(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
29 mars 2018 (29.03.2018)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2018/055283 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61B 5/145 (2006.01) *G06F 19/00* (2018.01)
A61M 5/172 (2006.01) *A61M 5/142* (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2017/052511

(22) Date de dépôt international :
19 septembre 2017 (19.09.2017)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1658881 21 septembre 2016 (21.09.2016) FR

(71) Déposant : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES [FR/FR] ; Bâtiment Le Ponant D, 25 Rue Leblanc, 75015 PARIS (FR).

(72) Inventeur : JALLON, Pierre ; 17 Chemin Ayguinards, 38700 CORENC (FR).

(74) Mandataire : CABINET BEAUMONT ; 1 Rue Champollion, 38000 GRENOBLE (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,

(54) **Title:** AUTOMATED SYSTEM FOR CONTROLLING THE BLOOD GLUCOSE LEVEL OF A PATIENT

(54) **Titre :** SYSTÈME AUTOMATISE DE RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE D'UN PATIENT

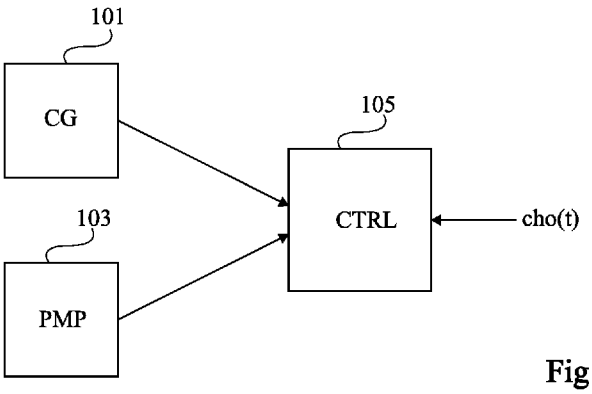


Fig 1

(57) **Abstract:** The invention concerns an automated system for controlling the blood glucose level of a patient, comprising: a blood glucose level sensor (101); an insulin injection device (103); and a treatment and control unit (105) capable of predicting the future development of the blood glucose level of the patient from a physiological model and controlling the insulin injection device (103) while taking this prediction into account, in which: the physiological model comprises a system of differential equations describing the development of a plurality of time-dependent state variables; and the treatment and control unit (105) is suitable for implementing a step of automatic calibration of the physiological model comprising a step of estimating initial values of the state variables by minimising a quantity representative of the error, during a previous observation period, between the blood glucose level estimated from the physiological model and the blood glucose level measured by the sensor (101).

(57) **Abrégé :** L'invention concerne un système automatisé de régulation de la glycémie d'un patient, comportant : un capteur de glycémie (101); un dispositif d'injection d'insuline (103); et une unité de traitement et de contrôle (105) adaptée à prédire l'évolution future de la glycémie du patient à partir d'un modèle physiologique et à commander le dispositif d'injection d'insuline (103) en tenant compte de cette prédiction, dans lequel : le modèle physiologique comporte un système d'équations différentielles décrivant l'évolution d'une pluralité de variables d'état en fonction du temps; et l'unité de traitement et de contrôle (105) est adaptée à mettre en oeuvre une étape de calibration automatique du modèle physiologique comprenant une étape d'estimation de valeurs initiales des variables d'état par minimisation d'une grandeur représentative de l'erreur, pendant une période d'observation passée, entre la glycémie estimée à partir du modèle physiologique et la glycémie mesurée par le capteur (101).

WO 2018/055283 A1

[Suite sur la page suivante]

SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2(h))*

SYSTEME AUTOMATISE DE REGULATION DE LA GLYCEMIE D'UN PATIENT

La présente demande de brevet revendique la priorité de la demande de brevet français FR16/58881 qui sera considérée comme faisant partie intégrante de la présente description.

Domaine

La présente demande concerne le domaine des systèmes automatisés de régulation de glycémie, aussi appelés pancréas artificiels.

Exposé de l'art antérieur

Un pancréas artificiel est un système permettant de réguler automatiquement les apports en insuline d'un patient diabétique à partir de son historique de glycémie, de son historique de prise de repas, et de son historique d'injection d'insuline.

On s'intéresse ici plus particulièrement aux systèmes de régulation de type MPC (de l'anglais "Model-based Predictive Control"), aussi appelés systèmes à commande prédictive, dans lesquels la régulation de la dose d'insuline administrée tient compte d'une prédiction de l'évolution future de la glycémie du patient, réalisée à partir d'un modèle physiologique décrivant l'assimilation de l'insuline par le corps du patient et son impact sur la glycémie du patient.

Il serait souhaitable de pouvoir améliorer les performances des pancréas artificiels à commande prédictive, et, plus particulièrement, de pouvoir améliorer la qualité de la prédiction de la glycémie future du patient, de façon à pouvoir contrôler avec une plus grande pertinence les apports en insuline et limiter les risques de placer le patient en situation d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

Il serait par ailleurs souhaitable de pouvoir limiter les risques pour le patient liés à une éventuelle défaillance du modèle physiologique utilisé pour prédire la glycémie future du patient.

Résumé

Ainsi, un mode de réalisation prévoit un système automatisé de régulation de la glycémie d'un patient, comportant :

un capteur de glycémie ;

un dispositif d'injection d'insuline ; et

une unité de traitement et de contrôle adaptée à prédire l'évolution future de la glycémie du patient à partir d'un modèle physiologique et à commander le dispositif d'injection d'insuline en tenant compte de cette prédiction,

dans lequel :

le modèle physiologique comporte un système d'équations différentielles décrivant l'évolution d'une pluralité de variables d'état en fonction du temps ; et

l'unité de traitement et de contrôle est adaptée à mettre en oeuvre une étape de calibration automatique du modèle physiologique comprenant une étape d'estimation de valeurs initiales des variables d'état par minimisation d'une grandeur représentative de l'erreur, pendant une période d'observation passée, entre la glycémie estimée à partir du modèle physiologique et la glycémie mesurée par le capteur.

Selon un mode de réalisation, la grandeur est représentative de l'aire entre une première courbe $\hat{g}$ représentative de l'évolution temporelle de la glycémie estimée à partir du modèle sur la période d'observation, et une deuxième

courbe g représentative de l'évolution temporelle de la glycémie mesurée par le capteur sur la période d'observation.

Selon un mode de réalisation, la grandeur est définie comme suit :

$$m = \frac{1}{\Delta T} \sum_{t=t_0}^{t_0+\Delta T} |g(t) - \hat{g}(t)|^2$$

où t est une variable temps discrétisée, t_0 est l'instant de début de la phase d'observation, et $t_0+\Delta T$ est l'instant de fin de la phase d'observation.

Selon un mode de réalisation, le procédé de calibration comprend en outre une étape d'estimation de paramètres du système d'équations différentielles par minimisation de ladite grandeur.

Selon un mode de réalisation, le procédé de calibration comprend une pluralité d'itérations successives des étapes a) et b) suivantes :

a) estimer les paramètres du système d'équations différentielles par minimisation de ladite grandeur en fixant les valeurs initiales des variables d'état ; et

b) estimer les valeurs initiales des variables d'état par minimisation de ladite grandeur en fixant les paramètres du système d'équation différentielles.

Selon un mode de réalisation, à la première itération de l'étape a), les valeurs initiales des variables d'état sont déterminées analytiquement en faisant l'hypothèse que toutes les dérivées du système d'équations différentielles sont nulles.

Selon un mode de réalisation, pour simuler l'évolution de la glycémie du patient à partir du modèle physiologique, l'unité de traitement et de contrôle tient compte de l'historique d'insuline injectée au patient par le dispositif d'injection et de l'historique de glucose ingéré par le patient.

Selon un mode de réalisation, le modèle physiologique est le modèle de Hovorka.

Un autre mode de réalisation prévoit un procédé de régulation automatisée de la glycémie d'un patient, comportant :

une étape de calcul, au moyen d'une unité de traitement et de contrôle, d'une prédiction de l'évolution future de la glycémie du patient à partir d'un modèle physiologique comportant un système d'équations différentielles décrivant l'évolution d'une pluralité de variables d'état en fonction du temps ;

une étape de commande d'un dispositif d'injection d'insuline en tenant compte de cette prédiction ; et

une étape de calibration automatique du modèle physiologique comprenant une étape d'estimation de valeurs initiales des variables d'état par minimisation d'une grandeur représentative de l'erreur, pendant une période d'observation passée, entre la glycémie estimée à partir du modèle physiologique et la glycémie mesurée sur le patient par un capteur de glycémie.

Selon un mode de réalisation, le procédé comporte en outre une étape d'estimation de paramètres du système d'équations différentielles par minimisation de ladite grandeur.

Selon un mode de réalisation, l'étape de calibration comprend une pluralité d'itérations successives des étapes a) et b) suivantes :

a) estimer les paramètres du système d'équations différentielles par minimisation de ladite grandeur en fixant les valeurs initiales des variables d'état ; et

b) estimer les valeurs initiales des variables d'état par minimisation de ladite grandeur en fixant les paramètres du système d'équations différentielles.

Un autre mode de réalisation prévoit un système automatisé de régulation de la glycémie d'un patient, comportant :

un capteur de glycémie ;

un dispositif d'injection d'insuline ; et

une unité de traitement et de contrôle adaptée à prédire l'évolution future de la glycémie du patient à partir d'un modèle physiologique et à commander le dispositif d'injection d'insuline en tenant compte de cette prédiction,

dans lequel l'unité de traitement et de contrôle est adaptée à :

a) mettre en oeuvre une étape de calibration automatique du modèle physiologique en tenant compte d'un historique de glycémie mesurée par le capteur au cours d'une période d'observation passée ;

b) à l'issue de l'étape de calibration, déterminer si le modèle est satisfaisant ou non à partir d'au moins un indicateur numérique représentatif de l'erreur entre la glycémie estimée à partir du modèle et la glycémie réelle mesurée par le capteur ; et

c) si la qualité du modèle n'est pas satisfaisante, commander le dispositif d'injection d'insuline sans tenir compte de la prédiction réalisée à partir du modèle.

Selon un mode de réalisation, l'indicateur numérique comprend un indicateur m représentatif de l'aire entre une première courbe $\hat{g}$ représentative de l'évolution temporelle de la glycémie estimée à partir du modèle sur la période d'observation, et une deuxième courbe g représentative de l'évolution temporelle de la glycémie mesurée par le capteur sur la période d'observation.

Selon un mode de réalisation, l'indicateur m est défini comme suit :

$$m = \frac{1}{\Delta T} \sum_{t=t_0}^{t_0+\Delta T} |g(t) - \hat{g}(t)|^2$$

où t est une variable temps discrétisée, t_0 est l'instant de début de la phase d'observation, et $t_0+\Delta T$ est l'instant de fin de la phase d'observation.

Selon un mode de réalisation, l'indicateur numérique comprend un indicateur m_1 représentatif de la différence entre la glycémie estimée à partir du modèle et la glycémie mesurée par le capteur à un instant donné.

Selon un mode de réalisation, l'indicateur numérique comprend un indicateur m_2 représentatif de la différence entre la dérivée de la glycémie estimée à partir du modèle et la dérivée de la glycémie mesurée par le capteur à un instant donné.

Selon un mode de réalisation, à l'étape c), la commande du dispositif d'injection d'insuline est une commande prédictive basée sur un modèle physiologique simplifié.

Selon un mode de réalisation, à l'étape c), le dispositif d'injection d'insuline est commandé pour délivrer des doses d'insuline préprogrammées correspondant à un débit basal de référence prescrit au patient.

Selon un mode de réalisation, le modèle physiologique comporte un système d'équations différentielles décrivant l'évolution d'une pluralité de variables d'état en fonction du temps, et l'étape a) de calibration automatique du modèle comprend une étape d'estimation de paramètres du système d'équations différentielles par minimisation d'une grandeur représentative de l'erreur, pendant une période d'observation passée, entre la glycémie estimée à partir du modèle physiologique et la glycémie mesurée par le capteur.

Selon un mode de réalisation, l'étape a) de calibration automatique du modèle comprend en outre une étape de détermination de valeurs initiales des variables d'état.

Un autre mode de réalisation prévoit un procédé de régulation automatisée de la glycémie d'un patient, comportant :

une étape de calcul, au moyen d'une unité de traitement et de contrôle, d'une prédiction de l'évolution future de la glycémie du patient à partir d'un modèle physiologique ; et

une étape de commande d'un dispositif d'injection d'insuline en tenant compte de cette prédiction, ce procédé comportant en outre :

a) une étape de calibration automatique du modèle physiologique en tenant compte d'un historique de glycémie mesurée par un capteur de glycémie au cours d'une période d'observation passée ;

b) à l'issue de l'étape de calibration, une étape de détermination de la qualité du modèle physiologique à partir d'au moins un indicateur numérique représentatif de l'erreur entre la

glycémie estimée à partir du modèle et la glycémie réelle mesurée par le capteur ; et

c) si la qualité du modèle est jugée insatisfaisante, une étape de commande du dispositif d'injection d'insuline sans tenir compte de la prédiction réalisée à partir du modèle.

Brève description des dessins

Ces caractéristiques et avantages, ainsi que d'autres, seront exposés en détail dans la description suivante de modes de réalisation particuliers faite à titre non limitatif en relation avec les figures jointes parmi lesquelles :

la figure 1 représente de façon schématique, sous forme de blocs, un exemple d'un mode de réalisation d'un système automatisé de régulation de la glycémie d'un patient ;

la figure 2 est une représentation simplifiée d'un modèle physiologique utilisé dans le système de la figure 1 pour prédire l'évolution future de la glycémie du patient ;

la figure 3 est un diagramme représentant plus en détail un exemple de réalisation du modèle physiologique de la figure 2 ;

la figure 4 est un diagramme illustrant un exemple d'un procédé automatisé de régulation de glycémie mis en oeuvre par le système de la figure 1 ;

la figure 5 est un diagramme illustrant un exemple d'un mode de réalisation d'un procédé automatisé de calibration mis en oeuvre par le système de la figure 1 ; et

la figure 6 est un diagramme illustrant un exemple d'un mode de réalisation d'un procédé automatisé de régulation de glycémie mis en oeuvre par le système de la figure 1.

Description détaillée

De mêmes éléments ont été désignés par de mêmes références aux différentes figures. Par souci de clarté, seuls les éléments qui sont utiles à la compréhension des modes de réalisation décrits ont été représentés et sont détaillés. En particulier, le dispositif de mesure de glycémie et le dispositif d'injection d'insuline du système de régulation décrit n'ont pas été détaillés, les modes de réalisation décrit étant compatibles

avec tous ou la plupart des dispositifs de mesure de glycémie et d'injection d'insuline connus. De plus, la réalisation matérielle de l'unité de traitement et de contrôle du système de régulation décrit n'a pas été détaillée, la réalisation d'une telle unité de traitement et de contrôle étant à la portée de l'homme du métier à partir des indications fonctionnelles décrites.

La figure 1 représente de façon schématique, sous forme de blocs, un exemple d'un mode de réalisation d'un système automatisé de régulation de la glycémie d'un patient.

Le système de la figure 1 comprend un capteur 101 (CG) adapté à mesurer la glycémie du patient. En fonctionnement normal, le capteur 101 peut être positionné à demeure sur ou dans le corps du patient, par exemple à hauteur de son abdomen. Le capteur 101 est par exemple un capteur de type CGM (de l'anglais "Continuous Glucose Monitoring" - surveillance continue de glycémie), c'est-à-dire un capteur adapté à mesurer en continu (par exemple au moins une fois par minute) la glycémie du patient. Le capteur 101 est par exemple un capteur de glycémie en sous cutané.

Le système de la figure 1 comprend en outre un dispositif d'injection d'insuline 103 (PMP), par exemple un dispositif d'injection en sous cutané. Le dispositif 103 est par exemple un dispositif d'injection automatique de type pompe à insuline, comportant un réservoir d'insuline relié à une aiguille d'injection implantée sous la peau du patient, la pompe pouvant être commandée électriquement pour injecter automatiquement des doses d'insuline déterminées à des instants déterminés. En fonctionnement normal, le dispositif d'injection 103 peut être positionné à demeure dans ou sur le corps du patient, par exemple au niveau de son abdomen.

Le système de la figure 1 comprend en outre une unité de traitement et de contrôle 105 (CTRL) reliée d'une part au capteur de glycémie 101, par exemple par liaison filaire ou par liaison radio (sans fil), et d'autre part au dispositif d'injection 103, par exemple par liaison filaire ou radio. En fonctionnement, l'unité de traitement et de contrôle 105 est

adaptée à recevoir les données de glycémie du patient mesurées par le capteur 101, et à commander électriquement le dispositif 103 pour injecter au patient des doses d'insuline déterminées à des instants déterminés. Dans cet exemple, l'unité de traitement et de contrôle 105 est en outre adaptée à recevoir, par l'intermédiaire d'une interface utilisateur non détaillée, des données cho(t) représentatives de l'évolution, en fonction du temps, de la quantité de glucose ingérée par le patient.

L'unité de traitement et de contrôle 105 est adaptée à déterminer les doses d'insuline à injecter au patient en tenant compte notamment de l'historique de glycémie mesurée par le capteur 101, de l'historique d'insuline injectée par le dispositif 103, et de l'historique d'ingestion de glucose par le patient. Pour cela, l'unité de traitement et de contrôle 105 comprend un circuit de calcul numérique (non détaillé), comprenant par exemple un microprocesseur. L'unité de traitement et de contrôle 105 est par exemple un dispositif mobile porté par le patient tout au long de la journée et/ou de la nuit, par exemple un dispositif de type smartphone configuré pour mettre en oeuvre un procédé de régulation du type décrit ci-après.

Dans le mode de réalisation de la figure 1, l'unité de traitement et de contrôle 105 est adaptée à déterminer la quantité d'insuline à administrer au patient en tenant compte d'une prédiction de l'évolution future de sa glycémie en fonction du temps. Plus particulièrement, l'unité de traitement et de contrôle 105 est adaptée, à partir de l'historique d'insuline injectée et de l'historique de glucose ingéré, et en se basant sur un modèle physiologique décrivant l'assimilation de l'insuline par le corps du patient et son impact sur la glycémie, à déterminer une courbe représentative de l'évolution attendue de la glycémie du patient en fonction du temps, sur une période à venir, par exemple une période de 1 à 10 heures. En tenant compte de cette courbe, l'unité de traitement et de contrôle 105 détermine les doses d'insuline à injecter au patient pendant la période à venir, pour que la glycémie réelle (par opposition à la glycémie estimée à partir du

modèle physiologique) du patient reste dans des limites acceptables, et en particulier pour limiter les risques d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie. Dans ce mode de fonctionnement, comme cela sera expliqué plus en détail ci-après, les données de glycémie réelle mesurées par le capteur 101 sont utilisées principalement à des fins de calibration du modèle physiologique.

La figure 2 est une représentation simplifiée d'un modèle physiologique MPC utilisé dans le système de la figure 1 pour prédire l'évolution future de la glycémie du patient. Sur la figure 2, le modèle est représenté sous la forme d'un bloc de traitement comportant :

une entrée e1 sur laquelle est appliquée un signal i(t) représentatif de l'évolution, en fonction du temps t, de la quantité d'insuline injectée au patient ;

une entrée e2 sur laquelle est appliquée un signal cho(t) représentatif de l'évolution, en fonction du temps t, de la quantité de glucose ingérée par le patient ; et

une sortie s fournissant un signal G(t) représentatif de l'évolution, en fonction du temps t, de la glycémie du patient.

Le modèle physiologique MPC est un modèle compartimental comportant, outre les variables d'entrée i(t) et cho(t) et la variable de sortie G(t), une pluralité de variables d'états correspondant à des variables physiologiques du patient, évoluant en fonction du temps. L'évolution temporelle des variables d'état est régie par un système d'équations différentielles comportant une pluralité de paramètres représentés sur la figure 2 par un vecteur [PARAM] appliqué sur une entrée p1 du bloc MPC. La réponse du modèle physiologique est en outre conditionnée par les états initiaux ou valeurs initiales affectés aux variables d'état, représentés sur la figure 2 par un vecteur [INIT] appliqué sur une entrée p2 du bloc MPC.

La figure 3 est un diagramme représentant plus en détail un exemple (non limitatif) du modèle physiologique MPC utilisé dans le système de la figure 1 pour prédire l'évolution future de la glycémie du patient. Cet exemple de modèle, connu sous le nom

de modèle de Hovorka, est décrit plus en détail dans l'article intitulé "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes" de Roman Hovorka et al. (Physiol Meas. 2004;25:905-920), et dans l'article intitulé "Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT", de Roman Hovorka et al. (Am J Physiol Endocrinol Metab 282: E992–E1007, 2002).

Le modèle physiologique de la figure 3 comprend un premier sous-modèle bi-compartimental 301 décrivant l'effet d'une prise alimentaire de glucose sur le taux d'apparition du glucose dans le plasma sanguin. Le sous-modèle 301 prend pour entrée la quantité de glucose ingérée cho(t), par exemple en mmol/min, et fourni à sa sortie un taux U_G d'absorption du glucose dans le plasma sanguin, par exemple en mmol/min. Le sous-modèle 301 comprend deux variables d'état D_1 et D_2 correspondant respectivement à des masses de glucose, par exemple en mmol, dans des premier et deuxième compartiments.

Le modèle de la figure 3 comprend en outre un deuxième sous-modèle bi-compartimental 303 décrivant l'absorption, dans le plasma sanguin, de l'insuline administrée au patient. Le sous-modèle 303 prend pour entrée la quantité d'insuline i(t) injectée au patient, par exemple en mU/min, et fourni à sa sortie un taux U_I d'absorption de l'insuline dans le plasma sanguin, par exemple en mU/min. Le sous-modèle 303 comprend deux variables d'état S_1 et S_2 correspondant respectivement à des masses d'insuline, par exemple en mmol, dans des premier et deuxième compartiments.

Le modèle de la figure 3 comprend de plus un troisième sous-modèle 305 décrivant la régulation du glucose par le corps du patient. Le sous-modèle 305 prend pour entrées les taux d'absorption U_G du glucose et U_I de l'insuline, et fourni à sa sortie la glycémie G(t), c'est-à-dire la concentration en glucose dans le plasma sanguin, par exemple en mmol/l. Le sous-modèle 305 comprend six variables d'état Q_1, Q_2, x_3, x_1, x_2, I. Les variables Q1 et Q2 correspondent respectivement à des masses de glucose, par exemple en mmol, dans des premier et deuxième compartiments.

Les variables x_1, x_2, x_3 sont des variables sans unité représentant chacune des actions de l'insuline sur la cinétique du glucose. La variable I correspond à l'insulinémie, c'est-à-dire la concentration en insuline dans le plasma sanguin, par exemple en mU/l.

Le modèle de Hovorka est régi par le système d'équations suivant :

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

$$\frac{dQ_1}{dt} = -\left[\frac{F_{01}^c}{V_G \cdot G(t)} + x_1(t)\right] \cdot Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - F_R + EGP_0 \cdot [1 - x_3(t)] + U_G(t)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = x_1(t) \cdot Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] \cdot Q_2(t)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_{b1} \cdot x_1(t) + k_{a1} \cdot I(t)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_{b2} \cdot x_2(t) + k_{a2} \cdot I(t)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{b3} \cdot x_3(t) + k_{a3} \cdot I(t)$$

$$\frac{dS_1}{dt} = i(t) - k_a \cdot S_1(t)$$

$$\frac{dS_2}{dt} = k_a \cdot S_1(t) - k_a \cdot S_2(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{k_a \cdot S_2(t)}{V_I} - k_e \cdot I(t)$$

$$\frac{dD_1}{dt} = cho(t) - \frac{D_1(t)}{t_{max}}$$

$$\frac{dD_2}{dt} = \frac{D_1(t)}{t_{max}} - \frac{D_2(t)}{t_{max}}$$

$$U_G = \frac{D_2(t)}{t_{max}}$$

Avec :

$$F_{01}^c = \frac{F_{01} \cdot G(t)}{0.85 \cdot (G(t) + 1.0)}$$

$$F_R = \begin{cases} R(G-9)\cdot V_G & si\ G > 9 \\ 0 & sinon \end{cases}$$

Dans ce système d'équations, les grandeurs V_G, F_{01}, k_{12}, F_R, EGP_0, k_{b1}, k_{a1}, k_{b2}, k_{a2}, k_{b3}, k_{a3}, k_a, V_I, k_e et t_{max} sont des paramètres. V_G correspond au volume de distribution du glucose, par exemple en litre, F_{01} correspond à un taux de transfert du glucose non insulino-dépendant, par exemple en mmol/min, k_{12} correspond à une constante de taux de transfert entre les deux compartiments du sous modèle 305, par exemple en min^{-1}, k_{a1}, k_{a2}, k_{a3} correspondent à des constantes de taux de désactivation de l'insuline, par exemple en min^{-1}, F_R correspond à une excrétion urinaire du glucose, par exemple en mmol/min, EGP_0 correspond à une production endogène du glucose, par exemple en min^{-1}, k_{b1}, k_{b2} et k_{b3} correspondent à des constantes de taux d'activation de l'insuline, par exemple en min^{-1}, k_a correspond à une constante de taux d'absorption de l'insuline injectée en sous-cutané, par exemple en min^{-1}, V_I correspond au volume de distribution de l'insuline, par exemple en litre, k_e correspond à un taux d'élimination de l'insuline du plasma, par exemple en min^{-1}, et t_{max} correspond à un temps passé jusqu'au pic d'absorption du glucose ingéré par le patient, par exemple en min. Ces quinze paramètres correspondent au vecteur [PARAM] de la représentation de la figure 2. Le vecteur [INIT] comprend quant à lui dix valeurs correspondant aux valeurs initiales (à un instant t_0 de début d'une phase de simulation du comportement du patient à partir du modèle) affectées aux dix variables d'état D_1, D_2, S_1, S_2, Q_1, Q_2, x_1, x_2, x_1 et I du modèle.

Parmi les paramètres du vecteur [PARAM], certains peuvent être considérés comme constants pour un patient donné. Il s'agit par exemple des paramètres k_{12}, k_{a1}, k_{a2}, k_{a3}, k_a, k_e, V_I, V_G et t_{max}. D'autres paramètres, appelés ci-après paramètres temps-dépendants, sont en revanche susceptibles d'évoluer dans le temps, par exemples les paramètres k_{b1}, k_{b2}, k_{b3}, EGP_0, F_{01} et F_R. Du fait de cette variabilité de certains paramètres du système, il est en pratique nécessaire de ré-étalonner ou re-

calibrer régulièrement le modèle en cours d'utilisation, par exemple toutes les 1 à 20 minutes, pour s'assurer que les prédictions du modèle restent pertinentes. Cette mise à jour du modèle, aussi appelée personnalisation du modèle, doit pouvoir être réalisée de façon automatique par le système de la figure 1, c'est-à-dire sans qu'il soit nécessaire de mesurer physiquement les paramètres temps-dépendants du système sur le patient puis de les transmettre à l'unité de traitement et de contrôle 105.

La figure 4 est un diagramme illustrant un exemple d'un procédé automatisé de régulation de glycémie mis en oeuvre par le système de la figure 1.

Ce procédé comprend une étape 401 de re-calibration ou mise à jour du modèle, pouvant par exemple être répétées à intervalles réguliers, par exemple toutes les 1 à 20 minutes. Lors de cette étape, l'unité de traitement et de contrôle 105 met en oeuvre un procédé de ré-estimation des paramètres temps-dépendants du modèle en tenant compte des données d'insuline effectivement injectée par le dispositif 103 et des données de glycémie réelle mesurée par le capteur 101 pendant une période d'observation passée, par exemple une période de 1 à 10 heures précédent l'étape de calibration. Plus particulièrement, lors de l'étape de calibration, l'unité de traitement et de contrôle 105 simule le comportement du patient sur la période d'observation passée à partir du modèle physiologique (en tenant compte des éventuelles ingestions de glucose et injections d'insuline pendant cette période), et compare la courbe de glycémie estimée par le modèle à la courbe de glycémie réelle mesurée par le capteur pendant cette même période. L'unité de traitement et de contrôle 105 recherche alors, pour les paramètres temps-dépendants du modèle, un jeu de valeurs conduisant à minimiser une grandeur représentative de l'erreur entre la courbe de glycémie estimée par le modèle et la courbe de glycémie réelle pendant la période d'observation. A titre d'exemple, l'unité de traitement et de contrôle recherche un jeu de paramètres conduisant à minimiser un indicateur m représentatif de l'aire entre la courbe de glycémie

estimée par le modèle et la courbe de glycémie réelle pendant la période d'observation, par exemple défini comme suit :

$$m = \frac{1}{\Delta T} \sum_{t=t_0}^{t_0+\Delta T} |g(t) - \hat{g}(t)|^2$$

où t est la variable temps discrétisée, t_0 correspond à l'instant de début de la phase d'observation passé, $t_0+\Delta T$ correspond à l'instant de fin de la phase d'observation passée (correspondant par exemple à l'instant de début de l'étape de calibration du modèle), g est la courbe d'évolution temporelle de la glycémie réelle mesurée par le capteur 101 pendant la période [t0, $t_0+\Delta T$], et $\hat{g}$ est la courbe de glycémie estimée à partir du modèle pendant la période [t_0, $t_0+\Delta T$]. L'algorithme de recherche de paramètres optimaux utilisé lors de cette étape n'est pas détaillé dans la présente demande, les modes de réalisation décrits étant compatibles avec les algorithmes usuels utilisés dans des domaines variés pour résoudre des problèmes d'optimisation de paramètres par minimisation d'une fonction de coût.

Le procédé de la figure 4 comprend en outre, après l'étape 401, une étape 403 de prédiction, par l'unité de traitement et de contrôle 105, de l'évolution temporelle de la glycémie du patient sur une période à venir, à partir du modèle physiologique mis à jour à l'étape 401 et en tenant compte de l'historique d'insuline injectée au patient et de l'historique de glucose ingéré par le patient.

Le procédé de la figure 4 comprend de plus, après l'étape 403, une étape 405 de détermination, par l'unité de traitement et de contrôle 105, en tenant compte de la courbe de glycémie future prédite à l'étape 403, des doses d'insuline à injecter au patient pendant une période à venir. A l'issue de cette étape, l'unité de traitement et de contrôle 105 peut programmer le dispositif d'injection 103 pour administrer les doses déterminées pendant la période à venir.

Les étapes 403 de prédiction de la glycémie et 405 et détermination des doses futures d'insuline à administrer peuvent par exemple être réitérées à chaque mise à jour du modèle physiologique (c'est-à-dire après chaque itération de l'étape 401), à chaque nouvelle ingestion de glucose signalée par le patient, et/ou à chaque nouvelle administration d'une dose d'insuline par le dispositif d'injection 103.

Un problème qui se pose dans le fonctionnement décrit ci-dessus est que, lors de la mise à jour du modèle physiologique à l'étape 401, l'unité de traitement et de contrôle 105 doit définir un vecteur [INIT] d'états initiaux (états à t_0) des variables d'état du modèle, pour pouvoir simuler le comportement du patient à partir du modèle. Ces états initiaux sont nécessaires non seulement pour pouvoir prédire l'évolution future de la glycémie du patient (étape 403), mais aussi pendant l'étape de mise à jour du modèle elle-même (étape 401), pour pouvoir simuler l'évolution de la glycémie du patient pendant la période d'observation passée, de façon à pouvoir comparer la glycémie simulée à la glycémie mesurée.

Pour définir les états initiaux des variables d'état du modèle, une première possibilité consiste à faire l'hypothèse que, dans la période précédant la période d'observation [t0, $t_0+\Delta T$] sur laquelle est basée la calibration du modèle, le patient se trouvait dans un état stationnaire, avec un débit d'insuline injectée constant, et une prise alimentaire de glucose nulle. Sous cette hypothèse, toutes les dérivées du système d'équations différentielles peuvent être considérées comme nulles à l'instant initial t_0. Les valeurs à t_0 des variables d'état du système peuvent alors être calculées analytiquement. Un inconvénient de cette solution est que la sortie du modèle (la glycémie estimée) n'est pas contrainte. En particulier, la glycémie estimée à l'instant t_0 peut être différente de la glycémie réelle mesurée à l'instant t_0. Dans ce cas, l'algorithme mis en oeuvre à l'étape 401 de recherche des paramètres temps-dépendants du modèle par

minimisation de l'erreur entre la glycémie simulée et la glycémie mesurée peut avoir du mal à converger.

Pour améliorer l'initialisation, une deuxième possibilité consiste à faire les mêmes hypothèses que précédemment, mais en contraignant la variable $Q_1(t_0)$ de sorte que la glycémie estimée à l'instant t_0 soit égale à la glycémie réelle mesurée par le capteur. Ceci permet d'améliorer la pertinence de l'initialisation à l'instant t_0. Toutefois, à l'instant t_0, la dérivée de la glycémie estimée et la dérivée de la glycémie réelle peuvent diverger. En conséquence, l'algorithme de recherche des paramètres temps-dépendants du système peut là encore avoir encore du mal à converger.

En pratique, les deux méthodes susmentionnées de détermination des états initiaux du modèle physiologique sont souvent insatisfaisantes, ce qui rend difficile la recherche d'un jeu de valeurs pertinent pour les paramètres temps-dépendants du modèle. Une conséquence est que les prévisions de l'évolution future de la glycémie du patient à partir du modèle peuvent-être erronées, et conduire à une mauvaise régulation de la glycémie par le système.

Pour pallier ce problème, selon un aspect d'un mode de réalisation, on prévoit, lors de la phase de calibration ou de mise à jour du modèle (étape 401), de considérer les états initiaux [INIT] du modèle comme des variables aléatoires, et d'effectuer, comme cela est fait pour estimer les paramètres temps-dépendants du modèle, une recherche d'un jeu optimal de valeurs d'états initiaux par minimisation d'une grandeur représentative de l'erreur entre la courbe de glycémie estimée à partir du modèle et la courbe de glycémie réelle pendant la période d'observation sur laquelle est basée la calibration.

Si le nombre cumulé des paramètres temps-dépendants et des variables d'états du modèle physiologique est suffisamment faible, les valeurs optimales des paramètres temps-dépendants et des états initiaux des variables d'état peuvent être déterminées simultanément, lors d'une même étape d'optimisation du modèle par

minimisation de l'erreur entre la glycémie estimée et la glycémie réelle sur la période d'observation passée.

En pratique, dans le modèle de Hovorka, ainsi que dans la plupart des modèles physiologiques décrivant l'assimilation de l'insuline et du glucose par le corps et leur impact sur la glycémie, le nombre cumulé des paramètres temps-dépendants et des variables d'états est relativement important, ce qui peut conduire à une instabilité numérique lors de la phase de recherche des valeurs optimales. Autrement dit, certaines valeurs peuvent être difficiles voire impossibles à estimer en une seule recherche, le nombre d'inconnues étant trop important. Dans ce cas, le problème peut être décomposé en deux sous-problèmes, correspondant respectivement à l'estimation des paramètres temps-dépendants du modèle et à l'estimation des états initiaux du modèle, comme cela va maintenant être décrit en relation avec la figure 5.

La figure 5 est un diagramme illustrant un exemple d'un mode de réalisation d'un procédé automatisé de calibration ou de mise à jour du système de la figure 1, correspondant à un exemple de mise en oeuvre de l'étape 401 de la figure 4.

Ce procédé comprend une étape 501 au cours de laquelle le vecteur de paramètres [PARAM] (réduit ici aux seuls paramètres temps-dépendants du modèle) est initialisé à un premier jeu de valeurs P1. Le jeu P1 correspond par exemple aux valeurs prises par les paramètres [PARAM] avant le début de la phase de mise à jour du modèle. A titre de variante, le jeu de valeurs P1 est un jeu de référence prédéterminé correspondant par exemple aux valeurs moyennes prises par les paramètres [PARAM] sur une période de référence. Lors de l'étape 501, le vecteur d'états initiaux [INIT] des variables d'état est en outre initialisé à un premier jeu de valeur I1. Le jeu de valeurs I1 est par exemple déterminé analytiquement comme décrit ci-dessus, en faisant l'hypothèse d'un état stationnaire du patient dans la période précédant la phase de calibration, et en faisant coïncider la glycémie estimée à l'instant t_0 et la glycémie réelle mesurée à ce même instant.

Lors d'une étape 503 postérieure à l'étape 501, l'unité de traitement et de contrôle 105 recherche, en fixant le jeu d'états initiaux [INIT] à son état courant, un jeu de valeurs des paramètres temps-dépendants du modèle conduisant à minimiser une grandeur représentative de l'erreur entre la courbe de glycémie estimée à partir du modèle et la courbe de glycémie réelle pendant la période d'observation, par exemple l'indicateur m définit ci-dessus. A l'issue de cette étape, le vecteur [PARAM] est mis à jour avec les nouvelles valeurs estimées.

Lors d'une étape 505 postérieure à l'étape 503, l'unité de traitement et de contrôle 105 recherche, en fixant le jeu de paramètres [PARAM] à son état courant, un jeu de valeurs d'états initiaux des variables d'état conduisant à minimiser une grandeur représentative de l'erreur entre la courbe de glycémie estimée à partir du modèle et la courbe de glycémie réelle pendant la période d'observation, par exemple l'indicateur m définit ci-dessus, ou tout autre indicateur représentatif de l'erreur entre les deux courbes, par exemple un indicateur basé sur la norme L1. A l'issue de cette étape, le vecteur [INIT] est mis à jour avec les nouvelles valeurs estimées.

Dans cet exemple, les étapes 503 et 505 sont réitérées un nombre N prédéterminé de fois, où N est un entier supérieur à 1. Les valeurs des paramètres temps-dépendants et des états initiaux du modèle mis à jour correspondent alors aux valeurs des vecteurs [PARAM] et [INIT] à l'issue de la Nième itération des étapes 503 et 505. A titre de variante le nombre d'itérations des étapes 503 et 505 peut ne pas être prédéterminé, et être ajusté en tenant compte de l'évolution de l'indicateur m d'erreur entre la glycémie estimée à partir du modèle et la glycémie réelle sur la période d'observation.

Les algorithmes de recherche de valeurs optimales utilisés lors des étapes 503 et 505 ne sont pas détaillés dans la présente demande, les modes de réalisation décrits étant compatibles avec les algorithmes usuels utilisés dans des domaines

variés pour résoudre des problèmes d'optimisation de paramètres par minimisation d'une fonction de coût.

Un avantage du mode de fonctionnement décrit ci-dessus, dans lequel les valeurs initiales des variables d'état du modèle physiologique sont déterminées par minimisation d'une grandeur représentative de l'erreur entre les données de glycémie mesurée et la glycémie estimée pendant une période d'observation passée, est qu'il permet d'améliorer la qualité de la prédiction de la glycémie future du patient, et ainsi de contrôler avec une plus grande pertinence les apports en insuline.

Un objet d'un autre mode de réalisation est de permettre de limiter les risques pour le patient liés à une éventuelle défaillance du modèle physiologique utilisé pour prédire la glycémie future du patient.

Pour cela, selon un aspect d'un mode de réalisation, le dispositif de contrôle et de traitement 105 du système de régulation est adapté, après chaque mise à jour ou re-calibration du modèle physiologique (étape 401), à estimer la qualité du modèle physiologique mis à jour au moyen d'un ou plusieurs indicateurs numériques de qualité, et, si la qualité du modèle est jugée insatisfaisante, à cesser d'utiliser le modèle pour réguler la glycémie du patient.

La figure 6 est un diagramme illustrant un exemple d'un mode de réalisation d'un procédé automatisé de régulation de glycémie mis en oeuvre par le système de la figure 1.

Ce procédé comprend les mêmes étapes 401, 403 et 405 que dans l'exemple la figure 4. Toutefois, le procédé de la figure 6 comprend en outre, après chaque étape 401 de mise à jour du modèle physiologique exploité par le système de régulation et avant la mise en oeuvre des étapes suivantes 403 de prédiction de la glycémie future du patient à partir du modèle et 405 de contrôle de la délivrance d'insuline à partir de la prédiction de glycémie, une étape 601 de vérification de la qualité du modèle mis à jour.

Lors de l'étape 601, l'unité de traitement et de contrôle 105 détermine un ou plusieurs indicateurs numériques de

la qualité du modèle mis à jour à l'étape 401. A titre d'exemple, l'unité de traitement et de contrôle calcule un indicateur numérique de qualité représentatif de l'aire entre la courbe de glycémie estimée à partir du modèle et la courbe de glycémie réelle mesurée par le capteur 101 pendant une période d'observation passée. Cet indicateur correspond par exemple à la grandeur m définie ci-dessus.

A la place, ou en complément, d'un indicateur représentatif de la surface entre les courbes de glycémie estimée et de glycémie réelle pendant une période d'observation passée, l'unité de traitement et de contrôle 105 peut calculer l'un et/ou l'autre des indicateurs de qualité m_1 et m_2 suivants :

$$m_1(t_{courant}) = g(t_{courant}) - \hat{g}(t_{courant})$$

$$m_2(t_{courant}) = g'(t_{courant}) - \hat{g}'(t_{courant}),$$

où $t_{courant}$ désigne un instant présent de mise en oeuvre de l'étape 601 de vérification de la qualité du modèle, g correspond à la fonction d'évolution temporelle de la glycémie réelle mesurée par le capteur 101, $\hat{g}$ correspond à la fonction d'évolution temporelle de la glycémie simulée à partir du modèle, g' correspond à la dérivée de la fonction d'évolution temporelle de la glycémie réelle, et $\hat{g}'$ correspond à la dérivée de la fonction d'évolution temporelle de la glycémie simulée.

A titre d'exemple, la qualité du modèle peut être considérée comme satisfaisante par l'unité de traitement et de contrôle 105 lorsque les valeurs m, m_1 et m_2 sont inférieures à des seuils prédéfinis. Plus généralement, tout autre critère de qualité ou toute autre combinaison de critères de qualité peuvent être utilisés à l'étape 601 pour déterminer si le modèle physiologique re-calibré à l'étape 401 peut être considéré comme fiable.

Si le modèle physiologique est considéré comme fiable à l'étape 601 (O), les étapes 403 et 405 peuvent être mises en oeuvre de façon similaire à ce qui a été décrit précédemment, c'est-à-dire que l'unité de traitement et de contrôle 105 continue de se baser sur les prédictions réalisées par le modèle

physiologique pour réguler l'administration de l'insuline au patient.

Si le modèle physiologique est jugé insuffisamment fiable à l'étape 601 (N), l'unité de traitement et de contrôle 105 cesse d'utiliser ce modèle pour réguler l'administration de l'insuline au patient, et met en oeuvre une méthode de régulation de substitution lors d'une étape 603.

A titre d'exemple, lors de l'étape 603, l'unité de traitement et de contrôle 105 utilise un modèle physiologique simplifié, par exemple un modèle compartimental comportant un nombre de variables d'état et un nombre de paramètres réduit par rapport au modèle initial, pour prédire l'évolution de la glycémie du patient et réguler en conséquence l'injection d'insuline.

A titre de variante, lors de l'étape 603, l'unité de traitement et de contrôle 105 cesse de mettre en oeuvre une commande prédictive, c'est-à-dire qu'elle cesse d'utiliser un modèle physiologique pour prédire la glycémie future du patient et réguler en conséquence l'injection d'insuline. Dans ce cas, l'unité de traitement et de contrôle 105 commande par exemple le dispositif d'injection d'insuline 103 pour administrer des doses préprogrammées d'insuline, correspondant par exemple à un débit basal de référence prescrit au patient.

Une telle méthode de substitution peut par exemple être utilisée pendant une période de temps prédéterminée. A l'issue de cette période, les étapes 401 de calibration du modèle physiologique principal et 601 d'estimation de la qualité du modèle physiologique principal peuvent être réitérées, pour, si la qualité du modèle physiologique principal est jugée satisfaisante, réactiver l'utilisation de ce modèle pour réguler l'administration de l'insuline au patient.

On notera que le procédé de la figure 6 ne se limite pas au mode de réalisation décrit en relation avec les figures 4 et 5, dans lequel la calibration du modèle physiologique comprend une étape de détermination des valeurs initiales des variables d'état du modèle par minimisation d'une grandeur représentative

de l'erreur entre les données de glycémie mesurée et la glycémie estimée pendant une période d'observation, mais peut être utilisé quelle que soit la méthode choisie de détermination des valeurs initiales des variables d'état du modèle.

Des modes de réalisation particuliers ont été décrits. Diverses variantes et modifications apparaîtront à l'homme de l'art. En particulier, les modes de réalisation décrits ne se limitent pas à l'exemple particulier de modèle physiologique détaillé dans la présente description, à savoir le modèle de Hovorka, mais sont compatible avec tout modèle physiologique décrivant l'assimilation de l'insuline par le corps d'un patient et son effet sur la glycémie du patient, par exemple le modèle dit de Cobelli, décrit dans l'article intitulé "A System Model of Oral Glucose Absorption: Validation on Gold Standard Data", de Chiara Dalla Man et al. (IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 53, NO. 12, DECEMBER 2006).

REVENDICATIONS

1. Système automatisé de régulation de la glycémie d'un patient, comportant :

un capteur de glycémie (101) ;

un dispositif d'injection d'insuline (103) ; et

une unité de traitement et de contrôle (105) adaptée à prédire l'évolution future de la glycémie du patient à partir d'un modèle physiologique et à commander le dispositif d'injection d'insuline (103) en tenant compte de cette prédiction,

dans lequel :

le modèle physiologique comporte un système d'équations différentielles décrivant l'évolution d'une pluralité de variables d'état (D_1, D_2, S_1, S_2, Q_1, Q_2, x_1, x_2, x_3, I) en fonction du temps ; et

l'unité de traitement et de contrôle (105) est adaptée à mettre en oeuvre une étape de calibration automatique du modèle physiologique comprenant une étape d'estimation de valeurs initiales ([INIT]) des variables d'état par minimisation d'une grandeur représentative de l'erreur, pendant une période d'observation passée, entre la glycémie estimée à partir du modèle physiologique et la glycémie mesurée par le capteur (101).

2. Système selon la revendication 1, dans lequel ladite grandeur est représentative de l'aire entre une première courbe $\hat{g}$ représentative de l'évolution temporelle de la glycémie estimée à partir du modèle sur la période d'observation, et une deuxième courbe g représentative de l'évolution temporelle de la glycémie mesurée par le capteur (101) sur la période d'observation.

3. Système selon la revendication 2, dans lequel ladite grandeur est définie comme suit :

$$m = \frac{1}{\Delta T} \sum_{t=t_0}^{t_0+\Delta T} |g(t) - \hat{g}(t)|^2$$

où t est une variable temps discrétisée, t_0 est l'instant de début de la phase d'observation, et $t_0+\Delta T$ est l'instant de fin de la phase d'observation.

4. Système selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le procédé de calibration comprend en outre une étape d'estimation de paramètres ([PARAM]) du système d'équations différentielles par minimisation de ladite grandeur.

5. Système selon la revendication 4, dans lequel le procédé de calibration comprend une pluralité d'itérations successives des étapes a) et b) suivantes :

a) estimer les paramètres ([PARAM]) du système d'équations différentielles par minimisation de ladite grandeur en fixant les valeurs initiales ([INIT]) des variables d'état ; et

b) estimer les valeurs initiales ([INIT]) des variables d'état par minimisation de ladite grandeur en fixant les paramètres ([PARAM]) du système d'équations différentielles.

6. Système selon la revendication 5, dans lequel, à la première itération de l'étape a), les valeurs initiales (INIT]) des variables d'état sont déterminées analytiquement en faisant l'hypothèse que toutes les dérivées du système d'équations différentielles sont nulles.

7. Système selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel, pour simuler l'évolution de la glycémie du patient à partir du modèle physiologique, l'unité de traitement et de contrôle (105) tient compte de l'historique d'insuline (i(t)) injectée au patient par le dispositif d'injection (103) et de l'historique de glucose (cho(t)) ingéré par le patient.

8. Système selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le modèle physiologique est le modèle de Hovorka.

9. Procédé de régulation automatisée de la glycémie d'un patient, comportant :

une étape (403) de calcul, au moyen d'une unité de traitement et de contrôle (105), d'une prédiction de l'évolution future de la glycémie du patient à partir d'un modèle physiologique comportant un système d'équations différentielles décrivant l'évolution d'une pluralité de variables d'état (D_1, D_2, S_1, S_2, Q_1, Q_2, x_1, x_2, x_3, I) en fonction du temps ;

une étape (405) de commande d'un dispositif d'injection d'insuline (103) en tenant compte de cette prédiction ; et

une étape (401) de calibration automatique du modèle physiologique comprenant une étape d'estimation de valeurs initiales ([INIT]) des variables d'état par minimisation d'une grandeur représentative de l'erreur, pendant une période d'observation passée, entre la glycémie estimée à partir du modèle physiologique et la glycémie mesurée sur le patient par un capteur de glycémie (101).

10. Procédé selon la revendication 9, comportant en outre une étape d'estimation de paramètres ([PARAM]) du système d'équations différentielles par minimisation de ladite grandeur.

11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, dans lequel l'étape de calibration comprend une pluralité d'itérations successives des étapes a) et b) suivantes :

a) estimer les paramètres ([PARAM]) du système d'équations différentielles par minimisation de ladite grandeur en fixant les valeurs initiales ([INIT]) des variables d'état ; et

b) estimer les valeurs initiales ([INIT]) des variables d'état par minimisation de ladite grandeur en fixant les paramètres ([PARAM]) du système d'équations différentielles.

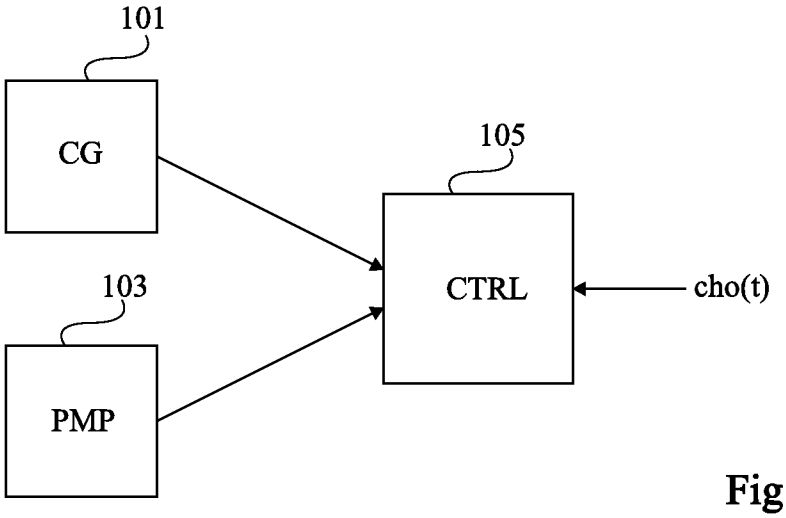


Fig 1

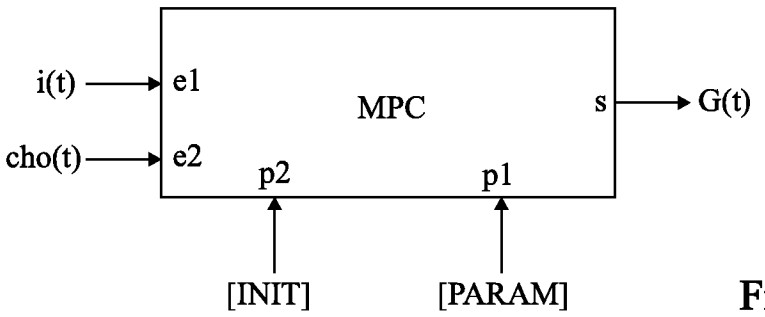


Fig 2

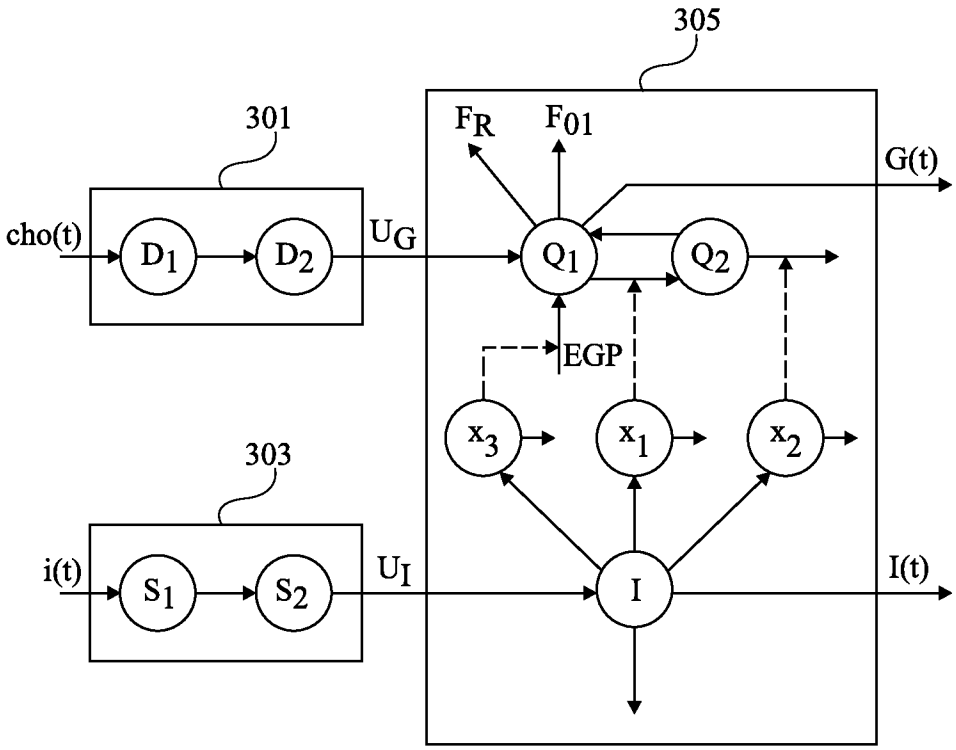


Fig 3

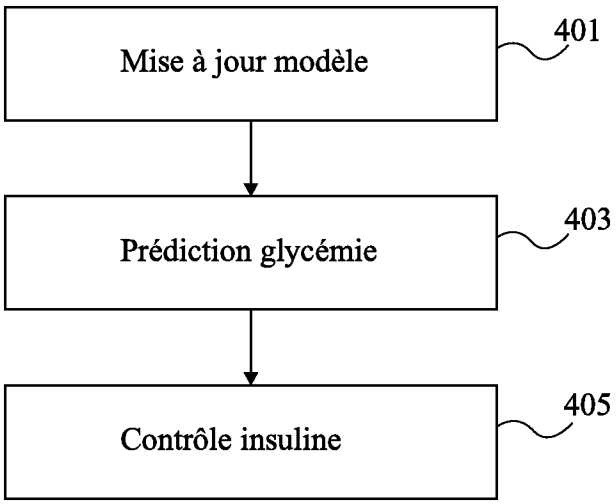

Mise à jour modèle
401
Prédiction glycémie
403
Contrôle insuline
405

Fig 4

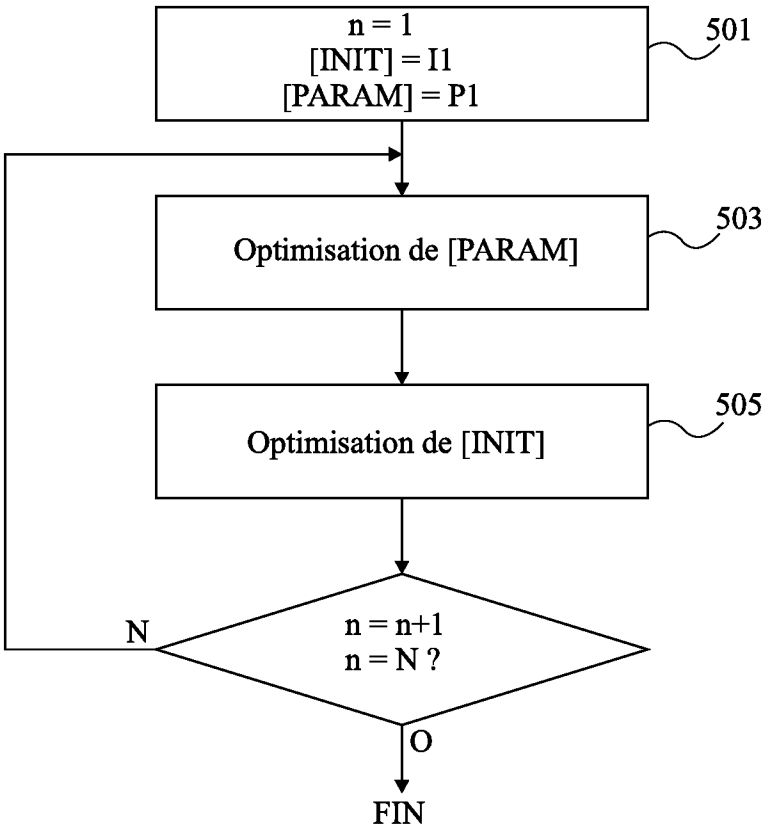

n = 1
[INIT] = I1
[PARAM] = P1
501
Optimisation de [PARAM]
503
Optimisation de [INIT]
505
n = n+1
n = N ?
N
O
FIN

Fig 5

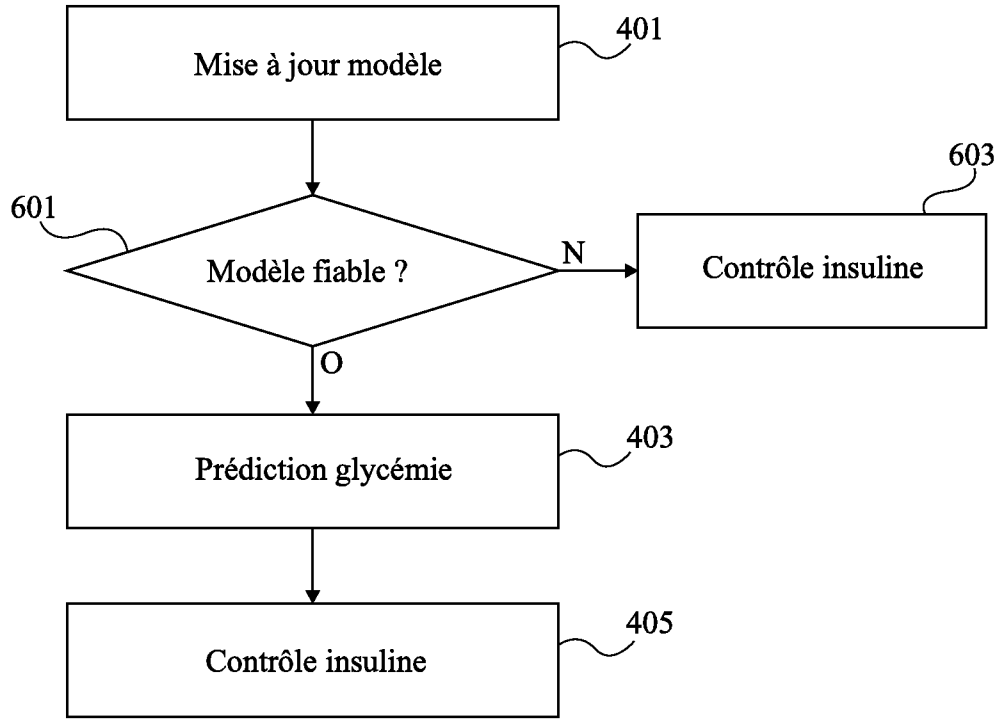

Mise à jour modèle
401
603
601
Modèle fiable ?
N
Contrôle insuline
O
Prédiction glycémie
403
Contrôle insuline
405

Fig 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2017/052511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B5/145 A61M5/172 A61B5/00 G06F19/00 A61M5/142
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61B A61M G06F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 436 873 A (UNIV CAMBRIDGE TECH [GB]; CAMBRIDGE ENTPR LTD [GB]) 10 October 2007 (2007-10-10) abstract page 1 - page 20 figures 1-7 -----	1-11
A	ROMAN HOVORKA ET AL: "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes; Controlling glucose", PHYSIOLOGICAL MEASUREMENT, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL, GB, vol. 25, no. 4, 1 August 2004 (2004-08-01) , pages 905-920, XP020074167, ISSN: 0967-3334, DOI: 10.1088/0967-3334/25/4/010 the whole document ----- -/--	1-11

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 January 2018	26/01/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Marteau, Frédéric

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2017/052511

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/066884 A1 (KEENAN DESMOND BARRY [US] ET AL) 6 March 2014 (2014-03-06) abstract paragraph [0384] - paragraph [0626] figures 1,49-57 -----	1-11
A	J B Rawlings ET AL: "Model Predictive Control: Theory and Design", , 19 August 2012 (2012-08-19), XP055375565, Retrieved from the Internet: URL:http://jbrwww.che.wisc.edu/home/jbraw/mpc/electronic-book.pdf [retrieved on 2017-05-24] the whole document -----	1-11

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2017/052511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2436873 A	10-10-2007	GB 2436873 A	10-10-2007
		WO 2007116226 A2	18-10-2007
US 2014066884 A1	06-03-2014	AU 2013309425 A1	26-02-2015
		AU 2015200826 A1	12-03-2015
		CA 2882027 A1	06-03-2014
		CN 104756116 A	01-07-2015
		CN 105999479 A	12-10-2016
		EP 2891087 A2	08-07-2015
		EP 2905711 A1	12-08-2015
		JP 6239623 B2	29-11-2017
		JP 2015178044 A	08-10-2015
		JP 2015526242 A	10-09-2015
		KR 20150043535 A	22-04-2015
		KR 20150050562 A	08-05-2015
		US 2014066884 A1	06-03-2014
		US 2014066885 A1	06-03-2014
		US 2014066892 A1	06-03-2014
		US 2017119968 A1	04-05-2017
		WO 2014035570 A2	06-03-2014

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2017/052511

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61B5/145 A61M5/172 A61B5/00 G06F19/00 A61M5/142
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61B A61M G06F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB 2 436 873 A (UNIV CAMBRIDGE TECH [GB]; CAMBRIDGE ENTPR LTD [GB]) 10 octobre 2007 (2007-10-10) abrégé page 1 - page 20 figures 1-7 -----	1-11
A	ROMAN HOVORKA ET AL: "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes; Controlling glucose", PHYSIOLOGICAL MEASUREMENT, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL, GB, vol. 25, no. 4, 1 août 2004 (2004-08-01), pages 905-920, XP020074167, ISSN: 0967-3334, DOI: 10.1088/0967-3334/25/4/010 le document en entier -----	1-11
	-/--	

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
18 janvier 2018	26/01/2018

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Marteau, Frédéric

1

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2014/066884 A1 (KEENAN DESMOND BARRY [US] ET AL) 6 mars 2014 (2014-03-06) abrégé alinéa [0384] - alinéa [0626] figures 1,49-57 -----	1-11
A	J B Rawlings ET AL: "Model Predictive Control: Theory and Design", , 19 août 2012 (2012-08-19), XP055375565, Extrait de l'Internet: URL:http://jbrwww.che.wisc.edu/home/jbraw/mpc/electronic-book.pdf [extrait le 2017-05-24] le document en entier -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2017/052511

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 2436873 A	10-10-2007	GB 2436873 A	10-10-2007
		WO 2007116226 A2	18-10-2007
US 2014066884 A1	06-03-2014	AU 2013309425 A1	26-02-2015
		AU 2015200826 A1	12-03-2015
		CA 2882027 A1	06-03-2014
		CN 104756116 A	01-07-2015
		CN 105999479 A	12-10-2016
		EP 2891087 A2	08-07-2015
		EP 2905711 A1	12-08-2015
		JP 6239623 B2	29-11-2017
		JP 2015178044 A	08-10-2015
		JP 2015526242 A	10-09-2015
		KR 20150043535 A	22-04-2015
		KR 20150050562 A	08-05-2015
		US 2014066884 A1	06-03-2014
		US 2014066885 A1	06-03-2014
		US 2014066892 A1	06-03-2014
		US 2017119968 A1	04-05-2017
		WO 2014035570 A2	06-03-2014