiques de non-négativité et de saturation maximale :

$$0 \leq u_{ins}(t) \leq u_{ins,max} \quad (3.1)$$

$$0 \leq u_{glu}(t) \leq u_{glu,max} \quad (3.2)$$

Où $u_{ins,max}$ et $u_{glu,max}$ représentent les capacités de distribution maximales des dispositifs d’injection.

— **Contraintes sur les sorties (Sécurité clinique) :** La contrainte sur l'état mesuré (la glycémie $G(t)$) est définie comme une borne inférieure stricte pour éliminer tout risque d'hypoglycémie sévère :

$$G(t) \geq G_{min} \text{ (avec } G_{min} = 70 \text{ mg/dL)} \quad (3.3)$$

— **Nature unidirectionnelle de l'actionneur mono-hormonal :** Dans une configuration classique à insuline seule, l'action de commande est unidirectionnelle (u_{ins} ne peut que faire baisser G). En cas de surdosage ou de baisse liée au sport, le système mono-hormonal n'a aucun moyen d'action positif, rendant obligatoire une intervention manuelle (resucrage). Cette limitation structurelle met en évidence la nécessité d'une **approche dual-hormone**, où le glucagon agit comme un actionneur contre-régulateur de sécurité pour redresser la glycémie de manière autonome.

3.2.3 Spécificités et verrous du contrôle biomédical

Par rapport aux applications industrielles classiques (comme la robotique ou l'aéronautique), la commande du système glucose-insuline présente des caractéristiques uniques qui accentuent la complexité de sa régulation :

1. Contraintes de sécurité critiques (*Hard Constraints*) : Contrairement aux systèmes manufacturiers où le dépassement temporaire d'une contrainte peut être toléré, la violation des barrières de sécurité physiologiques chez l'être humain peut engager le pronostic vital à très court terme.

2. Forte variabilité intra et inter-individuelle : Les paramètres métaboliques (sensibilité à l'insuline, taux d'absorption) varient considérablement d'un patient à un autre (inter-individuelle), mais fluctuent également chez un même individu au cours de la journée en fonction du cycle circadien, du stress ou de la fatigue (intra-individuelle).

3. Retards de transport et bruits de mesure : Les capteurs de mesure en continu du glucose (CGM) mesurent la concentration dans le liquide interstitiel et non directement dans le sang, ce qui induit un retard temporel pur (de 5 à 15 minutes) couplé à un bruit de mesure haute fréquence. De plus, l'absorption de l'insuline par voie sous-cutanée présente une forte inertie, augmentant le risque d'empilement d'insuline active (*insulin stacking*) [61].

4. Nature fortement non linéaire : Les interactions entre le glucose, l'insuline active et le comportement du glucagon obéissent à des lois cinétiques fortement non linéaires et interconnectées, rendant inefficaces les techniques de commande linéaires classiques sur de larges plages de fonctionnement [62].

5. Risques fortement asymétriques : Le critère de performance présente une asymétrie critique. Une erreur par défaut (hypoglycémie) représente un danger de mort immédiat, tandis qu'une erreur par excès (hyperglycémie) constitue un risque pathologique à long terme. La fonction de coût de l'algorithme doit refléter mathématiquement cette asymétrie [63].

La Commande Prédictive Non Linéaire (NMPC) s'avère particulièrement adaptée à cette problématique. Sa capacité unique à prédire l'évolution des états sur un horizon fini, tout en résolvant en ligne un problème d'optimisation soumis à des contraintes de saturation d'état et de commande, permet de surmonter l'ensemble de ces verrous biomédicaux.

3.3 Principe de la NMPC

Au cours des dernières décennies, la commande prédictive non linéaire (NMPC – Non Linear Model Predictive Control) s'est imposée comme l'une des stratégies de commande avancée les plus performantes, tant dans le milieu académique qu'industriel. Contrairement aux approches linéaires classiques, la NMPC possède la capacité intrinsèque de gérer explicitement les fortes non-linéarités des modèles complexes ainsi que les contraintes physiques et physiologiques directes sur les états et les actionneurs. Cette polyvalence a favorisé son déploiement dans une multitude de domaines de pointe. On la retrouve notamment dans le pilotage autonome de drones (UAV) [60], le contrôle dynamique et l'évitement d'obstacles pour les véhicules automobiles autonomes intelligents [68], la commande en temps réel de robots manipulateurs et humanoïdes complexes [69], la conduite optimale des processus chimiques et des réacteurs industriels de nouvelle génération [70], ainsi que dans la gestion intelligente de systèmes d'énergies renouvelables, particulièrement pour l'optimisation des flux de puissance dans les microréseaux électriques hybrides [71]. Récemment, son application s'est étendue avec un succès remarquable au domaine biomédical, en particulier pour la régulation automatisée de la glycémie via le développement de pancréas artificiels performants [72].

3.3.1 Concept général de la NMPC

La Commande Prédictive Non Linéaire (*Nonlinear Model Predictive Control* – NMPC) est une stratégie de commande avancée reposant sur l'utilisation explicite d'un modèle non linéaire phénoménologique du système à contrôler. Contrairement aux approches classiques ou linéaires, qui calculent l'action de commande uniquement à partir de l'erreur instantanée ou d'approximations locales, la NMPC possède la capacité intrinsèque d'anticiper l'évolution future du système. Elle gère explicitement les fortes non-linéarités ainsi que les contraintes physiques et physiologiques directes sur les variables d'état et les actionneurs.

Dans le cadre de la régulation de la glycémie, la NMPC exploite le modèle dynamique glucose–insuline–glucagon afin de prévoir l'évolution future de la glycémie et de calculer les débits optimaux d'infusion hormonale. Cette capacité d'anticipation est particulièrement cruciale pour compenser les retards physiologiques de l'insuline sous-cutanée et rejeter efficacement les perturbations majeures comme l'ingestion de repas ou l'activité physique.

Formulation mathématique du problème de commande optimale

Le fondement de la NMPC repose sur la résolution en temps réel, à chaque instant discret k , d'un Problème de Commande Optimale (OCP – *Optimal Control Problem*) sur un horizon temporel futur fini de N pas d'échantillonnage (horizon de prédiction).

Le contrôleur cherche à minimiser un critère de performance objectif (fonction de coût) visant à pénaliser simultanément l'erreur de poursuite par rapport à la consigne cible (x_{sp}) et l'effort énergétique de la commande par rapport à son niveau de repos (u_{sp}).

Ce problème d'optimisation sous contraintes se formalise comme suit :

$$\min_{\mathbf{u}} \sum_{j=0}^{N-1} \left(\|x(j) - x_{sp}\|_Q^2 + \|u(j) - u_{sp}\|_R^2 \right) \quad (3.4)$$

Sujet aux contraintes dynamiques, physiques et de sécurité du système :

$$x(0) = x(k) \quad (3.5)$$

$$x(j+1) = f(x(j), u(j)) \quad (3.6)$$

$$x(j) \in X, \quad u(j) \in U, \quad \forall j \in \{0, \dots, N-1\} \quad (3.7)$$

Où :

— $x(0) = x(k)$ représente la condition initiale de l'optimiseur, initialisée par l'état actuel mesuré ou estimé à l'instant courant k .

— $f(x, u)$ désigne le modèle d'état non linéaire utilisé pour générer les prédictions des trajectoires futures des états sur l'horizon : $k+1, k+2, \dots, k+N$.

— $X \subset R^n$ et $U \subset R^m$ définissent les ensembles de contraintes admissibles (par exemple, des barrières physiologiques strictes pour exclure l'hypoglycémie et des limites de saturation sur les débits de pompe à insuline).

— $\|\cdot\|_Q^2$ et $\|\cdot\|_R^2$ symbolisent les normes quadratiques pondérées par les matrices de performance définies positives Q et R .

Principe de l'horizon fuyant (Receding Horizon)

L'une des caractéristiques fondamentales de la NMPC permettant de passer d'un calcul en boucle ouverte à une régulation robuste en boucle fermée est la stratégie de l'horizon fuyant (Receding Horizon Strategy).

À l'instant courant k , la résolution de l'OCP fournit une séquence future complète de commandes optimales calculées sur l'horizon N :

$$U_k^* = \{u^*(0; k), u^*(1; k), \dots, u^*(N - 1; k)\}$$

Cependant, seule la toute première action de commande est effectivement extraite et appliquée aux actionneurs du système réel :

$$u(k) = \{u^*(0; k) \quad (3.8)$$

Les autres composantes calculées $u^*(1; k), \dots$ (ne sont pas appliquées ; elles servent uniquement à guider la trajectoire prédictive optimale.

Après une période d'échantillonnage, le système évolue sous l'effet de cette commande et des perturbations extérieures réelles vers un nouvel état à l'instant $k + 1$. Le contrôleur acquiert alors cette nouvelle mesure (ou estimation par observateur) pour réinitialiser le problème. Ainsi, à l'instant $k + 1$:

1. La nouvelle condition initiale $x(0) = x(k + 1)$ est injectée.
2. L'horizon de prédiction glisse d'un pas vers le futur.
3. Un nouveau problème d'optimisation est résolu sur la base de ces informations fraîches.
4. Seule la première commande optimale $u^*(0; k + 1)$ est appliquée.

Ce mécanisme est répété de manière itérative aux instants $k + 2, k + 3, \dots$ tout au long du processus de régulation. En réactualisant continuellement les prédictions à partir des rétroactions du système, **la NMPC transforme une commande optimale calculée en boucle ouverte en une stratégie robuste en boucle fermée (Closed-loop control)**,

Capable de rejeter les incertitudes de modèle et les perturbations imprévues.

Déroulement global de l'algorithme

Le fonctionnement cyclique de l'algorithme NMPC peut être résumé par la séquence d'étapes systématiques suivante :

1. **Acquisition** : Mesure ou estimation de l'état actuel du patient $z(k)$ à l'instant courant k .
2. **Initialisation** : Définition de la condition initiale du modèle de prédiction : $x(0) = x(k)$.

3. **Optimisation** : Résolution de l'OCP sous contraintes sur l'horizon N pour minimiser la fonction de coût J .

4. **Extraction** : Sélection du premier élément de la séquence de commande optimale calculée : $u^*(0; k)$.

5. **Application** : Injection de cette commande $u(k) = u^*(0; k)$ dans les actionneurs réels.

6. **Glissement** : Incrémentation du temps $k \leftarrow k + 1$, décalage de l'horizon d'un pas d'échantillonnage vers l'avenir, puis retour à l'étape 1.

Le comportement dynamique de ce principe d'horizon fuyant ainsi que la structure globale de la boucle fermée prédictive sont illustrés graphiquement par la Figure 1.1.

Concept général

Le fondement de la commande prédictive repose sur la résolution itérative d'un problème d'optimisation mathématique. À chaque instant discret k , l'algorithme résout un Problème de Commande Optimale (*OCP Optimal Control Problem*) sur un horizon temporel futur fini de N pas d'échantillonnage.

La fonction de coût vise à minimiser simultanément l'erreur de poursuite (*l'écart entre l'état prédit $x(j)$ et la consigne x_{sp}*) et l'effort de commande (*l'écart entre la commande $u(j)$ et son niveau de repos U_{sp}*). La formulation mathématique de ce problème s'écrit :

$$\min_{\mathbf{u}} \sum_{j=0}^{N-1} \left(\|x(j) - x_{sp}\|_Q^2 + \|u(j) - u_{sp}\|_R^2 \right) \quad (3.9)$$

Soumis aux contraintes dynamiques et physiques du système :

$$x(0) = x(k) \quad (3.10)$$

$$x(j+1) = f(x(j), u(j)) \quad (3.11)$$

$$x(j) \in X, \quad u(j) \in U, \quad \forall j \in \{0, \dots, N-1\} \quad (3.12)$$

Où :

— $x(0) = x(k)$ représente la condition initiale de l'optimiseur, définie par l'état actuel mesuré ou estimé à l'instant k .

— $f(x, u)$ est le modèle d'état non linéaire de prédiction.

— X et U définissent les ensembles de contraintes admissibles sur les états et les commandes.

Une fois la séquence de commandes optimales calculée sur l'horizon futur N , seule la première action de commande $u(0; k)$ est réellement appliquée au processus.

À l'instant d'échantillonnage suivant $k + 1$, le système acquiert une nouvelle mesure de l'état. L'horizon de prédiction glisse alors d'un pas vers l'avant, et un nouveau problème de commande optimale (OCP) est résolu sur la base de ce nouvel état initial. Ce processus est réitéré à l'infini.

Par ce mécanisme de mise à jour continue Appelé **principe de l'horizon fuyant** (*Receding Horizon*), la NMPC transforme une séquence de commande calculée en boucle ouverte en une véritable stratégie de commande en boucle fermée (*Closed-loop control*).

La dynamique de ce principe d'horizon fuyant et l'architecture globale en boucle fermée sont illustrées par la Figure 3.1.

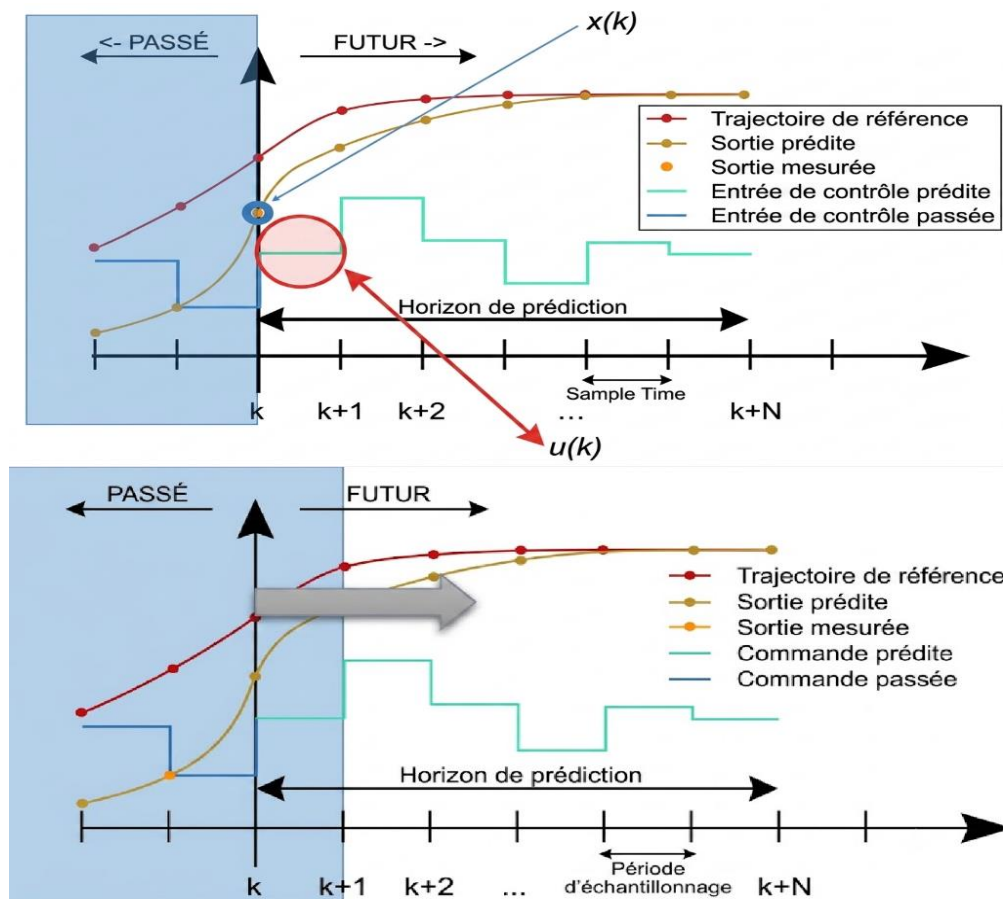


Figure 3.1: Illustration du principe de la commande prédictive : glissement de l'horizon d'optimisation aux instants successifs k et $k + 1$.

Comme illustré en Figure 3.1, cette approche permet de prendre en compte les contraintes sur les états et les entrées tout en assurant un suivi optimal de la consigne malgré les perturbations exogènes.

3.3.2 Schéma de commande

La NMPC peut être appliquée à divers formalismes dynamiques équations différentielles ordinaires (ODE), équations aux dérivées partielles (PDE) ou systèmes à retard. L'architecture globale du contrôle est présentée en Figure 3.2 [66].

Le critère d'optimisation minimise une fonction de coût traduisant l'erreur de suivi entre le comportement désiré et la trajectoire prédite par le modèle. L'état actuel (mesuré via CGM ou estimé) sert de condition initiale pour la prédiction. Cette structure est particulièrement performante pour la régulation du système glucose-insuline-glucagon, car elle permet au contrôleur d'adapter sa stratégie aux perturbations métaboliques majeures que constituent les repas et l'activité physique.

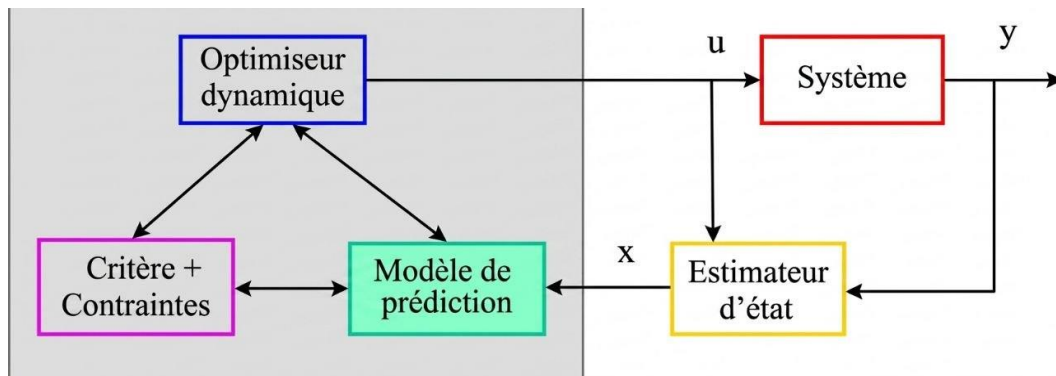


Figure 3.2 : Schéma de principe de la boucle fermée par contrôle prédictif.

3.3.3 Avantages par rapport aux commandes classiques

La NMPC présente des bénéfices structurels qui en font la solution optimale pour la conception d'un pancréas artificiel, comparativement aux approches de contrôle conventionnelles.

1. Prise en compte explicite des contraintes : Contrairement au régulateur PID qui gère les limitations de manière implicite et indirecte, la NMPC intègre directement les contraintes physiologiques (telles que les bornes de débit d'insuline ou le seuil critique d'hypoglycémie) au sein même du problème d'optimisation. Cela garantit que ces seuils ne sont jamais transgressés [67].

2. Anticipation et perspective temporelle : Grâce au moteur de prédiction, le régulateur anticipe les conséquences métaboliques des repas et des perturbations avant même leur effet mesurable sur la glycémie. Cette capacité d'anticipation est cruciale pour compenser les délais pharmacocinétiques inhérents à l'insuline sous-cutanée [65].

3. Prise en compte de la non-linéarité : La NMPC exploite le modèle dynamique non linéaire complet du système. Cela assure une précision d'anticipation constante dans tous les régimes de fonctionnement (à jeun ou post-prandial), contrairement à un contrôleur MPC linéaire dont les performances se dégradent dès que le système s'éloigne du point de fonctionnement nominal [65].

4. Absence d'erreur statique : La NMPC garantit l'atteinte de la consigne sans erreur de régime permanent (steady-state offset), une performance qu'un régulateur PID ne peut assurer de manière robuste dans les systèmes hautement non linéaire [67].

Le Tableau 3.1 résume la comparaison qualitative entre les trois approches de contrôle. En conclusion, la NMPC offre une grande flexibilité dans la formulation du problème de commande, permettant d'intégrer des objectifs multicritères tels que le suivi de consigne, la minimisation de l'effort de commande et la robustesse face aux incertitudes. Malgré sa complexité computationnelle plus élevée, elle assure des performances supérieures dans les systèmes fortement contraints, ce qui en fait l'approche de référence pour la régulation automatique de la glycémie chez les patients diabétiques de type 1.

Tableau 3.1 Comparaison entre PID, MPC linéaire et NMPC.

Critère	PID	MPC linéaire	NMPC
Prise en compte des contraintes	Implicite	Explicite	Explicite
Modélisation non linéaire	Non	Approché	Exact
Anticipation des perturbations	Non	Partielle	Complète
Gestion des retards	Difficile	Partielle	Explicite
Performance hors point de foncion.	Faible	Moyenne	Élevée
Erreur de régime permanent	Possible	Faible	Nul

3.4 Architecture NMPC Mono-hormone

Dans cette section, nous formulons la stratégie de commande prédictive non linéaire (NMPC) appliquée à un modèle physiologique réduit à sept variables d'état. Dans cette configuration, seule l'insuline exogène est utilisée comme actionneur pour réguler la glycémie, ce qui constitue la base de comparaison pour notre future architecture dual-hormone.

3.4.1 Formulation du problème d'optimisation

La NMPC mono-hormone vise à réguler la glycémie par administration sous-cutanée d'insuline. Le contrôleur s'appuie sur le modèle dynamique non linéaire à sept états décrit au Chapitre 2.

Le système dynamique est modélisé par l'espace d'état suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = f(x(t)), u(t)), \\ y(t) = h(x(t)), \end{cases} \quad (3.13)$$

Où :

$x \in \mathbb{R}^7$ est le vecteur d'état: $X = [G, X, I, S_1, S_2, D_1, D_2]^T$.

$u = u_{ins}$ est la commande scalaire représentant le débit d'insuline injecté.

$y = G$ est la glycémie mesurée.

Le contrôleur cherche à maintenir la glycémie autour de la valeur basale G_b , malgré l'ingestion de glucides. À chaque instant, il calcule une séquence de commandes minimisant une fonction de coût tout en respectant les contraintes physiologiques.

3.4.2 Fonction de coût

L'objectif est de minimiser l'écart entre l'état prédit et la consigne x_d , tout en pénalisant l'effort de commande. La fonction de coût est définie par :

$$J = \sum_{k=0}^N \|x_k - x_d\|_Q^2 + \sum_{k=0}^{N-1} \|u_k\|_R^2 \quad (3.14)$$

Avec :

Q : Matrice de pondération des états.

R : Facteur de pondération de l'effort de commande.

N : Horizon de prédiction.

3.4.3 Contraintes opérationnelles

Le problème est soumis aux contraintes suivantes :

- **Contraintes d'état** : $70 \leq G_k \leq 400 \text{ mg/dL}$ et $x_i \geq 0$ pour tout $i \in \{2, \dots, 7\}$.
- **Contraintes de commande** : $0 \leq u_k \leq U_{max}$ (limite physique de la pompe).
- **Contraintes dynamiques** : Intégration des équations différentielles décrivant la digestion et l'absorption.

3.4.4 Résultats de simulation

Les performances algorithmiques et la robustesse de la loi de commande NMPC mono-hormone ont été évaluées à l'aide de simulations numériques développées sous l'environnement **MATLABR2019a**. La résolution en ligne du problème de programmation non linéaire (NLP) issu de la transcription par tir multiple direct est opérée à l'aide de la boîte d'outils d'optimisation numérique **CasADi**, en interfaçant le solveur de point intérieur hautement performant **IPOPT** (Interior Point Optimizer).

Les simulations ont été exécutées sur un PC doté d'un processeur Intel Core i7 (@ 2.80 GHz) et équipé de 16 Go de mémoire RAM. Pour l'ensemble de ces tests, le contrôleur utilise une structure où l'horizon de commande est égal à l'horizon de prédiction, soit $N + T_c = T_p = 24$, pas de temps (ce qui correspond à une fenêtre de prévision prospective de 120 min ou 2 heures).

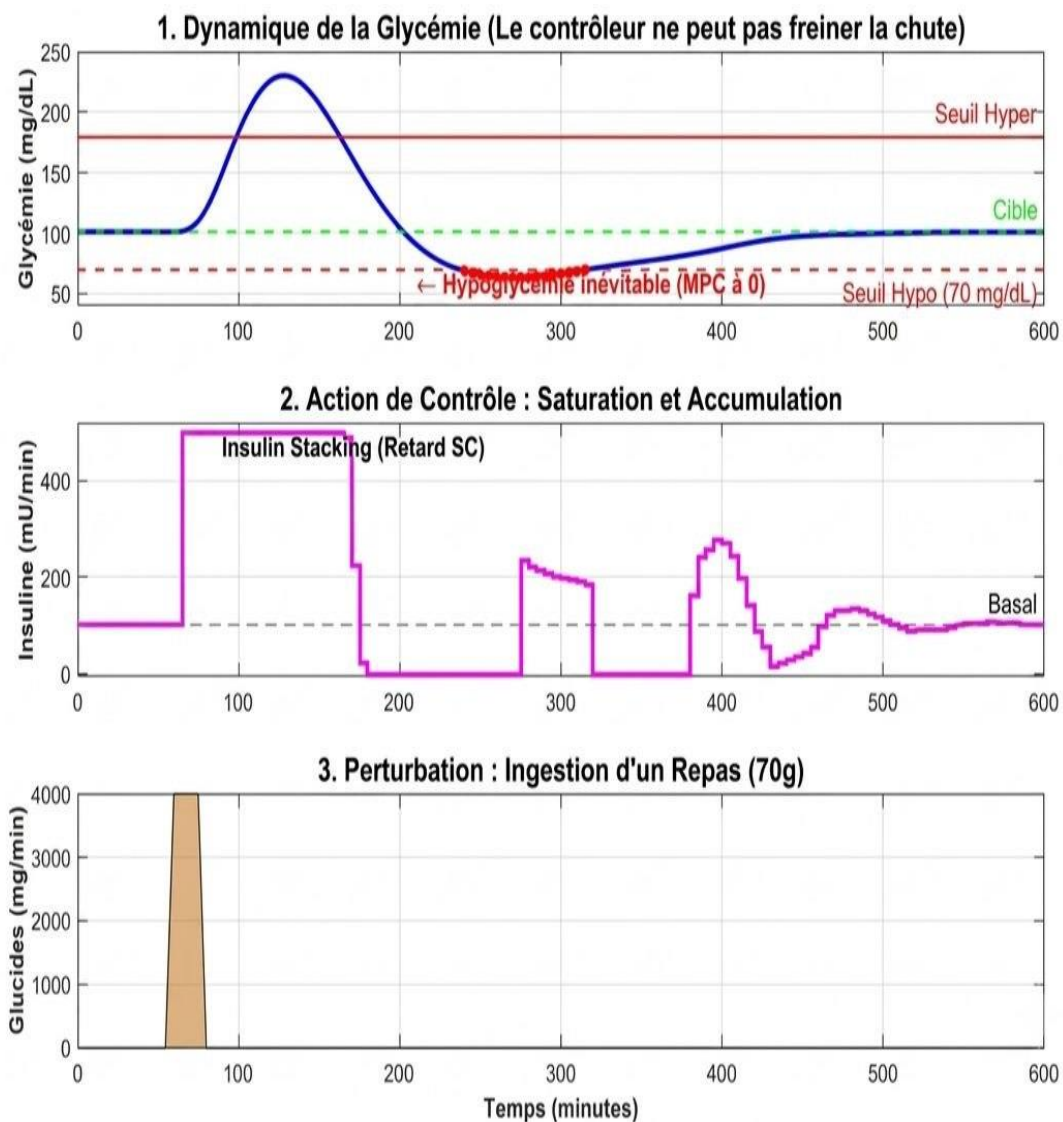


Figure 3.3 : Réponse NMPC mono-hormone lors d'un repas de 70 g à $t = 60$ min.

L'analyse de la réponse à un repas (Figure 3.3) révèle trois phases :

1. **Phase 1 (Hyperglycémie) :** Pic à 230 mg/dL à $t = 130 \text{ min}$. Le contrôleur sature à 300 mU/min .
2. **Phase 2 (Insulin Stacking) :** L'insuline continue d'agir au-delà du besoin réel en raison du retard métabolique ($t_{\text{maxi}} = 50 \text{ min}$).
3. **Phase 3 (Hypoglycémie transitoire) :** Chute sous 70 mg/dL à 250 min . Le contrôleur suspend l'injection, avec un rétablissement passif vers 101 mg/dL à partir de 400 min .

Scénarios de stress

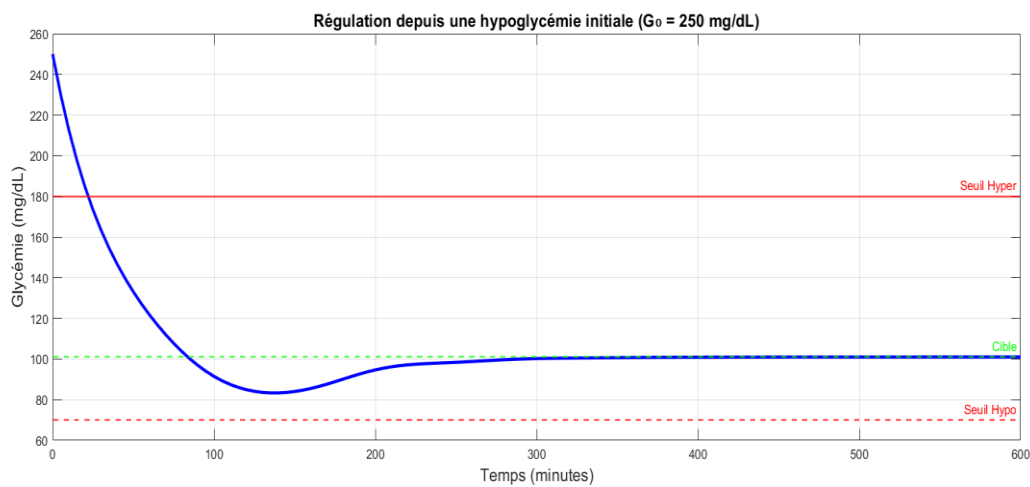


Figure 3.4 : Évolution de la glycémie à partir d'une condition d'hyperglycémie initiale ($G_0 = 250 \text{ mg/dL}$).

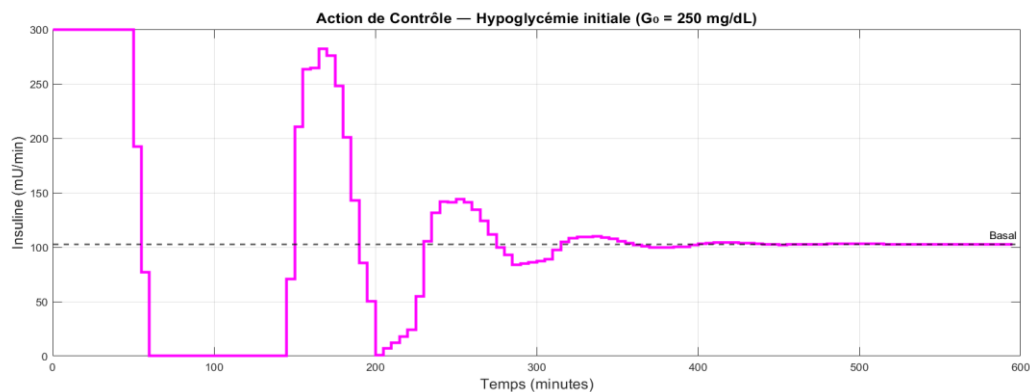


Figure 3.5 : Effort de commande délivré par la pompe à insuline pour la correction de l'hyperglycémie initiale.

Le deuxième scénario évalue la capacité de correction à partir d'une hyperglycémie initiale sévère ($G_0 = 250 \text{ mg/dL}$, Figures 3.4 et 3.5). Le régulateur sature initialement le débit d'infusion à sa borne maximale afin d'amorcer la décroissance de la charge glucidique plasmatique, puis réduit progressivement l'apport à mesure que l'état converge vers G_{ref} .

3.4.5 Analyse critique des performances

Performances : Suivi de consigne efficace et respect strict des contraintes physiques ($u_{ins} \geq 0$)

Limites fondamentales :

- Hypoglycémie postprandiale inévitable par accumulation d'insuline,
- Incapacité d'intervention active pour relever une chute glycémique sévère.
- Dépendance totale à la cinétique endogène, justifiant le passage à une structure dual-hormone.

3.5 Architecture NMPC Dual-hormone

Le passage du système mono-hormone au système dual-hormone représente une avancée fondamentale, caractérisée non seulement par l'ajout d'un second actionneur, mais par une reformulation complète du modèle interne et du problème d'optimisation associé.

3.5.1 Adaptation de la NMPC au modèle étendu

Extension de l'espace d'état

Le modèle est étendu pour intégrer la dynamique du glucagon. Deux variables d'état supplémentaires sont introduites :

$x_8 = I_g$: concentration plasmatique du glucagon [pg/mL].

$x_9 = A_g$: action du glucagon sur le glucose.

$$\dot{x}_8 = -n_g(x_8 - I_{gb}) + \frac{U_{glu}}{v_i \cdot b_w} \quad (3.15)$$

$$\dot{x}_9 = -k_g x_9 + s_g(x_8 - I_{gb}) \quad (3.16)$$

Le vecteur d'état appartient désormais à R^9 et le vecteur de commande devient bidimensionnel :

$$u = [u_{ins}, u_{glu}]^T.$$

Extension de la fonction de coût

La fonction de coût est reformulée pour assurer une gestion indépendante des deux actionneurs :

$$J = \sum_{k=0}^N \|x_{1,k} - G_b\|_Q^2 + \sum_{k=0}^{N-1} \left(R_1 (u_{ins,k} - u_{basal})^2 + R_2 u_{glu,k}^2 \right) \quad (3.17)$$

Contraintes opérationnelles

Le problème intègre une contrainte de sécurité sur l'entrée glucagon pour prévenir tout effet indésirable lié à une administration excessive :

$$0 \leq U_{glu}(t) \leq 3.0 \mu g/min \quad (3.18)$$

3.5.2 Gestion conjointe insuline glucagon

Le système dual-hormone repose sur une stratégie de contrôle bidirectionnelle. L'insuline, agent hypoglycémiant, favorise l'absorption cellulaire et inhibe la production hépatique, tandis que le glucagon, agent hyperglycémiant, stimule la production endogène de glucose. La coordination est assurée naturellement par l'optimiseur NMPC :

$$u_{ins} \uparrow \Rightarrow G \downarrow \Rightarrow u_{glu} \uparrow \Rightarrow G \uparrow \quad (3.19)$$

Cette régulation antagoniste constitue la clé de voûte de la sécurité clinique du dispositif.

3.5.3 Résultats de simulation

Scénario 1 : Réponse à un repas standard (70g)

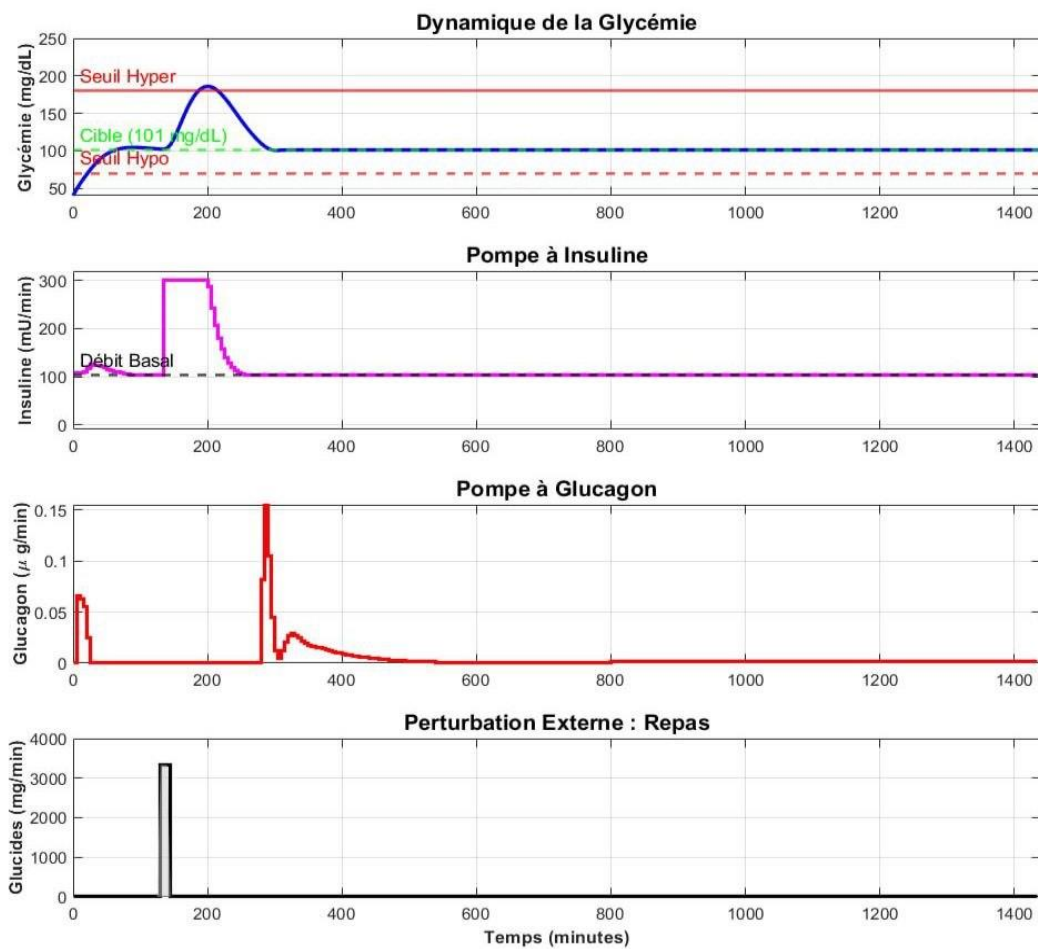


Figure 3.6 : Réponse dynamique du système glucose-insuline-glucagon sous contrôle NMPC dual-hormone (Repas standard de 70 g).

La réponse du contrôleur (Figure 3.6) se décompose en trois phases :

- 1. Phase de détection :** En situation d'hypoglycémie initiale (50mg/dL), le glucagon est sollicité pour prévenir le risque critique.
- 2. Phase postprandiale :** Lors du repas à $t = 60\text{ min}$, le contrôleur administre un bolus d'insuline massif, suivi d'une microdose de glucagon pour éviter l'hypoglycémie réactionnelle.
- 3. Stabilisation :** Le système converge vers G , sans aucune oscillation résiduelle.

Scénario 2 : Effet du poids corporel ($BW = 95\text{ kg}$)

Ce scénario évalue le comportement du contrôleur NMPC dual-hormone pour un patient plus lourd ($BW = 95\text{ kg}$), soumis à un repas de 70 g à $t = 60\text{ min}$.

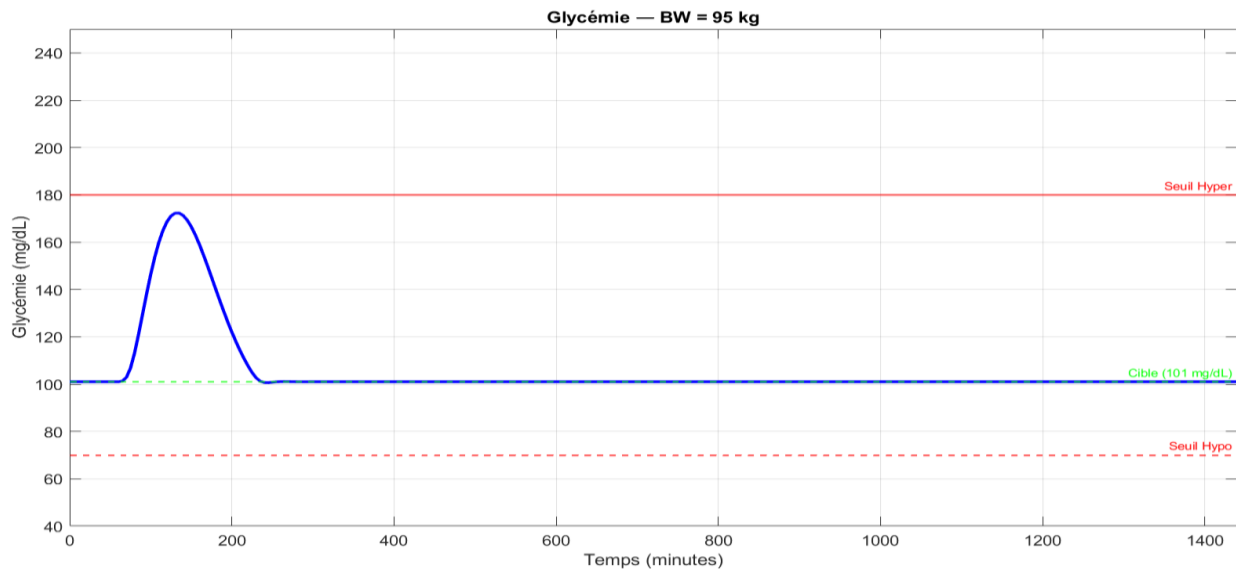


Figure 3.7 : Évolution de la glycémie plasmatique pour un patient de masse corporelle $BW=95$

La glycémie atteint un pic de $\sim 160\text{ mg/dL}$ (Figure 3.7), inférieur à celui observé pour $BW = 75\text{ kg}$ ($\sim 170\text{ mg/dL}$), grâce à un débit basal plus élevé. Elle se stabilise ensuite vers $G_b = 101\text{ mg/dL}$ sans hypoglycémie.

Le débit basal d'insuline est plus élevé qu'à $BW = 75\text{ kg}$ (Figure 3.8), en raison de la relation $u_{basal} = I_b \cdot n \cdot V_I \cdot BW$. Le contrôleur injecte un bolus de $\sim 300\text{ mU/min}$ lors du repas.

Le glucagon intervient avec un pic de $0.1\text{ }\mu\text{g/min}$ (Figure 3.9), légèrement inférieur à celui de $BW = 75\text{ kg}$, confirmant que le système s'adapte naturellement au poids du patient.

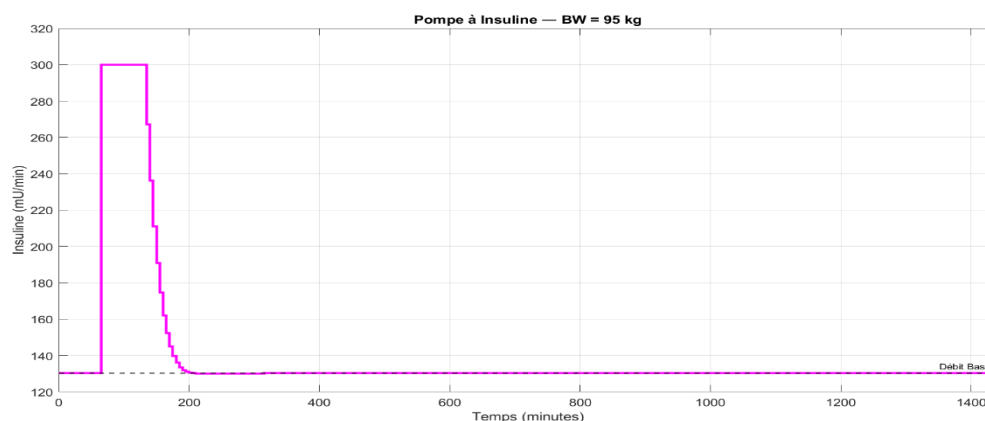


Figure 3.8 : Action de la pompe à insuline adaptée au patient de poids BW = 95 kg.

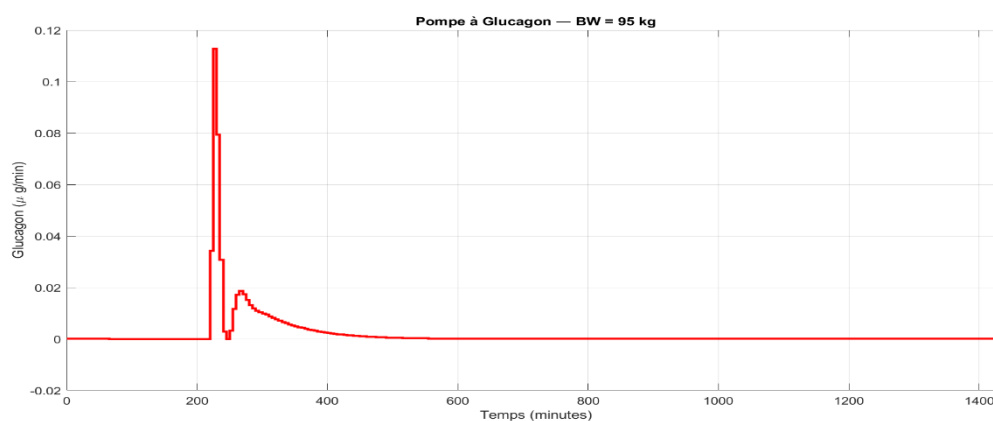


Figure 3.9: Action de la pompe à glucagon adaptée au patient de poids BW = 95 kg.

Scénario 3 : Effet du poids corporel (BW = 55 kg)

Ce scénario évalue le comportement du contrôleur NMPC dual-hormone pour un patient plus léger (BW 55 kg), soumis à un repas de 70 g à $t = 60$ min

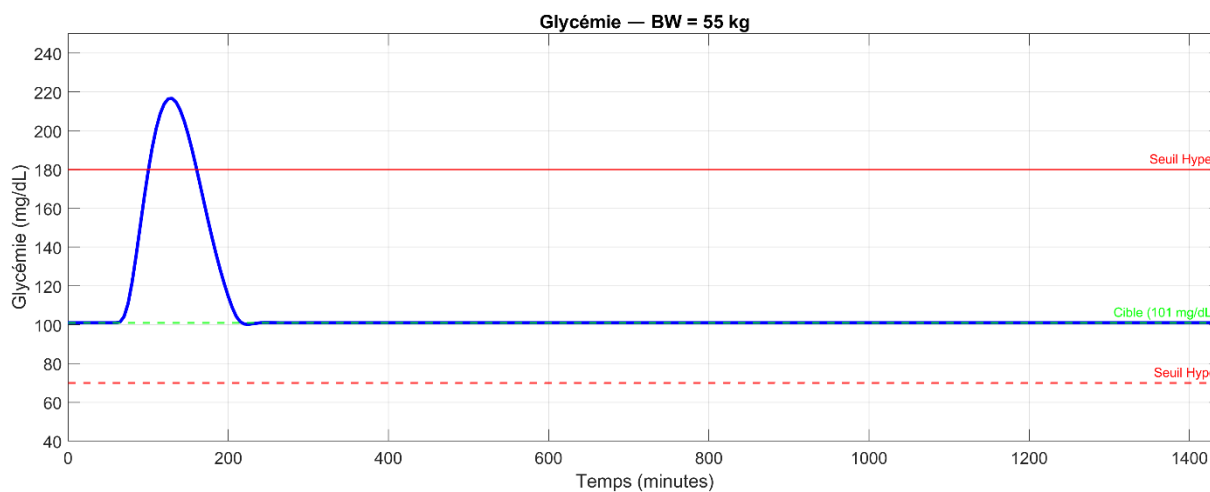


Figure 3.10 : Évolution de la glycémie plasmatique pour un patient de faible masse corporelle BW = 55 kg.

La glycémie atteint un pic de $\sim 200 \text{ mg/dL}$ (Figure 3.10), plus élevé que pour $\text{BW} = 75 \text{ kg}$ et $\text{BW} = 95 \text{ kg}$, en raison du débit basal d'insuline plus faible chez le patient plus léger.

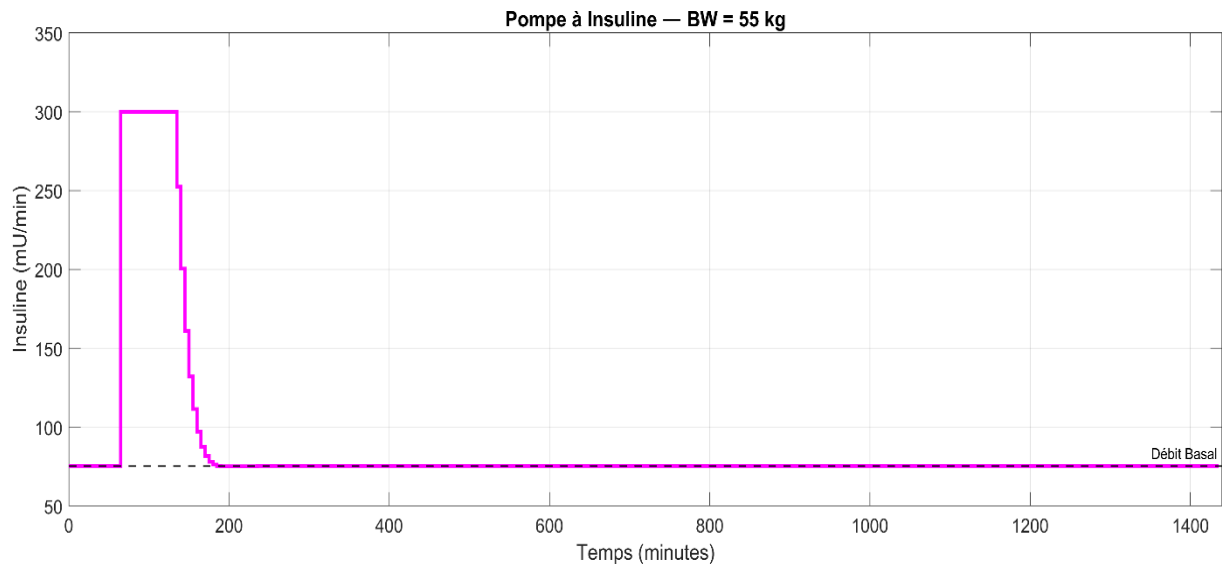


Figure 3.11 : Action de la pompe à insuline adaptée au patient de poids $\text{BW} = 55 \text{ kg}$.

Le débit basal est plus faible 75 mU/min , Figure 3.11, avec un bolus atteignant 300 mU/min lors du repas.

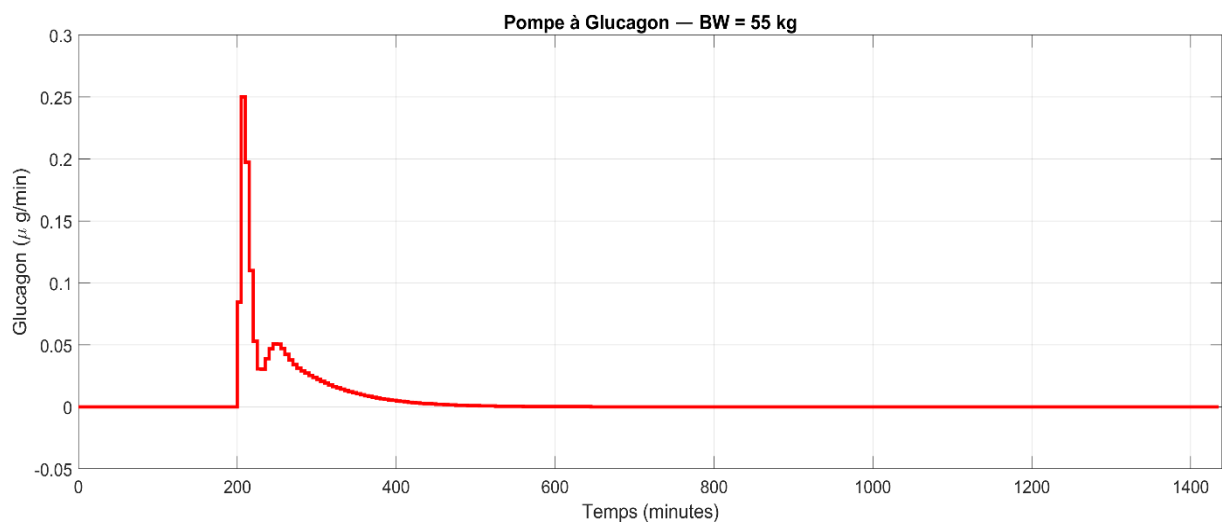


Figure 3.12 : Action de la pompe à glucagon adaptée au patient de poids $\text{BW} = 55 \text{ kg}$.

Le glucagon intervient avec un pic plus élevé de $\sim 0.25 \mu\text{g/min}$ par rapport aux poids plus importants (Figure 3.12), pour compenser la faiblesse du débit basal d'insuline.

Scénario 4 : Validation de la stratégie bi-hormonale avec annonce de repas

Afin d'évaluer les performances et la robustesse de la stratégie de commande prédictive non linéaire (NMPC) bi-hormonale développée, un scénario clinique réaliste d'une durée de 800 minutes a été simulé. Ce scénario intègre l'ingestion d'un repas majeur de 50 g de glucides sur une période de 15 minutes, débutant à l'instant $t = 60$ minutes. Une approche avec annonce de repas a été retenue, permettant à l'algorithme d'anticiper la perturbation nutritionnelle sur son horizon de prédiction N . Les résultats dynamiques de cette simulation sont illustrés par la Figure 13.

Analyse de l'anticipation hormonale (Pré-bolus)

L'examen du profil de l'insuline met en évidence la capacité d'anticipation de la NMPC. Dès le début de la simulation ($t=0$ min), bien avant l'ingestion effective du repas à 60 min, le contrôleur sollicite l'actionneur d'insuline à sa saturation maximale, soit $300\text{mU}/\text{min}$. Cette action s'apparente à un pré-bolus calculé de façon optimale. Elle permet d'augmenter la concentration d'insuline active dans l'organisme (insulin on board) afin de synchroniser sa cinétique lente avec l'apparition future du glucose dans le compartiment plasmatique. Conséquence directe de cette imprégnation précoce, une légère baisse transitoire de la glycémie est observée entre 40 min et 60 min, stabilisée juste au-dessus du seuil de sécurité avant l'arrivée de la perturbation.

Régulation de l'excursion glycémique et effet de la régularisation

Grâce à l'action anticipatoire, l'excursion glycémique postprandiale est remarquablement maîtrisée. Le pic de glycémie maximal atteint seulement $150\text{mg}/\text{dL}$ aux alentours de 130 minutes, demeurant ainsi très en deçà du seuil critique d'hyperglycémie fixé à $180\text{mg}/\text{dL}$.

Action synergique du glucagon contre l'hypoglycémie

L'aspect bi-hormonal prend tout son sens à partir de $t = 190$ minutes. Sous l'effet prolongé de l'insuline précédemment injectée, la glycémie subit une baisse rapide qui menace de rompre la barrière de l'euglycémie. La NMPC réagit immédiatement en administrant une micro-dose calibrée de glucagon, culminant à environ $0.08\mu\text{g}/\text{min}$.

Cette impulsion hormonale stimule instantanément la production endogène de glucose (EGP) via les voies de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse modélisées par les variables d'état Z_1 et Z_2 . Cette contre-régulation active permet de freiner la cinétique de descente de la glycémie et de la stabiliser de façon asymptotique sur sa valeur cible de $101\text{mg}/\text{dL}$.

L'action combinée des deux hormones permet ainsi de concilier un contrôle postprandial agressif sans jamais exposer le patient au risque d'hypoglycémie iatrogène.

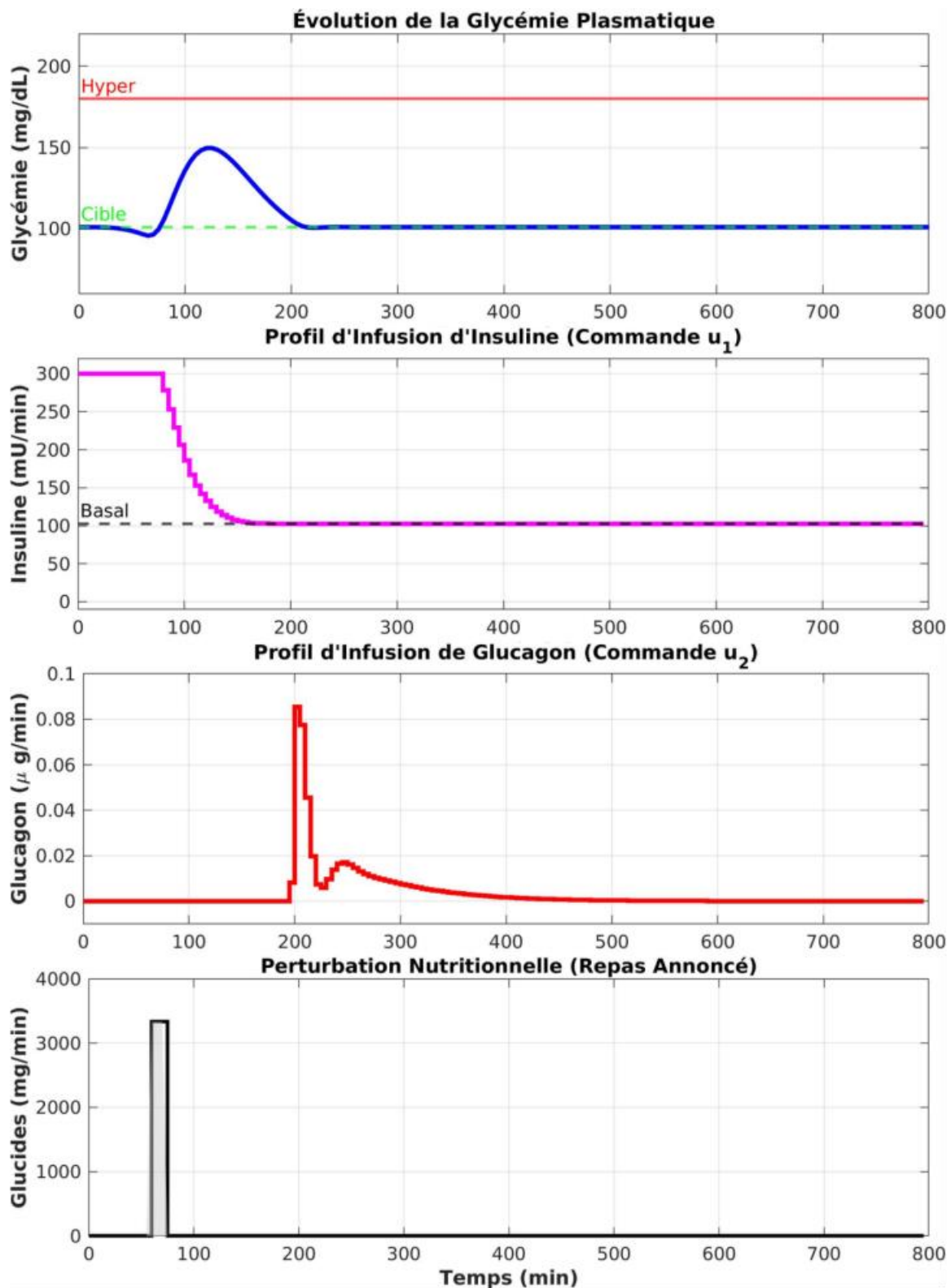


Figure 3.13 : Évolution temporelle des variables d'état et de commande du pancréas artificiel lors d'un scénario de repas annoncé.

Scénario 5 : Robustesse aux repas successifs (non annoncés) 40g, 85g, 130g.

Pour pousser la validation, un scénario à trois repas successifs d'amplitudes croissantes a été introduit (R_1 40 g à $t = 60$ min. R_2 85 g à $t = 300$ min et R_3 130 g à $t = 560$ min), simulant respectivement une collation légère, un repas moyen et un repas copieux (Figure 3.14).

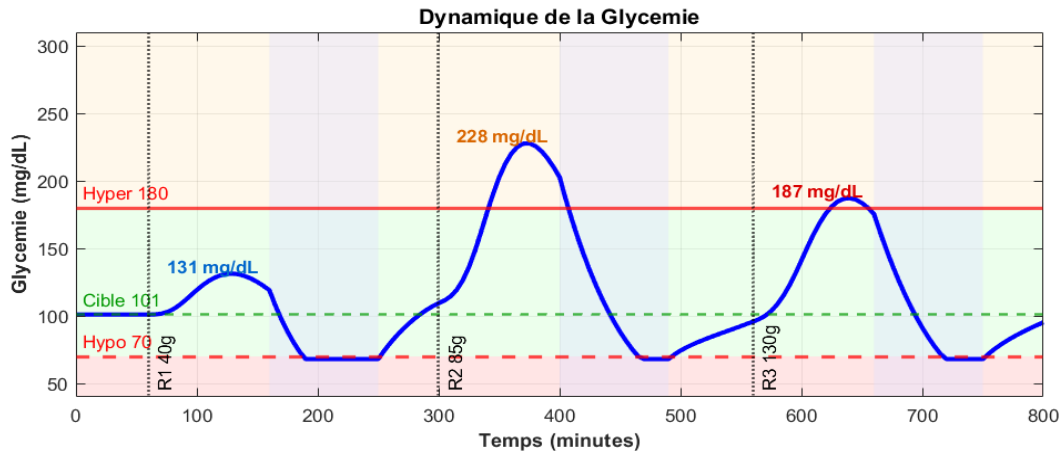


Figure 3.14 : Évolution de la glycémie plasmatique lors du scénario de robustesse à trois repas successifs.

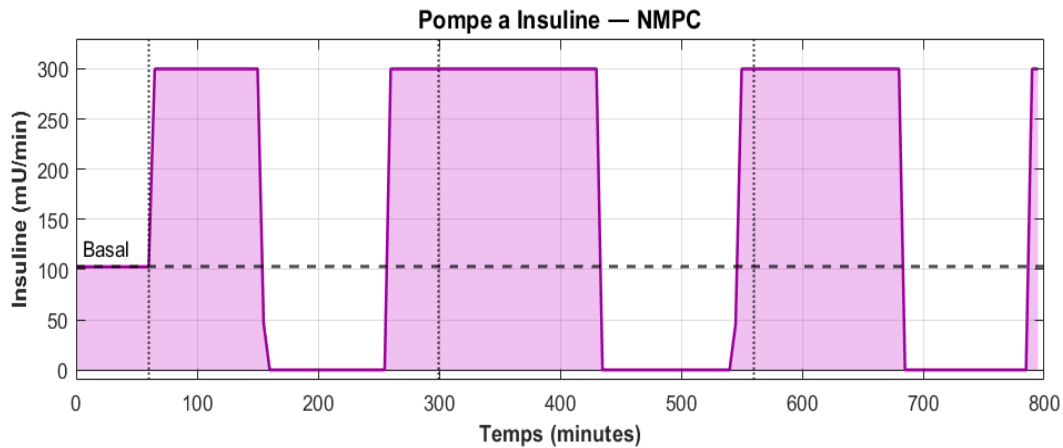


Figure 3.15 : Débit d'infusion de la pompe à insuline sous contrôle NMPC dual-hormone (Scénario des 3 repas).

Le contrôleur arrête complètement l'injection d'insuline en l'absence de perturbation glucidique, évitant ainsi tout risque d'hypoglycémie iatrogène (Figure 3.15).

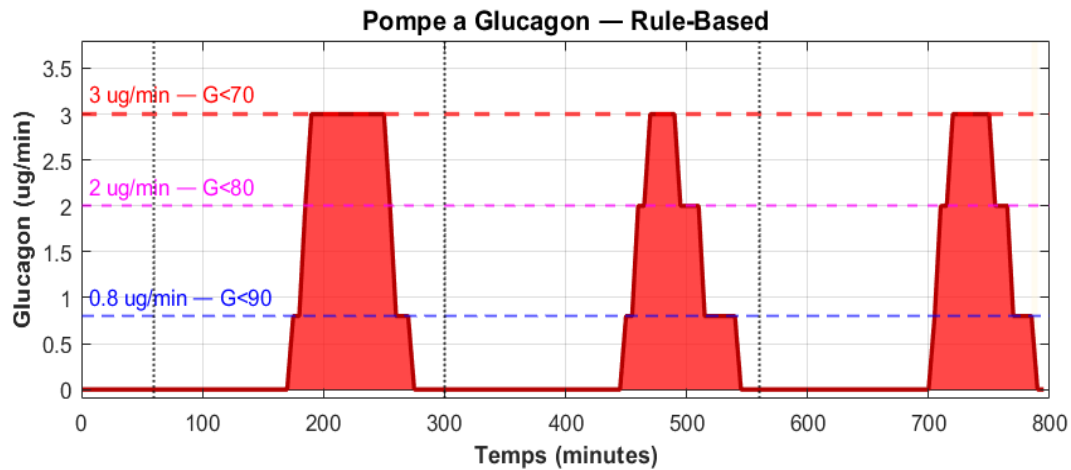


Figure 3.16 : Profil d'infusion de la pompe à glucagon basé sur une logique active Rule-Based (Scénario des 3 repas).

La pompe à glucagon s'active selon une logique Rule-Based à chaque fois que la glycémie descend en dessous des seuils définis (Figure 3.16). Trois pics distincts sont observés *atteignant* 3.0 $\mu\text{g/min}$ ($G < 70 \text{ mg/dL}$), confirmant la protection efficace contre l'hypo-glycémie après chaque repas.

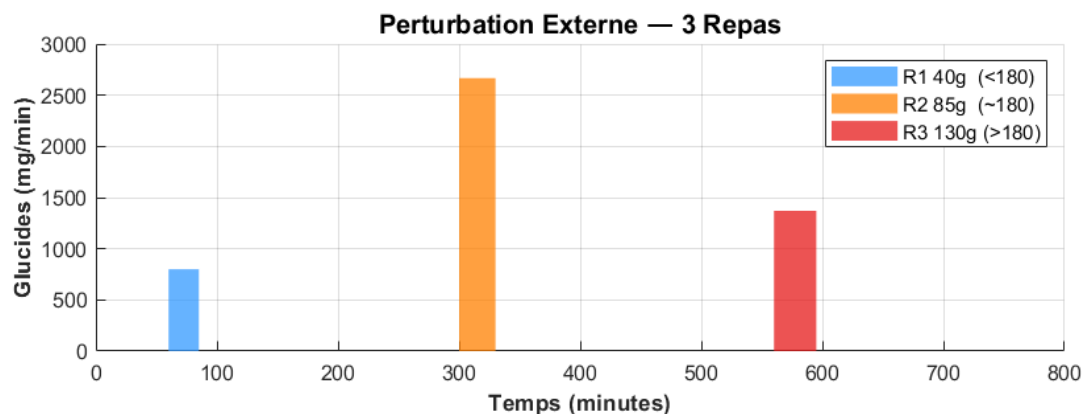


Figure 3.17 : Perturbation — 3 repas

La Figure 3.17 illustre la chronologie et la masse des charges de glucides exogènes injectées dans le modèle métabolique, servant d'entrées de perturbation pour valider l'immunité du système en boucle fermée.

Le contrôleur démontre une adaptabilité remarquable face à des perturbations croissantes. Les débits d'insuline s'ajustent proportionnellement à la charge glucidique (300 mU/min pour le repas de 130g), tandis que la pompe à glucagon intervient de manière ciblée à chaque baisse glycémique, illustrant une parfaite immunité du système aux chocs prandiaux.

Scénario 5 : Activité physique

En réponse à l'effort physique, le contrôleur NMPC applique deux mesures correctrices :

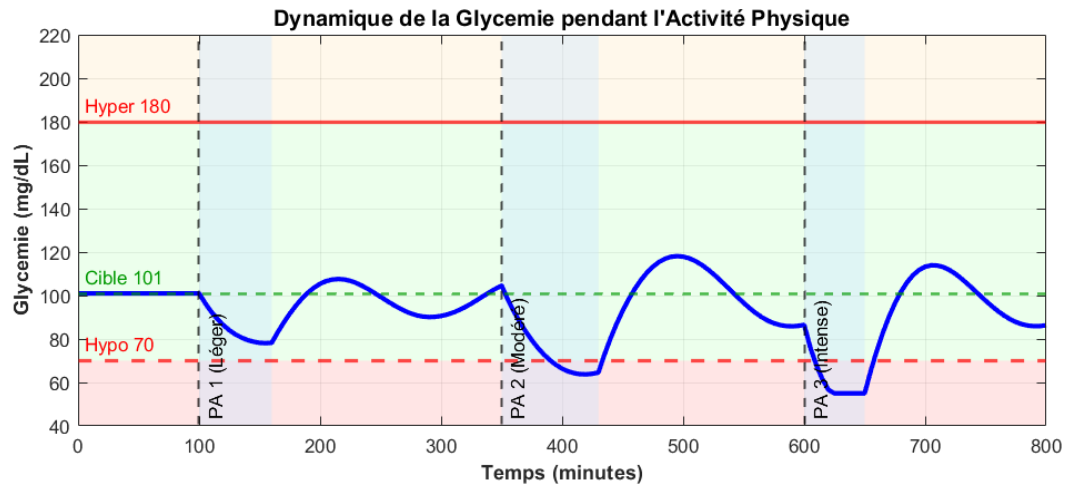


Figure 3.18 : Cinétique de la glycémie en réponse à 3 sessions d'activité physique d'intensités différentes.

La glycémie présente trois baisses distinctes induites par l'effort lors de chaque session d'activité physique (Figure 3.18). On observe que la chute glycémique est proportionnelle à l'intensité de l'effort fourni. Malgré ces dépassements du seuil hypoglycémique lors des activités modérées et intenses, le système ramène la glycémie vers la plage cible sans provoquer d'hyperglycémie post-effort.

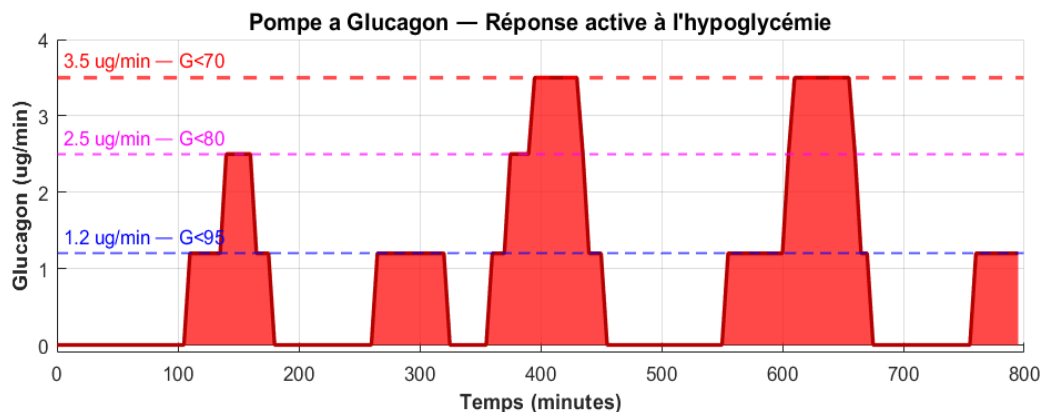


Figure 3.19 : Profil d'activation de la pompe à glucagon en réponse active Rule-Based durant le sport.

L'algorithme décisionnel active la pompe à glucagon par des impulsions proportionnelles à la sévérité de la baisse glycémique afin de sécuriser le patient et de stopper la progression vers l'hypoglycémie (Figure 3.19)

Le contrôleur NMPC interrompt totalement l'infusion d'insuline dès l'amorce de l'effort (Figure 3.20) afin de freiner la baisse du glucose avant de délivrer des doses correctrices post-exercice pour stabiliser la glycémie.

Ce graphique (Figure 3.21) représente l'évolution temporelle et la durée de l'effort physique imposé au système à travers les trois paliers d'intensité de l'activité simulée.

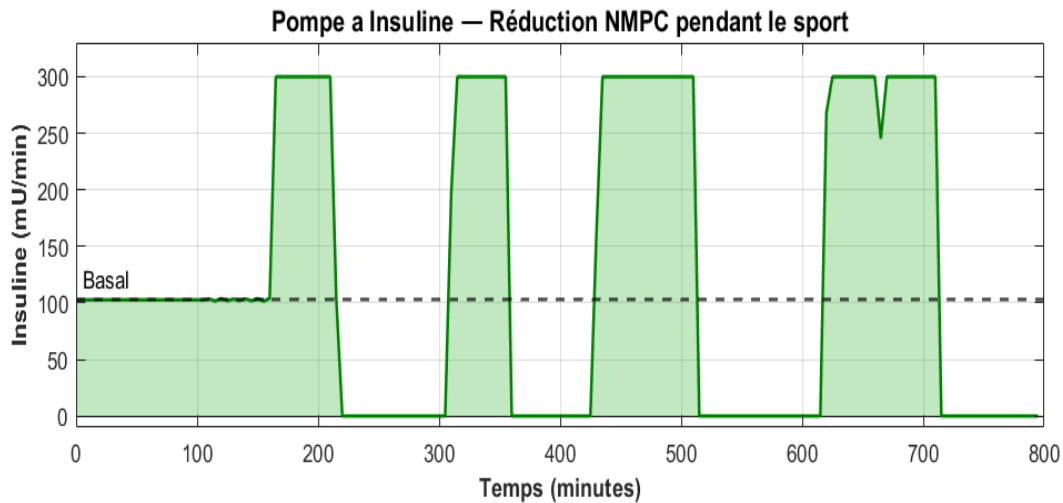


Figure 3.20 : Profil d'infusion de la pompe à insuline avec réduction drastique par le NMPC pendant l'effort.

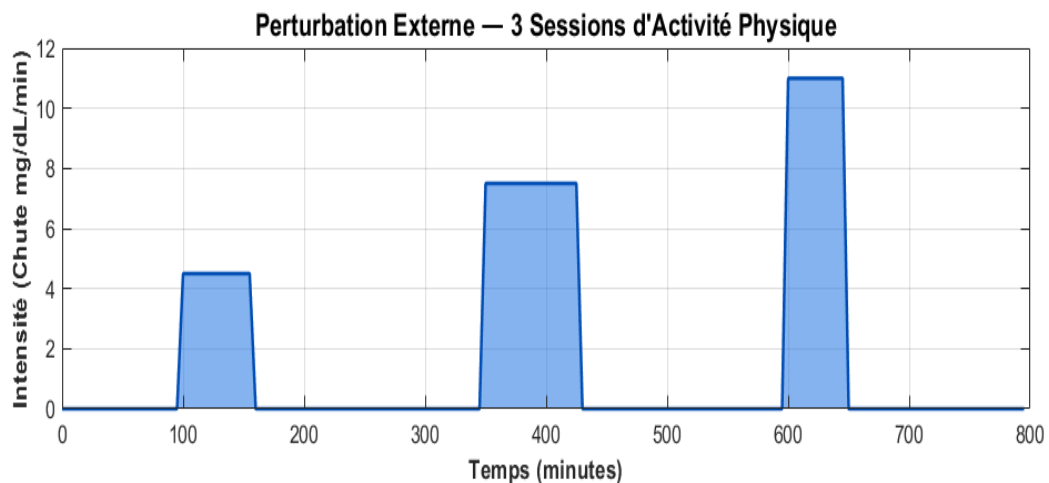


Figure 3.21 : Profils d'intensité d'effort et fenêtres temporelles des trois sessions d'activité physique

Coupage de l'insuline : Arrêt total de l'infusion d'insuline pour anticiper la chute glycémique induite par l'effort.

Activation du glucagon : Déclenchement de doses actives si le seuil de sécurité est approché.

3.5.4 Amélioration de la sécurité clinique

L'adjonction du glucagon comme second régulateur apporte une amélioration sub-stentielle de la sécurité du patient en comparaison du dispositif mono-hormonal. Cette progression se manifeste par trois attributs primordiaux :

1.Eradication de l'hypoglycémie post-prandiale : Dans le dispositif mono-hormonal, la suraccumulation d'insuline provoquait une hypoglycémie inévitable après chaque repas. Grâce au glucagon, le dispositif bi-hormonal maintient la glycémie au-dessus du seuil critique de 70mg/dL dans toutes les circonstances simulées.

2.Correction active des chutes glycémiques : Contrairement au système mono-hormone qui se limite à réduire l'insuline à zéro, le système dual-hormone intervient activement en injectant du glucagon dès que la glycémie tend à descendre sous la cible. Cette action bidirectionnelle garantit une réponse rapide et efficace.

3.Adaptation au profil du sujet : Malgré les masses corporelles diverses (BW 55, 75, 95 kg), le contrôleur module de façon autonome les quantités d'insuline et de glucagon selon les nécessités de l'homéostasie, assurant ainsi la protection personnalisée du patient.

En conclusion, un traitement à double hormone, par rapport à un traitement à hormone simple, constitue une avancée majeure vers un pancréas artificiel sur et digne de confiance,

3.6 Analyse comparative globale

Cette section présente une comparaison systématique entre le contrôleur NMPC mono-hormone et le contrôleur NMPC dual-hormone, selon quatre critères d'évaluation de performance en boucle fermée.

3.6.1 Mono-hormone vs dual-hormone

Tableau 3.2 : Synthèse comparative des performances des structures NMPC mono-hormone et dual-hormone.

Critère	Mono-hormone	Dual-hormone
Suivi de consigne	Lente	Rapide et précise
Hypoglycémie	Passivité	Action active
Effort de commande	Surcharge insuline	Répartition équilibrée
Robustesse	Limitée	Élevée

3.6.2 Discussion des résultats

- **Suivi de consigne** : Les deux systèmes assurent la convergence finale de la glycémie vers la cible stationnaire $G101mg/dL$. Cependant, le système dual-hormone présente une meilleure précision temporelle et un temps de réponse écourté grâce à l'action complémentaire et immédiate du glucagon.
- **Hypoglycémie** : C'est le critère de discrimination clinique le plus sélectif. Le système mono-hormone engendre systématiquement une chute glycémique post-prandiale sous le seuil de sécurité en raison de l'empilement d'insuline sous-cutanée active, alors que le système dual-hormone l'annule totalement grâce à l'apport ciblé de glucagon.
- **Effort de commande** : Le système mono-hormone concentre tout l'effort correcteur sur le seul actionneur d'insuline, provoquant des saturations prolongées et des surdosages locaux. Le système dual-hormone répartit efficacement l'effort entre les deux pompes, adoucissant le profil d'injection d'insuline.
- **Robustesse** : Le système à double hormone se montre nettement plus robuste face aux perturbations sévères de la vie courante (repas multiples rapprochés, sessions d'activité physique intense) et aux incertitudes liées aux variations anthropométriques de poids, grâce à sa structure d'action bidirectionnelle.

Les données de simulation indiquent de façon univoque que l'approche à deux hormones offre des résultats supérieurs en matière de sécurité clinique et de régulation fine de la glycémie. Toutefois, il convient de souligner que cette avancée engendre une élévation de la complexité algorithmique du système de gestion ainsi qu'une lourdeur technologique accrue au niveau de l'équipement embarqué par le patient.

3.7 Conclusion

Ce troisième chapitre a permis de formuler, de transcrire et de valider la loi de commande prédictive non linéaire pour la régulation de la glycémie chez le patient diabétique de type 1. L'évaluation comparative met en relief l'apport décisif d'une structure de commande dual-hormone. En gérant de manière coordonnée l'asymétrie de l'insuline et du glucagon, la NMPC bi-hormonale parvient à rejeter efficacement les perturbations prandiales et sportives tout en éliminant le risque majeur d'hypoglycémie, ouvrant la voie à des systèmes de pancréas artificiel hautement fiables et sécurisés.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Ce travail avait pour but de concevoir et confronter des tactiques de contrôle prédictif non linéaire pour l'asservissement automatique de la glycémie chez les malades atteints de diabète de type 1. Pour y arriver, on a suivi une progression allant de la modélisation mathématique du système physiologique jusqu'à l'élaboration et l'appréciation des régulateurs NMPC.

Initialement, le cadre biomédical du diabète de type 1 fut exposé, soulignant les faiblesses du pilotage manuel de la glycémie et l'impératif d'un dispositif d'asservissement automatique. Cela a justifié l'adoption des méthodes de contrôle sophistiquées, en particulier la NMPC.

Ensuite, un modèle mathématique du système glucose-insuline-glucagon a été développé en s'appuyant sur les travaux de Bergman et Hovorka, deux références incontournables dans ce domaine. Le modèle de Bergman a servi de base pour représenter les dynamiques fondamentales du système [42], tandis que le modèle de Hovorka a permis d'enrichir la représentation physiologique [43]. Ce modèle a été développé d'abord dans sa version mono-hormone, puis étendu au cas dual-hormone intégrant le glucagon. Ce modèle sert de fondement sur lequel repose toute la stratégie de régulation.

Enfin, les contrôleurs NMPC ont été conçus et testés par simulation sous MATLAB pour les deux architectures, à travers plusieurs scénarios représentatifs. Les résultats obtenus montrent clairement que les deux approches permettent de maintenir la glycémie dans une plage thérapeutique acceptable. Cependant, l'architecture dual-hormone s'est révélée nettement supérieure dans l'ensemble des scénarios testés, notamment en ce qui concerne la prévention des hypoglycémies, le suivi de la glycémie de référence et la robustesse face aux perturbations telles que les repas et l'activité physique. Cette supériorité s'explique par la capacité du glucagon à corriger rapidement les chutes de glycémie, offrant ainsi une sécurité accrue pour le patient.

Ce document démontre distinctement la contribution de la commande prédictive non linéaire dans la gestion du diabète de type 1, en offrant une régulation plus exacte et plus fiable vis-à-vis des méthodes usuelles.

Cependant, ce document révèle certaines contraintes. Les simulations ont été menées sur des schémas mathématiques simplifiés, sans intégrer la dispersion entre individus ni les imprécisions de mesure rencontrées en situations concrètes.

Pour la suite de ce travail, plusieurs pistes peuvent être explorées. La première consiste à intégrer un estimateur d'état afin de mieux gérer les erreurs de mesure. Il serait également

intéressant de tester les contrôleurs sur des modèles de patients plus réalistes. Enfin, l'implémentation en temps réel reste l'objectif final, dans la perspective d'un système de pancréas artificiel fonctionnel.

Bibliographies

- [1] INSERM. (s. d.). Diabète de type 1. Institut national de la santé et de la recherche médical.
- [2] American Diabetes Association. (2006). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 29, S43–S48.
- [3] MP, M., Omenn, G., & Pietropaolo, M. (2008). Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mt Sinai J Med*, 75, 314–327.
- [4] Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Campbell, W. R., & Fletcher, A. A. (1922). Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 12(3), 141–146.
- [5] Chabot, V.-A., & Blanc, M.-H. (2002). Diabète : mieux connaître, mieux comprendre, mieux gérer (2^e éd., pp. 78–82). Médecine & Hygiène.
- [6] Szablewski, L. (2011). Glucose homeostasis—mechanism and defects. Intech Open Access Publisher.
- [7] LAROUSSE. (n.d.). Glycémie.
- [8] FN, N. K. (2003). Contribution à l'établissement des valeurs de référence de paramètres biologiques chez le Burkinabè adulte : Évaluation de cinq constituants biochimiques au service de chimie biologie du Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo (C.H.N.Y.O) à Ouagadougou, 2002-2003.
- [9] Fédération Française des Diabétiques. (n.d.). Glycémie.
- [10] L. C. (2017). Glucose. Passeport Santé.
- [11] National Center for Biotechnology Information (NCBI). Glucose metabolism. In: StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2024.
- [12] PubMed, « Glucose Metabolism in Human Health », 2020.
- [13] Nakrani, M. N., Wineland, R. H., & Anjum, F. (2023). Physiology, Glucose Metabolism. In StatPearls Publishing.
- [14] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2026). Type 1 diabetes – Causes. National Institutes of Health.
- [15] Isaacs S. R., Foskett D. B., Maxwell A. J., Ward E. J., Faulkner C. L., Luo J. Y. X., Rawlinson W. D., Craig M. E., Kim K. W. (2021). Viruses and type 1 diabetes: From enteroviruses to the virome. *Microorganisms*, 9(7), 1519.
- [16] Verduci E., Mameli C., Amatruda M., Zuccotti G. V., Riva E. (2020). Early nutrition and risk of type 1 diabetes: The role of gut microbiota. *Frontiers in Nutrition*, 7, 612377.
- [17] MSD Manuals. (n.d.). Complications du diabète sucré. MSD Manual Professional.
- [18] Organisation mondiale de la santé. (2026). Diabète.

- [19] Asadi Sh., Nekoukar V. (2018). Adaptive fuzzy integral sliding mode control of blood glucose level in patients with type 1 diabetes: In silico studies. *Math. Biosci.*, 305, 122-132.
- [20] Rorsman, P., Eliasson, L., Renström, E., Gromada, J., Barg, S., & Göpel, S. (2000). The cell physiology of biphasic insulin secretion. *News in Physiological Sciences*, 15(2), 72–77.
- [21] International Diabetes Federation. (s. d.). Insuline.
- [22] Hall, J. E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14th ed.). Elsevier.
- [23] Collégiale des Enseignants de Nutrition. (2010). Enseignement du premier cycle : nutrition.
- [24] Monnier, L., Colette, C., & Owens, D. (2018). Variabilité glycémique et contrôle du diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*.
- [25] Buck, S., Krauss, C., Waldenmaier, D., Liebing, C., Jendrike, N., Högel, J., Pfeiffer, B. M., Haug, C., & Freckmann, G. (2022). Evaluation of meal carbohydrate counting errors in patients with type 1 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 130(7), 475–483.
- [26] Renard, É. (2019). Pancréas artificiel : où en est-on de l'insulinothérapie automatisée ? *Diabétologie Pratique*.
- [27] Kovatchev, B. P., Renard, E., & Cobelli, C. (2010). Challenges and recent progress in the development of a closed-loop artificial pancreas. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(6), 1451–1462.
- [28] Marzinke, M. A. (2020). Laboratory automation. In J. L. Little & G. Young (Eds.), *Contemporary Practice in Clinical Chemistry* (4th ed., pp. 275–290). Elsevier.
- [29] Intel. (2026). What Is Lab Automation ? Retrieved April 3, 2026.
- [30] Total laboratory automation in Japan : past, present and the future. (1998). *Clinica Chimica Acta*, 278(2), 217–227.
- [31] Kritikos, A., Croxatto, A., & Culbreath, K. (2022). Current state of laboratory automation in clinical microbiology laboratory. *Clinical Chemistry*, 68(1), 99–114.
- [32] Cengiz, E., Sherr, J. L., Weinzimer, S. A., & Tamborlane, W. V. (2011). New-generation diabetes management : glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Review of Medical Devices*, 8(4), 449–458.
- [33] El Youssef, J., Castle, J., & Ward, W. K. (2009). A review of closed-loop algorithms for glycemic control in the treatment of type 1 diabetes. *Algorithms*, 2(1), 518–532.
- [34] Elleri, D., Dunger, D. B., & Hovorka, R. (2011). Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes. *BMC Medicine*, 9, 120.
- [35] Albisser, A. M., Leibel, B. S., Ewart, T. G., Davidovac, Z., Botz, C. K., & Zingg, W. (1974). An artificial endocrine pancreas. *Diabetes*, 23(5), 389–396.
- [36] Steil, G. M. (2013). Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: The case for proportional-integral-derivative control. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(6), 1621–1631.

- [37] Bequette, B. W. (2013). Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: The case for model predictive control. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(6), 1632-1643.
- [38] Abu-Rmileh, A., & Garcia-Gabin, W. (2010). Feedforward–feedback multiple predictive controllers for glucose regulation in type 1 diabetes. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 99(1), 113–123.
- [39] Hajizadeh, I., Rashid, M., & Cinar, A. (2019). Plasma-insulin-cognizant adaptive model predictive control for artificial pancreas systems. *Journal of Process Control*, 77, 97-113.
- [40] Boiroux, D., & Jørgensen, J. B. (2018). A nonlinear model predictive control strategy for glucose control in people with type 1 diabetes. *IFAC-PapersOnLine*, 51(27), 192–197.
- [41] Palumbo, P., Ditlevsen, S., Bertuzzi, A., & De Gaetano, A. (2013). Mathematical modeling of the glucose–insulin system : A review. *Mathematical Biosciences*, 244(2), 69–81.
- [42] Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., & Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 236(6), E667–E677.
- [43] Hovorka, R. (2004). Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes.
- [44] Bergman, R. N. (2021). Origins and history of the minimal model of glucose regulation. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 583016.
- [45] Ibrahim, M. M. A., Largajolli, A., Karlsson, M. O., & Kjellsson, M. C. (2019). The integrated glucose insulin minimal model : An improved version. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 134, 7–19.
- [46] Mughal, I. S., Patanè, L., & Caponetto, R. (2024). A comprehensive review of models and nonlinear control strategies for blood glucose regulation in artificial pancreas. *Annual Reviews in Control*, 57, 100937.
- [47] De Gaetano, A., & Arino, O. (2000). Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of Mathematical Biology*, 40, 136–168.
- [48] Authors. (2019). Personalized artificial pancreas for glucose regulation in people with diabetes. *IFAC-PapersOnLine*, 52(30), 24–29.
- [49] Hovorka, R., Shojaae-Moradie, F., Carroll, P. V., et al. (2002). Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- [50] Doctissimo. (2022). Glycémie : définition et analyse des sucres dans le sang.
- [51] Steven J. Russell, S. J., Edward R. Damiano, E. R., El-Khatib, F. H., Zheng, H., Nathan, D. M., & Magyar, K. L. (2014). Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 371(4), 313–325.
- [52] Lars Grüne, L., & Jürgen Pannek, J. (2017). Nonlinear model predictive control : Theory and algorithms (2nd ed.). Springer.

- [53] Chiara Dalla Man, C., Richard A. Rizza, R. A., & Claudio Cobelli, C. (2007). Meal simulation model of the glucose–insulin system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(10), 1740–1749.
- [54] Lars Grüne, L., & Jürgen Pannek, J. (2017). *Nonlinear model predictive control : Theory and algorithms* (2nd ed.). Springer.
- [55] Mahour, S., Boulila, A., & Tadjine, M. (2021). "Robust adaptive control of a dual-hormone artificial pancreas". *Journal of Control and Decision*.
- [56] CHU Amiens-Picardie. (2021, janvier 21). Un « pancréas artificiel » pour les patients diabétiques de type 1. CHU Amiens-Picardie.
- [57] Elsan. (s.d.). Glycémie : définition. Elsan. Consulté le 12 mai 2026.
- [58] Support. (2025, mai 5). Exercising with Type 1 Diabetes: Managing Blood Sugar Levels when Using Automated Insulin Delivery (AID) Systems. Support – Type 1 Diabetes Education.
- [59] Vidal. (s.d.). Diabète de type 1 : prise en charge. Vidal. Consulté le 12 mai 2026.
- [60] D. Meradi, Z. A. Benselama, R. Hedjar, and N. E. H. Gabour, "Quaternion-based Nonlinear MPC for Quadrotor's Trajectory Tracking and Obstacles Avoidance," in *Proceedings of the 2022 2nd International Conference on Advanced Electrical Engineering (ICAEE)*, Constantine, Algeria, Oct. 2022, pp. 1–6, doi : 10.1109/ICAEE53772.2022.9962052.
- [61] Continuous glucose monitoring sensors: Past, present and future algorithmic challenges
Facchinetti, A. (2016). *Sensors*, 16(12), 2093.
- [62] Koutny, T., & Kollarik, M. (2022). Nonlinear model predictive control and system identification for a dual-hormone artificial pancreas. *arXiv preprint arXiv :2202.13938*.
- [63] Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Diabetes treatment. U.S. Department of Health & Human Services.
- [64] Pharmacomedicale.org. (s. d.). Insulines. *Pharmacologie Médicale*. Consulté le 12 mai 2026.
- [65] Mayne, D. Q., Rawlings, J. B., Rao, C. V., & Scokaert, P. O. M. (2000). Constrained model predictive control : Stability and optimality. *Automatica*, 36(6), 789–814.
- [66] Grüne, L., & Pannek, J. (2017). *Nonlinear model predictive control : Theory and algorithms* (2nd ed.). Springer.
- [67] Rawlings, J. B., Mayne, D. Q., & Diehl, M. (2017). *Model predictive control : Theory, computation, and design* (2nd ed.). Nob Hill Publishing.

- [68] W. Schwarting et al., "Nonlinear model predictive control for autonomous vehicles with safety guarantees," *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, vol. 22, no. 9, 2021.
- [69] J. Sleiman et al., "A unified mpc framework for whole-body dynamic locomotion and manipulation," *IEEE Robotics and Automation Letters*, vol. 6, no. 3, 2021.
- [70] M. Schwenzer et al., "Review on model predictive control applications for machine tools and industrial processes," *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, vol. 114, 2021.
- [71] Y. Han et al., "Nonlinear model predictive control for energy management of hybrid microgrids with renewable energy integration," *IEEE Transactions on Smart Grid*, vol. 14, no. 2, 2023.
- [72] I. Sala-Mira et al., "Advanced nonlinear model predictive control strategies for the artificial pancreas," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 231, 2023. (Note : La référence