

DIABÈTE DE TYPE 1 : Analyseur non intrusif et pancréas artificiel

Table des matières

1) Introduction.....	1
PREMIÈRE PARTIE : OBSERVATIONS ET MODÈLES	2
2) Modèle d'une personne normale.....	2
3) Les deux types de diabète et leurs turpitudes.....	3
3.1) Type 1 (DT1).....	3
3.2) Type 2 (DT2).....	3
3.3) Vérités actuelles avec ses thérapies du "moyen-âge".....	4
3.3.1) Quelques tristes réalités d'aujourd'hui.....	4
3.3.2) La mauvaise thérapie des injections sous-cutanées.....	4
4) Synthèse de ces observations.....	5
DEUXIÈME PARTIE : RÉALISATIONS	6
5) Réalisation de la sonde : CGMS.....	6
5.1) Lecteurs non intrusifs.....	6
5.1.1) Idées de réalisation pour la partie capteur.....	6
5.2) Remarques.....	10
6) Réalisation de l'automate : Pancréas artificiel.....	10
7) Conclusion.....	12
8) Annexes.....	13
8.1) Recherches en France sur ce sujet.....	13
8.1.1) CNRS/INSERM.....	13
8.1.2) Équipe du professeur Eric Renard à Montpellier.....	13
1.1) Recherches dans le monde.....	14

1) Introduction

J'ai un diabète de type 1 (DT1) depuis 1959 et si je suis encore en vie actuellement, cela tient d'une chance inouïe, compte tenu de la médiocrité de ce qui est encore offert aux DT1 aux débuts du 21ème siècle, pour survivre.

En 2008, les "spécialistes" s'interrogent encore sur [le bien fondé d'apporter une information de glycémie temps réel aux DT1](#), pendant que les grands laboratoires [évaluent l'augmentation du nombre de diabétiques 1 et 2](#) afin d'imaginer les rentabilités financières induites avec des lecteurs continus !

Sur le Web, [un matraquage de publicités mensongères](#) fleurissent depuis des décennies [avec rien de concret](#). Le [moteur de recherche](#) de Google sur les brevets déborde d'informations : il suffit d'entrer le critère "glycemia" pour s'en convaincre. C'est assez paradoxal. Il est vrai aussi qu'à force de brevets, il est difficile de sortir concrètement quelque chose car on peut très bien utiliser un brevet sans le savoir ...

Ce court condensé, inhabituel dans son approche, se base, dans sa première partie, sur des observations et modèles simples permettant d'étayer les critiques des solutions actuelles et d'apporter des nouvelles idées de réalisations, basées sur des phénomènes physiques bien connus.

Ainsi, les conceptions d'un lecteur de glycémie temps réel puis d'un pancréas artificiel, occupent-elles une bonne partie de cet exposé.

Je ne suis pas médecin, cette analyse est personnelle et résulte uniquement de mes observations sur presque cinquante années de DT1 conjuguées à un peu de culture scientifique.

PREMIÈRE PARTIE : OBSERVATIONS ET MODÈLES

Les raisonnements tenus ici, s'appuient sur des modèles volontairement simplistes.

Un **modèle**, d'une façon générale, donne une certaine vision de la réalité mais n'est pas la réalité, qui par essence est inaccessible à son stade ultime. Le modèle aide à raisonner, à comprendre et à prévoir un phénomène. Dès que cette fonction n'est plus vraie, il faut affiner le modèle ou le changer.

2) Modèle d'une personne normale

Pour simplifier nous dirons que l'insuline fait baisser la glycémie, même si la réalité est beaucoup plus complexe.

L'observation de la glycémie montre que :

- Les variations se situent entre 65 et 140 mg/dl dans le sang.
- Que la moyenne sur 24 heures est de 100 mg/dl environ.
- Que la moyenne avant les repas se situe à 80 mg/dl environ.
- Qu'il y a parfois un pic n'excédant pas 140 mg / dl après les repas.

Ces observations simples démontrent que la nature a conçu un dispositif qui règle le débit de l'insuline fabriquée et que cette dernière est infusée selon la valeur de la glycémie. Cette action se fait en permanence et en temps réel. **Il s'agit donc d'un asservissement.**

L'équilibre d'un système contrôlé par rétroaction mesure continuellement la marge d'erreur (l'écart) qui le sépare de l'objectif à atteindre (ici 100 mg/dl), c'est à dire une position d'équilibre prédéfinie. La moyenne de cet écart s'appelle **l'écart type** qui par définition doit être le plus petit possible.

Les termes rétroaction ou asservissement ou régulation, (feedback en anglais) sont synonymes.

Dans la suite, le terme "objectif" sous-entendra "objectif à atteindre par l'asservissement : 100 mg/dl".

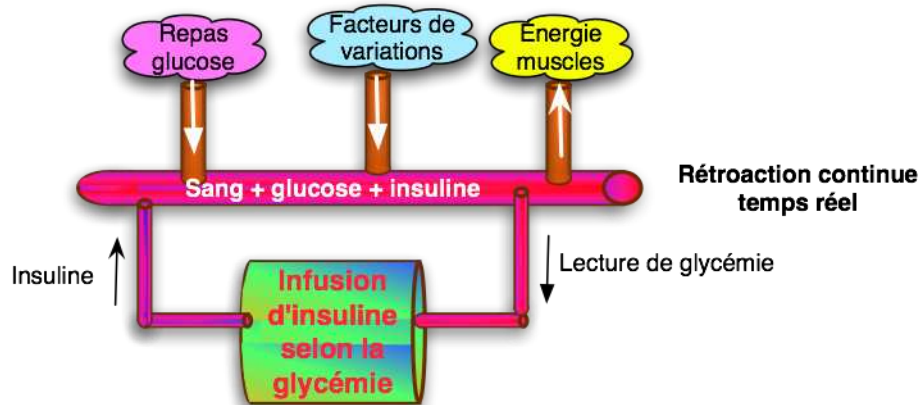


Fig 1: Modèle d'une personne normale

Les deux piliers indissociables de cette rétroaction sont :

1. La mesure continue de la glycémie en temps réel.
2. Le débit instantané d'insuline nécessaire, correspondant.

Un stress est une sollicitation, courte mais intense, de la fonctionnalité d'un système, par exemple ici 20 morceaux de sucre dans un verre d'eau après une période de jeûne de cinq heures. La réponse à un stress pour une personne normale donne une courbe approximativement du type ci-après.

On dit que le couplage est fort (lâche dans le cas contraire) lorsque les amplitudes des oscillations dues à un stress et le temps pour revenir à l'état stable, sont courts.

Par opposition dans un couplage lâche, les oscillations peuvent continuer plus longtemps, voire indéfiniment (oscillateur) avec au départ une augmentation exponentielle rapide de l'amplitude.

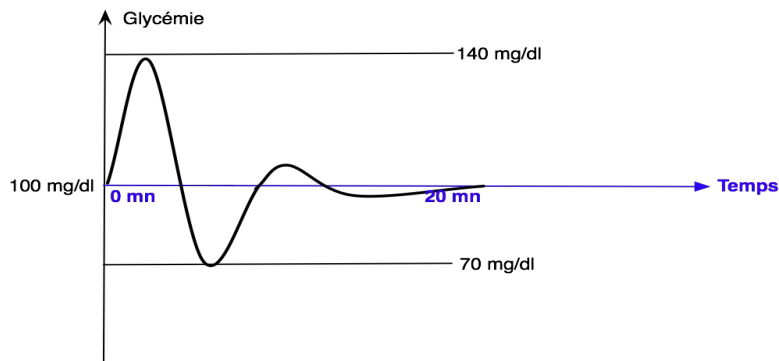


Fig 2: Type de réponse à un stress pour une personne normale

C'est le réglage de la boucle de rétroaction qui joue sur ce type de couplage : Celui-ci est fort dans le cas d'une personne normale.

3) Les deux types de diabète et leurs turpitudes

3.1) Type 1 (DT1)

La glycémie monte et la mort survient rapidement. La rétroaction est donc cassée, il n'y a plus ni sonde ni infusion d'insuline. Il faut d'urgence injecter de l'insuline. Les causes de l'apparition d'un DT1 sont complexes, difficiles à expliquer et arrivent souvent à la puberté ...

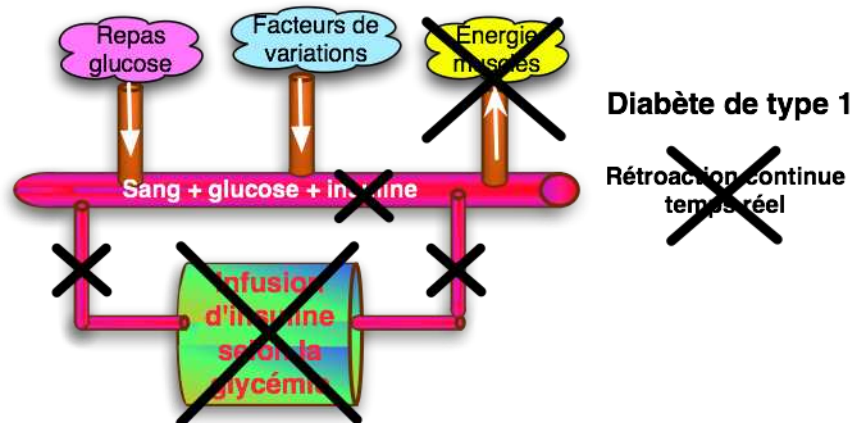


Fig 3: Diabète de type 1 (DT1)

3.2) Type 2 (DT2)

Les observations montrent que l'objectif est déplacé vers le haut et que le couplage est beaucoup plus lâche avec donc, des amplitudes d'oscillations plus importantes, en utilisant le stress décrit.

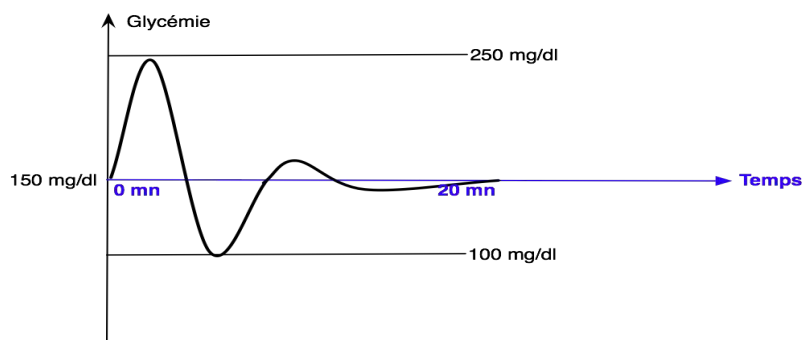


Fig 4: Principe du dérèglement du diabète de type 2

La prise de conscience de ce dérèglement survient souvent trop tard car les dégénérescences vasculaires et nerveuses, dues aux hyperglycémies, sont déjà là. Un DT2 est dû au départ à un phénomène de vieillissement, cumulé à une mauvaise hygiène de vie (embonpoint). Le schéma est un schéma de principe, les valeurs sont peut-être erronées, il s'agit d'une vision personnelle ...

3.3) Vérités actuelles avec ses thérapies du "moyen-âge".

3.3.1) Quelques tristes réalités d'aujourd'hui.

- Les avancées : pour ne prendre qu'un exemple, la différence entre un cancer et un DT1 est qu'avec un cancer le patient peut parfois guérir ! La recherche existe pour le cancer, les maladies cardiaques, ..., et les traitements évoluent. Par contre pour le DT1, depuis la [découverte au Canada](#) du rôle de l'[insuline vers 1920](#), on peut dire que le quotidien d'un DT1 se résume toujours à : injections d'insulines, hyperglycémies / hypoglycémies, le tout avec aucun moyen sérieux de contrôles glycémiques, même si les facilités d'injections et la qualité des insulines ont progressé considérablement.
- Le DT1, est par essence, instable : on ne peut pas se piquer le bout des doigts à chaque instant. Le malade reste toujours dans l'approximation dangereuse à très court et à long terme (hypo/hyper). Une hypoglycémie grave se matérialise par des convulsions avec perte de connaissance : L'éventuel parent, conjoint devra avoir suffisamment de maîtrise et de cran pour stabiliser par la force le malade, afin de lui injecter de toute urgence du Glucagen qui permet immédiatement de libérer du glucose dans le sang. Autant dire qu'avec un DT1 le nombre de morts par hypoglycémies ne doit pas être négligeable. Tout cela serait évité avec un analyseur de glycémie temps réel.
- Les contrôles glycémiques de type [HbA1c](#) représentent une moyenne sur plusieurs semaines (Nous sommes très loin du temps réel). Supposons deux courbes idéalement sinusoïdales de glycémie, la première ayant une grande amplitude et l'autre une petite amplitude, toutes les deux oscillant autour de 1,3 g/l. HbA1c ne fera aucune différence alors que l'oscillation de petite amplitude témoigne d'un diabète mieux équilibré. L'écart type est le seul à donner une valeur significative.

Le DT1 est un enfer au quotidien garanti pendant toute la vie.

3.3.2) La mauvaise thérapie des injections sous-cutanées.

Nous avons vu que nous avons un couplage fort de la rétroaction de la glycémie, pour une personne non diabétique. Pour ce faire, on sait que la nature a privilégié une infusion directe dans le sang de l'insuline. Or pour soigner un DT1, la médecine préconise dans le contexte actuel, les injections sous-cutanées. Quelles en sont les conséquences concrètes ?

Dans le modèle suivant, la partie hachurée représente la peau. L'aiguille du stylo ou de la pompe vient d'injecter une quantité d'insuline (ou bolus), représentée par le "nuage". (On ne parle ici que d'insulines analogues rapides). Ce bolus va se diffuser progressivement dans le sang par l'intermédiaire du tuyau bleu. Mais ce tuyau a un diamètre aléatoirement variable qui dépend de nombreux facteurs comme :

- L'endroit où est faite l'injection,
- L'activité physique, (le diamètre augmente, lorsque l'activité physique augmente, ...),
- Le stress psychologique,
- ...

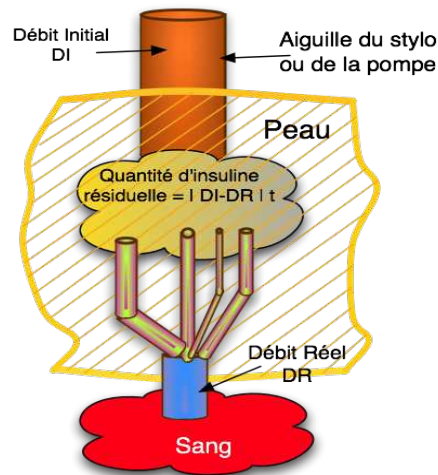


Fig 5: Modèle de l'action de l'insuline en sous-cutanée

On en déduit immédiatement que :

1. Le débit instantané dans le tuyau bleu est parfaitement aléatoire et ne correspond **JAMAIS** aux besoins physiologiques réels,
2. Plus la quantité d'insuline injectée est importante, plus le temps d'action sera long car l'écoulement dans le tuyau bleu durera plus longtemps ! (Il faut plus de temps avec un même tuyau pour vider un lac qu'une mare),
3. Il y aura des superpositions de débits : Une injection dans le bras droit à 12h30 provoquera, peut-être encore, selon les circonstances, un débit dans le tuyau bleu, alors qu'on vient de faire une autre injection dans le bras gauche à 19h pour le dîner,
4. Par voies de conséquences, l'instabilité d'un DT1 est en grande partie due aux injections sous-cutanées, où le débit instantané d'insuline est parfaitement aléatoire,
5. C'est au final ce fameux tuyau bleu qui fixe le débit d'insuline et que tout futur pancréas artificiel (dont nous parlerons à la fin de ce document) ne devra **JAMAIS** effectuer une rétroaction par le biais d'une injection sous-cutanée.

Attention de ne pas mal interpréter ce qui est exprimé ici : compte tenu qu'il n'existe aucun moyen de contrôler sa glycémie en temps réel et que par conséquent le pancréas artificiel ne peut pas exister, la seule solution restante est de s'injecter des insulines en sous-cutané même si cette solution est très mauvaise car elle génère des débits d'insulines non maîtrisables.

4) Synthèse de ces observations

Pour soigner un diabète de type 1, il "suffit" de plagier ce qu'a conçu la nature, comme décrit dans le chapitre "Modèle d'une personne normale".

Il faut réaliser :

- Avant tout, une sonde de glycémie temps réel et non intrusive (sans la goutte de sang). C'est la partie la plus complexe.
- Un automate qui va injecter directement dans une veine un débit d'insuline ajusté en permanence en temps réel, par la sonde.

DEUXIÈME PARTIE : RÉALISATIONS

5) Réalisation de la sonde : CGMS

La sonde évoquée ici est un analyseur continu de glycémie. Il en existe au moins trois types :

1. **Les implantées.** Elles nécessitent une légère intervention chirurgicale annuelle. Une onde hertzienne transporte l'information glycémique que l'on capte à l'aide d'un récepteur radio. Pour ce type d'analyseur, on aimerait que le changement se fasse tous les cinq ou dix ans, car c'est vraiment intrusif ! Non disponible en France.
2. **Celles qui nécessitent d'enfoncer une aiguille ou électrode dans la peau.** Il faut changer l'électrode régulièrement (5 à 7 jours), le dispositif est donc intrusif et les forums américains des utilisateurs montrent qu'il y a un temps d'étalonnage et une précision parfois insatisfaisants. Ces sondes en 2008, ne sont pas disponibles en France et on ne peut se procurer les renouvelables qu'en allant aux US ou en passant par l'Allemagne. Ce type de lecteur n'est pas acceptable : c'est une aiguille de plus et les résultats sont en retard de quelques minutes par rapport à la glycémie réelle. L'asservissement d'un automate sera impossible (voir chapitre ci-après). La rentabilité à court terme est privilégiée avant tout, avec le renouvellement des électrodes. Il n'y a eu que très peu d'investissement de recherche comparativement aux lecteurs non intrusifs, décrits ci-après, mais non commercialisés.
3. **Celles qui sont non intrusives.** C'est l'objet du chapitre suivant.

5.1) Lecteurs non intrusifs.

5.1.1) Idées de réalisation pour la partie capteur.

Quelques idées

Premières idées : La **propagation des ondes** est un domaine de la physique s'intéressant aux déplacements des ondes électromagnétiques dans les milieux.

Lorsque les rayons du soleil frappent une vitre, ils se réfléchissent sur cette vitre ou la traversent avec une déviation (réfraction) dans leur propagation. En mesurant les variations de ces angles de réflexion ou de réfraction vis à vis de la **peau** qui remplace la vitre, on peut espérer avoir une relation avec les valeurs glycémiques. Dans la réalité on prendra un spectre de fréquences beaucoup plus large (jusqu'aux ondes sonores), afin d'essayer d'extraire l'information du bruit par compensation, car d'autres facteurs peuvent influencer la valeur de ces angles.

Un autre type d'idées, basées sur la diffusion, consiste à bombarder (toujours avec une onde) une cible (**la peau**) et d'analyser le spectre correspondant. L'analyse du spectre avec ses variations de densité, permettra peut-être de déduire la concentration des éléments constituant la peau, c'est à dire la glycémie.

La piste électrique : L'**impédance de la peau**, c'est à dire sa résistance vis à vis d'un courant électrique sinusoïdale à une fréquence précise, varie peut-être en fonction de la glycémie.

Cette sonde pourrait se matérialiser sous la forme d'une boucle d'oreille, attachée par le biais d'une pince, au lobe de l'oreille. Un émetteur radio évitera d'avoir un fil.

Il doit exister bien d'autres idées, mais il s'agit assurément du coeur du problème. Tant que ce sujet, n'aura pas été l'objet d'une réalisation complète, fiable et fonctionnelle, tout le reste sera caduque.

Études amont déjà réalisées

Elles sont réalisées depuis longtemps et pas dans le but de mesurer la glycémie. En prenant comme critères de recherche, [spectre glucose], on tombe sur une multitude d'informations. En voici une au hasard, <http://www.csim.cnrs.fr/FT-IR.html>, que je résume à ma façon :

La spectroscopie infrarouge.

Dans ce document l'excitation (l'onde infrarouge) des atomes des molécules (pour nous le glucose) va déclencher des fréquences de résonance entre ces atomes. Par interférométrie, les ondes résultantes seront la somme des ondes incidentes et des ondes re-émises (correspondantes aux fréquences de résonances). Cette somme se matérialise par des pics d'absorption où l'amplitude du nombre d'ondes chute. Ces pics d'absorption correspondent à l'élément mesuré et à sa concentration. Sur le plan réalisation pratique, les [spectromètres miniaturisés](#) existent.

Exemple de brevet

Cet exemple de déclaration de brevet freine à mon avis les avancées : En effet à partir du type d'études théoriques comme l'absorption infrarouge ci-dessus, on peut sortir des centaines de brevets sans que les auteurs aient effectué la moindre réalisation pratique : <http://www.wipo.int/pctdb/fr/ia.jsp?ia=JP2005%2F013660&IA=JP2005%2F013660&DISPLAY=STATUS>
Ici on brevette une transformée de Fourier, et pourquoi pas l'eau chaude ????

Débuts de conception de notre sonde

Continuons donc à rêver, en imaginant qu'au moins une des idées précédentes ait fait l'objet d'une réalisation de sonde fiable et fonctionnelle ... Nous pouvons alors entrer plus précisément dans la réalisation.

Principe du logiciel

L'idée consiste à ne garder en mémoire que les valeurs glycémiques V_{16T} , V_{8T} , V_{4T} , V_{2T} et V_0 correspondantes respectivement aux multiples de la période T , c'est à dire $-16T$, $-8T$, $-4T$, $-2T$ et T_0 . Le temps présent T_0 , correspond à la dernière mesure V_0 . Bien entendu, le résultat des mesures est déphasé par rapport aux fronts montant de l'horloge ; Ces fronts coïncident au début de chaque nouvelle mesure.

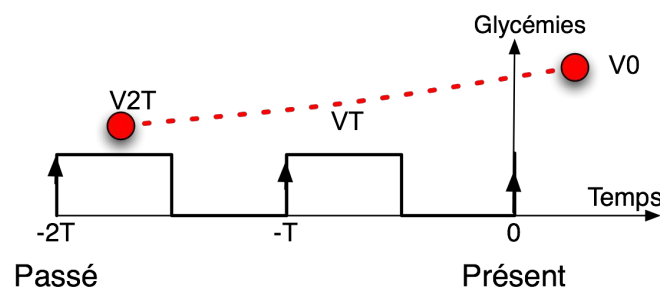


Fig 6: Principe des mesures

V_0	# Donne la glycémie au temps T_0 (le présent, au déphasage près)
$\text{Diff}_{2T} = (V_0 - V_{2T})$	# Variation de glycémie au bout de $2T$.
$\text{Diff}_{4T} = (V_0 - V_{4T})$	# Variation de glycémie au bout de $4T$.
$\text{Diff}_{8T} = (V_0 - V_{8T})$	# Variation de glycémie au bout de $8T$.
$\text{Diff}_{16T} = (V_0 - V_{16T})$	# Variation de glycémie au bout de $16T$.

"limiteAppreciable" est une constante légèrement supérieure à deux fois le seuil de sensibilité d'une valeur de glycémie (incertitude de la mesure). On essaie d'agrandir le temps entre deux mesures afin

de s'éloigner du voisinage de cette constante, pour déterminer le sens et la vitesse de variation. Au bout du temps T, les mémoires sont réactualisées selon le même raisonnement. Un nouvel affichage s'effectue donc toutes les T minutes.

Initialisation des constantes :

limiteAppreciable = "24" # En fait valeur expérimentale

sensDeVariation = "constant 0"

"<=" signifie inférieur ou égal et absolu() est une fonction qui retourne la valeur absolue.

if (absolu(Diff_2T) <= limiteAppreciable) then

détermination impossible entre 2 mesures séparées d'un temps égal à 2T. On essaie pour 4T

if (absolu(Diff_4T) <= limiteAppreciable) then

if (absolu(Diff_8T) <= limiteAppreciable) then

if (absolu (Diff_16T) <= limiteAppreciable) then

exit () # sensDeVariation restera avec la valeur "constant 0"

endif

if (Diff_16T < 0) then

sensDeVariation = "diminue 16"

else

sensDeVariation = "augmente 16"

endif

else # Diff_8T possède une valeur significative

if (Diff_8T < 0) then

sensDeVariation = "diminue 8"

else

sensDeVariation = "augmente 8"

endif

endif

else

if (Diff_4T < 0) then

sensDeVariation = "diminue 4"

else

sensDeVariation = "augmente 4"

endif

endif

else

if (Diff_2T < 0) then

sensDeVariation = "diminue 2"

else

sensDeVariation = "augmente 2"

endif

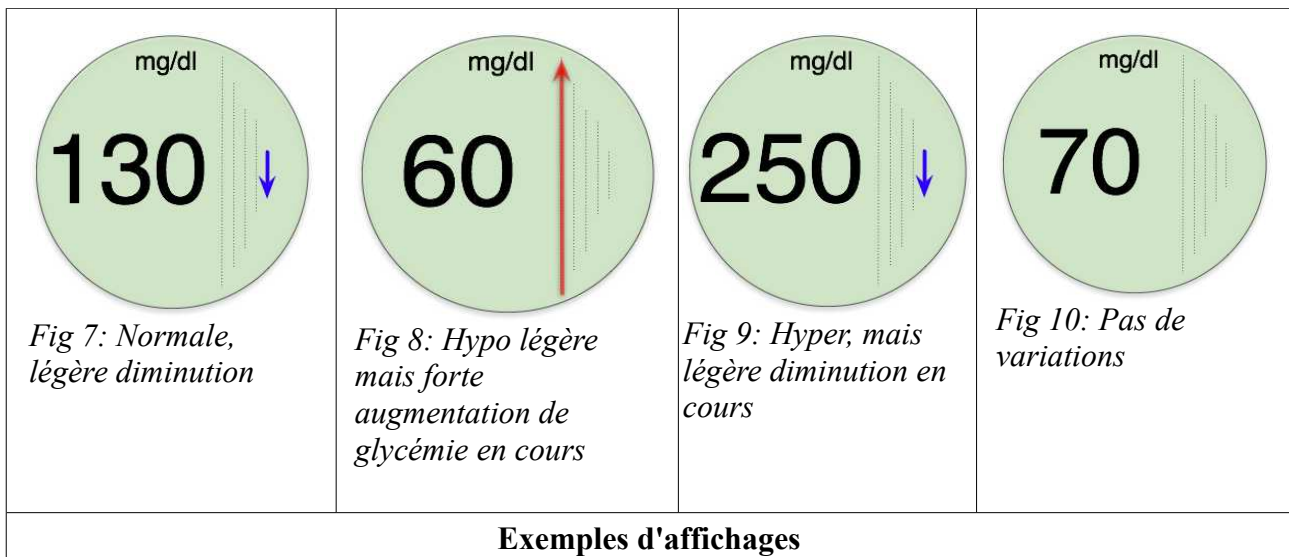
endif

Le parsing de la variable "sensDeVariation" va permettre d'une part, de savoir si l'on est dans une phase d'augmentation ou de diminution de glycémie et d'autre part, d'avoir une idée de cette vitesse de variation avec la valeur du nombre qui suit. Plus ce nombre est faible, plus la variation est rapide.

Il n'y a pas besoin de mémoriser les valeurs de la journée et encore moins des jours précédents (le calcul de l'écart type peut se faire en temps réel). Au maximum, à 16T près, seul le moment présent compte, et cela est d'autant plus vrai avec un diabète de type 1. Dans le chapitre suivant, le chiffre inclus dans la variable "sensDeVariation" n'est volontairement pas complètement exploité dans cette version, car la véritable vitesse de variation et le temps mis pour atteindre un des deux seuils, ne sont jamais affichés.

Une proposition d'affichage

Nous partons du principe que le lecteur de glycémie doit être réalisé et utilisé pendant deux à cinq ans avant la mise au point du pancréas artificiel abordée ci-après. Par la suite la qualité de cet affichage sera peut-être moins importante.



Pour notre analyseur les préférences (setup) porteront sur :

- La période d'échantillonnage des mesures, qui sera certainement plus grande pour un diabète de type 2. Il ne sert à rien d'avoir une période trop courte, car cela diminue l'autonomie de la batterie. Il peut y avoir plusieurs périodes d'échantillonnage pré-définies, 4, 8, 15 mn. Les variations les plus rapides ont lieu pendant un repas et dans l'heure qui suit et également pendant une activité sportive. On peut facilement imaginer que la période d'échantillonnage s'adapte automatiquement.
- Les unités : mg/dl, mmol/dl (c'est un débat, à lui tout seul : est-ce bien utile de donner le choix entre plusieurs unités ??) ...
- Temps d'arrêt avant que l'avertisseur sonore ne se remette en activité après que le patient ait fait le stop sur le bouton poussoir, alors que la valeur de la glycémie est toujours au dessus du seuil maximal (140 mg/dl)
- La même chose, mais pour une valeur en dessous du seuil minimal (65 mg /dl)
- Ajustement du seuil supérieur (Le patient peut choisir entre 135 et 175)
- Ajustement du seuil inférieur (Le patient, pour une question de confort, peut ajuster de 65 à 80)
- Choix de la fréquence ou du type de "sonnerie !" pour l'avertisseur sonore de glycémie maximale admissible.
- Idem pour l'avertisseur sonore de glycémie minimale admissible.
- Réglage du temps d'éclairage de la LED sur l'écran.
- Mise en route ou non de l'émetteur FM d'une puissance de 1 nW. Les nuits, le patient peut ne pas entendre l'avertisseur sonore de sa montre. Dans ce cas, il installe son récepteur radio FM sur sa table de nuit.
- Ajustement de la fréquence porteuse de l'émetteur de l'analyseur afin de ne pas utiliser une fréquence correspondant à une radio FM commerciale.

Les boutons poussoirs permettront d'accéder :

1. aux préférences

2. à l'arrêt de l'avertisseur sonore
3. à l'affichage pendant 10 secondes de l'écart type calculé au fur et à mesure.

L'appui sur un quelconque des boutons, doit éclairer à chaque fois l'écran et arrêter les avertisseurs sonores de dépassement de seuils.

Si besoin la mise à jour par téléchargement du programme décrit ci-dessus, doit pouvoir se faire à **partir de n'importe quelle plateforme** : (Unix (Mac OS X, Linux, BSD) et PC Microsoft).

5.2) Remarques.

Bien que l'on soit encore loin du traitement en temps réel, un lecteur de ce type constitue à lui seul, une révolution considérable, presque assimilable à une guérison. Il permet :

- De prévoir les hypoglycémies en les traitant à l'avance,
- De prévoir les hyperglycémies en effectuant le plus souvent des actions simples, comme quinze minutes de marche à pieds aux bons moments ou des micros injections d'insuline ultra rapide,
- De dormir plus sereinement, un avertisseur sonore signalant les dépassements de seuils,
- Par conséquent, d'éliminer définitivement les discriminations en matière de DT1 :
 - Difficultés de trouver un travail,
 - Difficultés de bénéficier d'un emprunt bancaire pour l'achat de son appartement,
 - Difficultés d'exercer des métiers interdits (conducteur de bus, ...),
 - D'éviter des drames familiaux : Aujourd'hui 13 juin 2008, les médias relatent la décision de justice qui vient d'enlever la garde de son enfant à un père DT1, divorcé, estimé trop handicapé par son diabète !!!!
- De disposer enfin du seul jalon indispensable à la réalisation des pancréas artificiels.

6) Réalisation de l'automate : Pancréas artificiel

Il s'agit d'effectuer les mêmes fonctionnalités que celle décrites dans le chapitre "Modèle d'une personne normale". L'automate doit donc adapter en temps réel le débit instantané de l'insuline en se servant de la sonde précédente. Le schéma de principe suivant, met en valeur la rétroaction.

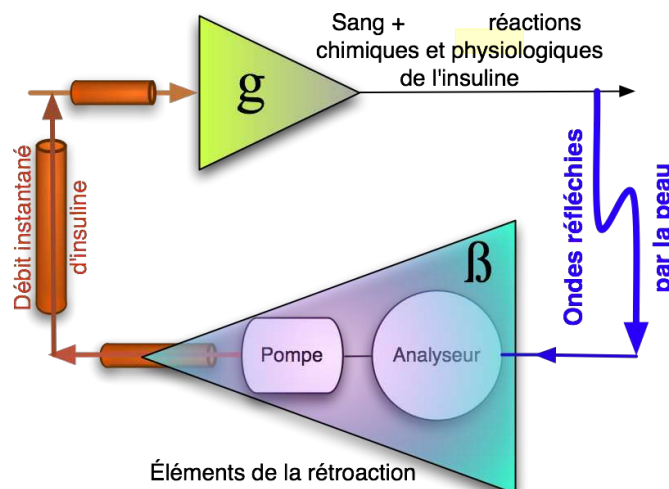


Fig 11: Principe du pancréas artificiel

Remarques :

- Un stylo est une seringue jetable, multi-utilisations, pré-remplie d'insuline, sur laquelle on connecte une nouvelle aiguille pour chaque injection.
- Une pompe est un stylo, non jetable, dont l'aiguille reste enfoncée dans l'abdomen et dont le piston est mu par un micro moteur électrique. Ce moteur est piloté par un dispositif électronique permettant de programmer différents débits et quantités d'insuline. Ces pompes existent déjà et sont utilisées ici.
- L'action physiologique de l'insuline n'a pas été incluse dans la boucle de rétroaction mais dans "g". Est-ce correct ? S'il vaut mieux la mettre dans β , les raisonnements restent valides.
- On oubliera définitivement les injections sous-cutanées et les insulines lentes ou pré-mélangées où le débit n'est jamais ajusté aux besoins physiologiques réels. Réaliser une fabrication de l'insuline dans notre automate n'est pas à notre portée. On se contentera de prendre de l'insuline externe disponible en cartouche, dans la pompe.
- Mais quel type d'insuline rapide faut-il ? De l'insuline analogue avec le profil d'une insuline Humalog ou de l'insuline rapide ordinaire comme celle sécrétée naturellement par les îlots du pancréas ? On sait depuis longtemps que l'insuline ordinaire n'a pas un bon profil en utilisation sous-cutanée et que de plus dans les hypoglycémies elle s'attaque aux fonctions cérébrales en priorité. Mais ici, nous sommes dans un système asservi. Même si la nature a fait le choix de l'insuline ordinaire, on ne peut qu'espérer que l'insuline analogue rapide avec le profil d'une insuline Humalog conviendra.

L'idée de départ était de faire une analogie avec une rétroaction en électronique analogique où l'équation est $G = g/(1-\beta g)$.

"g" est le gain du système non asservi et " β " le gain de la rétroaction. Le gain est le rapport de la grandeur de sortie sur la grandeur d'entrée. Ces gains sont complexes au sens mathématique ($a+ib$). On voit que lorsque $\beta g=1$, le dénominateur s'annule et G tend vers l'infini, ce qui entraîne des oscillations. Mais cette approche mathématique n'est peut-être pas nécessaire car "g" est trop difficile à écrire ; il inclut en effet, selon cette proposition de réalisation, la réaction chimique de l'insuline dans sa transformation du glucose en énergie ...

Nous dirons donc simplement, que dans notre schéma ci-dessus, " β " et "g", comme dans les oscillateurs en électronique analogique, introduisent des légers retards dus ici à :

- La réaction physiologique de l'insuline (l'action dans le sang n'est pas instantanée),
- La pompe à insuline qui ne pousse pas instantanément le piston de la cartouche.

Nous nous retrouvons donc avec un déphasage temporel inévitable entre action et réaction, qui se matérialisera par des oscillations plus ou moins amorties.

Toute instabilité de la boucle aboutirait aux **problèmes majeurs** suivants :

1. Le couplage est trop lâche : les oscillations glycémiques de la figure 2 ont une amplitude trop grande et passent dans des zones d'hyper et d'hypoglycémie. Cette courbe explique à elle seule, pourquoi la valeur d'un HbA1c peut être plus mauvaise sur un patient équipé d'un prototype de pancréas artificiel que sur un DT1 soigné de manière classique.

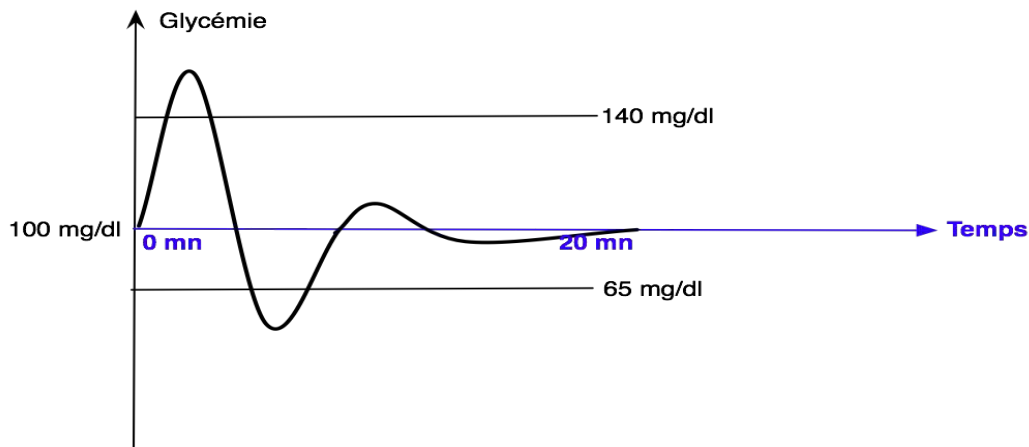


Fig 12: Couplage trop lâche de la rétroaction

2. Le même cas que précédemment mais les oscillations continuent indéfiniment (oscillateur où βg tend vers 1).

Ces problèmes peuvent survenir si un des éléments n'est pas stable. Par exemple, supposons que la réaction physiologique de l'insuline s'effectue dans une fourchette de temps et non selon un temps fixe, immuable. Cette fourchette est-elle influencée par le débit de l'insuline et par son rendement, variable selon l'activité physique ? En considérant ces hypothèses, et en raisonnant sur $G = g/(1 - \beta g)$, on voit que "g" et donc "G" vont varier. La fameuse figure 2 va donc peut être avoir une fréquence, une amplitude et une enveloppe différentes qui feront que l'on se retrouvera dans un des deux "problèmes majeurs" listés ci-dessus.

Même si on s'est interdit les injections sous-cutanées, les éventuelles variations de couplage seront donc à étudier avec le plus grand soin. Cependant, cette fourchette de temps de la réaction physiologique de l'insuline doit être parfaitement connue des spécialistes, notamment des fabricants d'insulines.

Lorsque ces problèmes seront résolus, notre pancréas artificiel pourra programmer deux ou trois objectifs automatiquement :

- Objectif de 80 mg/dl avant les repas pour simuler l'appétit
- Objectif 100 mg/dl pour le reste du temps

Ce pancréas artificiel pourrait se porter au poignet, comme une montre. Les premiers modèles devront afficher la glycémie et disposer d'un avertisseur sonore afin de contrôler le bon fonctionnement de l'asservissement et arrêter l'automate en cas d'urgence (oscillations entretenues). L'aiguille aura évidemment un diamètre le plus faible possible et sera insérée dans une veine à proximité du poignet. Comment dans ces conditions éviter les septicémies tout en gardant la même aiguille une semaine ou plus ? Faudra-t-il une assistance médicale pour aider à changer et insérer la nouvelle aiguille ? Ces questions ne sont pas insurmontables et lorsqu'il n'y aura plus que cela à résoudre, nous ne serons pas loin du but.

7) Conclusion

1. On peut s'interroger sur la pauvreté de la métrologie de la glycémie qui n'a pas progressé significativement depuis les années 1920. Pourtant l'observation de la glycémie chez une personne normale montre bien que la nature a choisi d'effectuer une rétroaction pour confiner la glycémie dans une fourchette étroite. Cette constatation élémentaire a bien dû être effectuée dès les débuts des années 1920, 1930. Alors pourquoi une telle erreur d'appréciation de la part des spécialistes d'aujourd'hui, qui semblent laisser faire ? Est-ce les laboratoires qui freinent, en rachetant les petites entreprises qui ont réalisé ces sondes afin

- d'étouffer dans l'oeuf leurs découvertes, et de continuer ainsi à vendre leurs électrodes ? On pense à la montre Suisse Pendragon disparue du jour au lendemain sans aucune explications !!!!! Et aujourd'hui Integrity qui reporte sa date 2008 de commercialisation ?
2. Les hôpitaux et cliniques spécialisés en diabétologie ne semblent pas faire non plus beaucoup d'efforts pour se procurer régulièrement un ou deux exemplaires des deux types d'analyseurs intrusifs évoqués ci-dessus, notamment ceux qui sont implantables. La publication de leurs appréciations sur internet aurait été un début de capitalisation des expériences dans ce domaine. (Excepté Montpellier).
 3. Les médecins, chercheurs spécialistes, devraient aussi travailler avec d'autres disciplines de la physique pour la sonde et la rétroaction. Ainsi ils ne s'étonneraient peut-être plus d'avoir parfois des périodes d'hypoglycémie avec un pancréas artificiel. (Excepté Montpellier).
 4. Les diabétiques feraient bien de se réveiller rapidement, en s'organisant pour réaliser eux mêmes ces travaux. Il existe parmi les DT1, forcément un pourcentage d'étudiants qui passent des thèses de physique, des ingénieurs spécialisés dans l'asservissement, et d'autres encore qui peuvent accéder à du matériel dans leur laboratoire dans le cadre de leur travail : Il ne leur sert à rien de manifester contre telle ou telle discrimination touchant le DT1 car une sonde non intrusive rendra immédiatement caduque ce type d'injustice.
 5. Il est navrant de constater que les laboratoires travaillant sur la lecture continue de la glycémie, (ceux qui ne bluffent pas, en espérant qu'il y en ait ...) ne partagent pas leurs avancées : Il n'y a ni capitalisation des connaissances et des expériences, ni collaboration : tous sont en concurrence, c'est un très bon moyen pour avancer dix fois moins vite.
 6. Les deux étapes décrites dans ce document (sonde **puis** automate) sont réalisables et l'on ne nous fera pas croire que, par rapport à l'immensité des prouesses métrologiques en cosmologie, médecine, chimie, etc, que seule la glycémie serait si dure à mesurer au 21ème siècle.
 7. Bon nombre de DT1, ont un statut d'invalides. Ils sont alors considérés comme inaptes au travail et à toute activité à cause de leurs dégénérescences vasculaires, nerveuses, oculaires dues aux états hyperglycémiques sans oublier les hypoglycémies qui touchent temporairement leurs fonctions cérébrales. Les coûts induits par un analyseur de glycémie à affichage continu puis d'un pancréas artificiel, sont à **mon avis** dérisoires par rapport aux coûts induits par ces invalidités et leurs traitements médicaux associés.

8) Annexes

8.1) Recherches en France sur ce sujet.

8.1.1) CNRS/INSERM.

Apparemment il n'y a pas de recherches sur le monitoring et l'asservissement de la glycémie !

8.1.2) Équipe du professeur Éric Renard à Montpellier.

Études très importantes.

http://irb.chu-montpellier.fr/fr/PDF/DU2006_2eme_semaine/2006_04_03_E_Renard_TTT_par_TC_du%20Diabete.pdf

<http://www.alfediam.org/attachement/Documentaire/CGM%20BENEF%20&%20limites%20selecti on%20pour%20ALFEDIAM%20WEB.ppt>

<http://test.tech-montpellier.com/mailinfobrevs/Eletter/DetailAnnonce.php3?IdContenu=1566&IdMail=63>

http://www.ondalys.fr/documents/technopoleinfo_novembre2007_ondalys_diadvisor.pdf

http://www.cemagref.fr/informations/actualites/08/CP_16_06_08_Ondalys.pdf

<http://www.diadvisor.eu/>

On ne peut évidemment que se réjouir de ce projet Ondalys qui vient d'être lancé. Mais c'est bien une illustration du décalage entre la découverte du rôle de l'insuline en 1920 et le début de prise en compte à grande échelle en 2007/2008 de ce deuxième besoin, presque aussi important, qu'est la connaissance en temps réel de la glycémie pour le diabète.

1.1) Recherches dans le monde

On ne trouve que des liens commerciaux et les analyseurs décrits ne sont généralement pas disponibles : Quant à la rétroaction, mieux vaut ne pas en parler.

http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/new_monitoring.php

http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/continuous_monitoring.php