
Nouvelle approche pour la commande de l'anesthésie basée sur un découplage de la dynamique

Saïd Zabi¹, Isabelle Queinnec¹, Sophie Tarbouriech¹,
Germain Garcia¹, Michel Mazerolles²

1. LAAS-CNRS, Université de Toulouse, CNRS, INSA, UPS, Toulouse, France

zabi,queinnec,tarbour,garcia@laas.fr

2. Département d'anesthésie-réanimation, CHU Toulouse, France

mazerolles.m@chu-toulouse.fr

RÉSUMÉ. Dans cet article une nouvelle stratégie est présentée pour la commande de l'anesthésie, tenant compte des saturations des actionneurs, de l'intervalle cible pour la profondeur d'endormissement du patient et permettant de suivre une référence constante pour cette profondeur d'endormissement via l'ajout d'un intégrateur. Par ailleurs, pour tenir compte de la dispersion des dynamiques qui composent les modèles d'anesthésie, le système est ré-exprimé en découplant les dynamiques rapides des dynamiques lentes. Ces dernières sont ainsi considérées comme des perturbations du sous-système rapide et vice versa. La variabilité des patients est prise en compte via l'utilisation d'incertitudes polytopiques et la synthèse d'un correcteur robuste est proposée à travers la résolution d'un problème d'optimisation sous contraintes exprimées sous forme d'inégalités matricielles linéaires.

ABSTRACT. This paper presents a new approach for the control of anesthesia taking into account the saturation of the actuator and the target interval tolerated for the depth of anesthesia during a surgery. An integral action is also included in the controller for accurate reference tracking. Besides that, to take into account multiple time-scale dynamics in the anesthesia model, the system is re-formulated by decoupling the fast dynamics from the slow ones. These slow dynamics are then considered as disturbances for the fast system and vice versa. Taking into account the variability of the patient by using the polytopic uncertainty framework, robust control design is proposed through quasi-LMI conditions.

MOTS-CLÉS: anesthésie, commande saturée, dynamique à multiples échelles de temps, commande robuste, suivi de référence.

KEYWORDS: anesthesia, saturated control, multi-scale system, robust control, reference tracking.

DOI:10.3166/JESA.50.29-47 © 2017 Lavoisier

1. Introduction

L'anesthésie générale d'un patient consiste à contrôler son état d'endormissement (suspension de la conscience) et d'analgésie (suspension de sensation de la douleur) en ajustant la perfusion des substances hypnotiques et/ou analgésiques en fonction d'indicateurs cliniques tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le BIS (Bispectral index, issu de l'analyse spectrale du signal électroencéphalogramme (EEG)). Même si l'idée de commander l'injection des drogues anesthésiantes pour le maintien d'un état d'endormissement adéquat d'un patient pendant une opération chirurgicale a été proposée dans les années 1950 (Soltero *et al.*, 1951), le problème reste ouvert et compliqué en raison des nombreux phénomènes à prendre en compte : la variabilité des patients, les différentes caractéristiques à considérer, la dynamique dépendant de l'agent hypnotique... comme indiqué dans (Bailey, Haddad, 2005) et (Nascu *et al.*, 2015) par exemple.

Plusieurs travaux ont été réalisés dans ce domaine à travers différents types d'algorithmes de contrôle. D'une part, des stratégies d'asservissement du BIS par retour de sortie à base de PID ont été appliquées pour ajuster la quantité de Propofol administré (Absalom *et al.*, 2002), (Absalom, Kenny, 2003), (Soltész, 2013). D'autre part, pour tenir compte de la variabilité des paramètres dans les modèles établis pour l'anesthésie, des techniques de contrôle adaptatif semblent tout à fait appropriées. Ainsi, sur la base des propriétés des systèmes dynamiques linéaires non-négatifs, (Haddad *et al.*, 2003) ont proposé une stratégie de contrôle adaptatif pour assurer la stabilité asymptotique d'un point cible d'équilibre et la positivité des états du système en boucle fermée. D'autres approches ont aussi été proposées dans la littérature telles que la conception de correcteurs robustes comme indiqué dans (Lemos *et al.*, 2014) ou l'utilisation de la commande prédictive comme proposé dans (van Heusden, Dumont *et al.*, 2014). Dans ces travaux, généralement, les différentes caractéristiques du problème général de l'anesthésie ne sont que partiellement prises en compte *a priori*, soit en négligeant la dynamique lente, soit en négligeant la présence des limitations sur l'actionneur, soit en négligeant la variabilité inter-patient.

Dans ce document nous revisitons le problème du contrôle de l'état d'anesthésie d'un patient dans le cadre de systèmes saturés (van Heusden, West *et al.*, 2014). L'objectif global est de contrôler le BIS dans un intervalle fixé a priori, tout en tenant compte directement de la limitation de la grandeur du signal de commande (la vitesse d'addition de propofol par voie intraveineuse). Par ailleurs, la dynamique de l'évolution de la drogue chez le patient est généralement décrite par un modèle pharmacocinétique présentant des échelles de temps multiples. Plutôt que de traiter le système avec les techniques des systèmes singulièrement perturbés (Kokotovic *et al.*, 1987), nous reformulons le problème en séparant les dynamiques rapide et lente pour réduire le problème de commande global à celui du sous-système rapide (le BIS étant directement lié aux états du sous-système rapide) perturbé par la dynamique lente. Ce travail est une version étendue de nos travaux précédents sur le sujet (Zabi *et al.*, 2015b), (Zabi *et al.*, 2015a) avec l'ajout d'une action d'intégration dans la boucle de commande pour que le BIS suive une référence constante (erreur statique nulle). La

conception d'une loi de commande par retour d'état contenant un intégrateur, ainsi que la caractérisation des domaines de stabilité et d'invariance pour les deux sous-systèmes lents et rapides sont données par la résolution d'un ensemble de conditions LMI.

Dans la suite, nous commençons par préciser le contexte de l'anesthésie et nous rappelons le modèle pharmacocinétique classiquement utilisé pour décrire le comportement de la drogue dans le corps humain, ainsi que le lien entre ce modèle pharmacocinétique et l'effet de la drogue au niveau du cerveau, dont l'indicateur mesuré est le BIS. Nous montrons comment traiter le problème de manière robuste en englobant les incertitudes de ce modèle dans le cadre des incertitudes polytopiques. Nous proposons de ré-exprimer le modèle en séparant les dynamiques lentes et rapides et nous définissons formellement le problème de commande. Le résultat principal de ce travail est exprimé sous la forme de conditions à satisfaire pour garantir d'une part l'invariance d'un ensemble dans lequel sont confinées les dynamiques rapides bouclées par une commande par retour d'état saturée et perturbées par la dynamique lente, et d'autre part, l'annulation de l'erreur statique pour un suivi de référence. Les aspects liés à la mise en œuvre effective de la stratégie de commande sont précisés au travers d'une application numérique. Enfin, dans la conclusion sont évoquées plusieurs pistes pour poursuivre ce travail.

2. Modélisation et formulation du problème

2.1. Le modèle de transport de la drogue

Le modèle utilisé pour décrire la circulation de la drogue dans le corps d'un patient est basé sur un modèle à trois compartiments comme le montre la figure 1. Le premier compartiment est le compartiment central, dans lequel est administrée la drogue. Il est formé par le sang intraveineux principalement. Les deux autres compartiments représentent les muscles et la matière grasse. Ce modèle suppose que le système est représenté par différents compartiments, que la drogue peut être transportée d'un compartiment à un autre et que l'élimination se fait par le processus métabolique (Beck, 2015).

L'efficacité de la drogue sur l'état du patient est exprimée au travers du site effet, qui représente l'action de la drogue au niveau du cerveau. Cette action est exprimée à travers la concentration au site effet, directement liée à la concentration dans le compartiment central (figure 1) à travers une dynamique d'ordre un. Le modèle peut alors être exprimé sous la forme suivante :

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu_{prop}(t), x(0) \geq 0 \quad (1)$$

avec

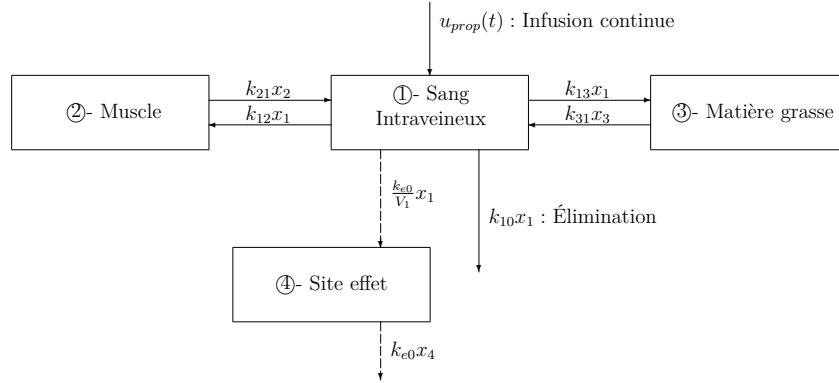


Figure 1. Le modèle parcellaire à trois compartiments

$$A = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0}/V_1 & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix}$$

$$B = [1 \ 0 \ 0 \ 0]'$$

où $x = [x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_4]'$, $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$ sont les masses en gramme de propofol dans les différents compartiments, $x_4(t)$ représente la concentration au site effet et $u_{propop}(t)$ est le taux d'infusion en g/min de l'anesthésique (propofol).

Les paramètres $k_{ij} \geq 0 \ \forall i \neq j$, $i, j = 1, 2, 3$ sont les taux de transfert de la drogue entre les compartiments. Le paramètre k_{10} représente le taux d'élimination du compartiment central. Ces paramètres sont fonctions des différentes caractéristiques du patient (poids, âge, taille,...). Il existe plusieurs modèles empiriques liant les paramètres du modèle aux caractéristiques du patient, et en particulier le modèle de Schnider (Schnider *et al.*, 1998) que nous utilisons ici pour les applications numériques.

L'indicateur de profondeur d'anesthésie généralement utilisé par les cliniciens est l'indice bispectral (noté BIS pour bispectral index). C'est un signal issu de l'analyse de l'EEG, qui permet de quantifier le niveau de conscience d'un patient entre 0 (pas d'activité cérébrale) et 100 (patient complètement réveillé). La relation entre la concentration au site effet (x_4) et la valeur du BIS peut être décrite de manière empirique par une fonction sigmoïde décroissante donnée par l'équation (2) et illustrée sur la figure 2 :

$$y_{BIS}(x_4(t)) = BIS_0 \left(1 - \frac{x_4^\gamma(t)}{x_4^\gamma(t) + EC_{50}^\gamma} \right), \quad (2)$$

Le BIS_0 correspond à la valeur du BIS du patient réveillé, EC_{50} à la concentration de drogue associée à 50 % de l'effet maximum et γ est un paramètre modélisant le

degré de la non linéarité. Des valeurs typiques pour ces paramètres sont $BIS_0 = 100$, $EC_{50} = 3.4\mu g/ml$ et $\gamma = 3$.

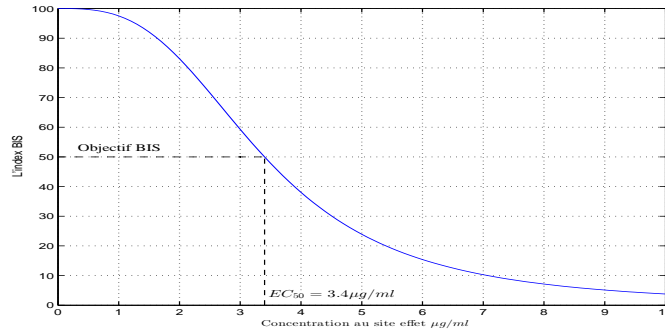


Figure 2. Le BIS en fonction de la concentration au site effet

HYPOTHÈSE 1. — Par la suite, la concentration au site effet $x_4(t)$ et la masse du propofol dans le sang $x_1(t)$ sont supposées accessibles.

L’hypothèse ci-dessus concernant $x_4(t)$ est fondée dans la mesure où $x_4(t)$ est directement reliée à la mesure du BIS au travers de l’équation (2), et que l’on peut utiliser une équation de sortie linéarisée autour de la consigne de BIS. Plus généralement, un observateur pourrait être ajouté pour reconstruire les variables x_1 et x_4 à partir du BIS. Par simplicité, nous considérons dans la suite que ces deux variables sont mesurées.

2.2. Les incertitudes du modèle

Dans le modèle traditionnel présenté ci-dessus, aussi connu sous le nom de modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), il est d’usage de distinguer deux types d’incertitudes : l’incertitude causée par la variabilité inter-patients (c’est-à-dire, la variabilité observée entre les différents individus), et l’incertitude provenant de la variabilité intra-patient (à savoir, la variabilité observée pour une personne en particulier).

Dans ce travail, nous nous concentrons essentiellement sur la variabilité inter-patient décrite par le modèle de Schnider (Table 1) pour estimer les paramètres du modèle PK/PD. La LBM (pour Lean Body Mass) est calculée en utilisant la formule de James (James, 1976) comme suit :

$$\begin{aligned} \text{Homme : LBM} &= 1.1 \times \text{poids} - 128 \times (\text{poids}/\text{taille})^2 \\ \text{Femme : LBM} &= 1.07 \times \text{poids} - 148 \times (\text{poids}/\text{taille})^2 \end{aligned}$$

Seuls trois des paramètres du modèle (k_{10}, k_{12}, k_{21}) dépendent des caractéristiques du patient. Pour un ensemble de patients, ces paramètres sont donc définis dans des

Tableau 1. Modèle de Schnider

Paramètre	Estimation
$k_{10}(\text{min}^{-1})$	$0.443 + 0.0107 \times (\text{poids}-77) - 0.0159 \times (\text{LBM}-59) + 0.0062 \times (\text{taille}-177)$
$k_{12}(\text{min}^{-1})$	$0.302 - 0.0056 \times (\hat{\text{âge}}-53)$
$k_{13}(\text{min}^{-1})$	0.196
$k_{21}(\text{min}^{-1})$	$[1.29 - 0.024 \times (\hat{\text{âge}}-53)] / [18.9 - 0.391 \times (\hat{\text{âge}}-53)]$
$k_{31}(\text{min}^{-1})$	0.0035
$k_{e0}(\text{min}^{-1})$	0.456

intervalles $\underline{k}_{ij} \leq k_{ij} \leq \bar{k}_{ij}$. La combinaison de ces bornes permet de définir un polytope de $N = 2^3 = 8$ sommets où $A^{[i]}$ correspond à A dans chaque sommet $i = 1, \dots, N$. On peut finalement déduire que la matrice A est incluse dans ce polytope et peut être exprimée par une combinaison linéaire de tous les sommets, à savoir :

$$A = \sum_{i=1}^N \lambda_i A^{[i]}, \quad \text{avec} \quad \sum_{i=1}^N \lambda_i = 1, \quad \lambda_i \geq 0 \quad (3)$$

2.3. La multiplicité (dispersion) des dynamiques

Par ailleurs, quel que soit le patient considéré, la dynamique du métabolisme et de circulation du propofol dans le compartiment central ainsi qu'au site effet est dix fois plus rapide qu'au niveau des muscles, et même cent fois plus rapide qu'au niveau de la matière grasse. La commande en boucle fermée pour ce type de système pose de nombreux problèmes numériques et conduit généralement à des problèmes de conditionnement (Kokotovic *et al.*, 1987). En l'occurrence, si on traite le problème de synthèse directement sur le système entier (1), la synthèse du correcteur conduit à accélérer les dynamiques lentes, alors que la sortie que l'on cherche à contrôler est influencée essentiellement par les dynamiques rapides.

Une manière de traiter cette problématique serait de considérer le système comme un système singulièrement perturbé (Kokotovic *et al.*, 1987). De nombreux travaux ont concerné la synthèse de correcteurs pour les systèmes singulièrement perturbés, et le plus souvent pour lesquels c'est le contrôle des dynamiques lentes qui était crucial. Dans le cas présent, c'est le contrôle de la dynamique rapide qui est primordial car la régulation du BIS est une fonction directe de la concentration au site effet et donc de la dynamique rapide. Ainsi, l'ajout de drogue agit directement sur la dynamique rapide. En effet, dans ce qui suit, l'approche retenue consiste à faire la synthèse d'un correcteur pour la dynamique rapide, en considérant la dynamique lente comme une perturbation bornée du système.

2.4. Structure de commande

Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe ci-dessus, la structure particulière du problème permet de le décomposer en deux sous-systèmes, à savoir un sous-système rapide (compartiment central (sang) et site effet), sur lequel agit l'entrée de commande, et un sous-système lent (compartiments muscles et graisse) dont la dynamique est excitée par l'état du sous-système rapide (figure 3). L'effet du sous-système lent est ainsi considéré comme une simple perturbation du sous-système rapide.

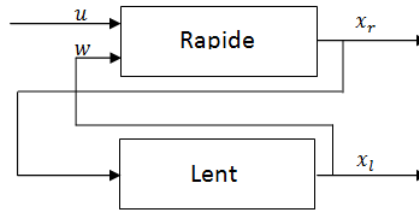


Figure 3. Le système couplé avec la dynamique rapide perturbée par la dynamique lente

A partir de ce modèle découplé, l'objectif de commande du système rapide est de maintenir la concentration au site effet ($y = x_4$) à une référence constante ($3.4 \mu g/ml$) correspondant à une valeur du BIS de 50 ($y_{BIS} = 50$). La structure de commande employée est donnée dans la figure 4 (avec $M_1 = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix}$).

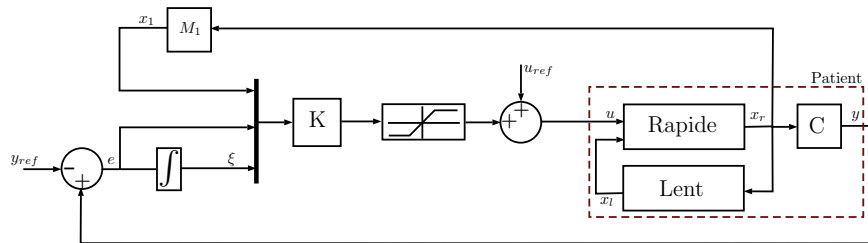


Figure 4. La structure de commande

Ainsi, si on note $x_r = [x_1 \ x_4]'$ les états rapides et $x_l = [x_2 \ x_3]'$ les états lents, en ajoutant les équations de la sortie et de son erreur à annuler, le système (1) s'écrit alors sous la forme :

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_r(t) &= A_r x_r(t) + B_r (\text{sat}_{u0}(u(t)) + u_{ref}) + A_{r1} x_l(t) \\
 \dot{x}_l(t) &= A_{lr} x_r(t) + A_l x_l(t) \\
 y(t) &= C x_r(t) \\
 e(t) &= y(t) - y_{ref}
 \end{aligned} \tag{4}$$

avec

$$A_r = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & 0 \\ k_{e0}/V_1 & -k_{e0} \end{bmatrix}; \quad A_{rl} = \begin{bmatrix} k_{21} & k_{31} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}; \quad B_r = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$A_l = \begin{bmatrix} -k_{21} & 0 \\ 0 & -k_{31} \end{bmatrix}; \quad A_{lr} = \begin{bmatrix} k_{12} & 0 \\ k_{13} & 0 \end{bmatrix}; \quad C = [0 \quad 1]$$

et $x_r(t) \in \mathbb{R}^{n_r}$, $u(t) \in \mathbb{R}^m$, $y(t) \in \mathbb{R}^p$, $x_l(t) \in \mathbb{R}^{n_l}$, les références constantes $y_{ref} \in \mathbb{R}^p$, $u_{ref} \in \mathbb{R}^m$ et l'erreur $e(t) \in \mathbb{R}^p$, avec $p = 1$, $n_r = 2$, $n_l = 2$, $m = 1$. La saturation de l'actionneur peut être définie par :

$$u(t) = \text{sat}_{u_0}(u(t)) = \text{sign}(u(t))\min\{|u(t)|, u_0\} \quad (5)$$

avec u_0 le seuil de saturation, $u_0 > 0$. Afin d'assurer le suivi de la sortie à une référence constante en régime permanent, une action intégrale est considérée comme suit :

$$\dot{\xi}(t) = e(t) \quad (6)$$

On introduit la variable d'erreur dans le nouveau vecteur des variables d'état pour le système rapide $z(t) = [x_1'(t) \quad e(t) \quad \xi(t)]'$, et le vecteur des perturbations pour le système rapide $w(t) = [x_l'(t) \quad y_{ref} \quad u_{ref}]'$. Le système (4) s'écrit alors :

$$\begin{aligned} \dot{z}(t) &= \mathbf{A}z(t) + \mathbf{B}_1 \text{sat}_{u_0}(u(t)) + \mathbf{B}_w w(t), \\ \dot{x}_l(t) &= A_l x_l(t) + A_{lz} z(t) \end{aligned} \quad (7)$$

avec

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} A_r & 0_{n_r \times p} \\ E_1' & 0_{p \times p} \end{bmatrix}, \quad E_1 = \begin{bmatrix} 0_{(n_r-p) \times p} \\ I_p \end{bmatrix}, \quad \mathbf{B}_1 = \begin{bmatrix} B_r \\ 0_{p \times m} \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{B}_w = E_2 [A_{rl} \quad A_r E_1 \quad B_r], \quad E_2 = \begin{bmatrix} I_{n_r} \\ 0_{p \times n_r} \end{bmatrix}, \quad A_{lz} = [A_{lr} \quad 0_{n_l \times m}]$$

REMARQUE 2. — *La dynamique lente (deuxième équation du système (7)) ne dépend pas explicitement de y_{ref} du fait que la structure de A_{lr} qui fait qu'elle n'est perturbée (explicitement) que par la concentration du compartiment central x_1 .*

Pour stabiliser le sous-système rapide du système (7), on considère le retour d'état $u(t) = Kz(t)$, $K \in \mathbb{R}^{m \times (n_r+p)}$, ce qui donne la boucle fermée suivante :

$$\begin{aligned} \dot{z}(t) &= (\mathbf{A} + \mathbf{B}_1 K)z(t) + \mathbf{B}_1 \phi(Kz(t)) + \mathbf{B}_w w, \\ \dot{x}_l(t) &= A_l x_l(t) + A_{lz} z(t) \end{aligned} \quad (8)$$

avec $\phi(u(t)) = \text{sat}_{u_0}(u(t)) - u(t)$ la zone morte de la non-linéarité.

2.5. Point d'équilibre

Dans sa région de linéarité

$$S(K, u_0) \triangleq \{z \in \mathbb{R}^{n+p}\} \quad (9)$$

le système (8) admet le modèle linéaire suivant :

$$\dot{z}(t) = (\mathbf{A} + \mathbf{B}_1 K)z(t) + \mathbf{B}_w w, \quad (10)$$

Par conséquent, si $(\mathbf{A} + \mathbf{B}_1 K)$ est Hurwitz,

$$z_e = -(\mathbf{A} + \mathbf{B}_1 K)^{-1} \mathbf{B}_w w_e, \quad (11)$$

où w_e est un vecteur constant. Le système (10) étant asymptotiquement stable et incluant un intégrateur, l'erreur en régime permanent devient nulle et le point d'équilibre $z_e \in S(K, u_0)$ prend la forme suivante :

$$z_e = \begin{bmatrix} x_{1e} \\ 0 \\ \xi_e \end{bmatrix}.$$

Par la suite, il conviendra de vérifier que le point d'équilibre du système bouclé (8) se trouve à l'intérieur de la région de linéarité.

2.6. Formulation du problème

De manière générale, le contrôle effectué par le médecin anesthésiste pour amener le patient dans l'état d'endormissement attendu ($y_{BIS} = 50$) est décomposé en deux parties. Il effectue une injection d'une dose initiale (bolus) avec un taux d'infusion élevé pendant un temps court pour amener rapidement le patient à l'inconscience et pas trop loin de la consigne. Puis, dans un second temps, il fixe un débit d'injection constant (boucle ouverte) correspondant autant que possible au débit d'équilibre (sachant que celui-ci est patient-dépendant et donc non connu). Dans ce travail, nous nous intéressons principalement à cette deuxième phase, à savoir proposer une stratégie de commande en boucle fermée permettant, après la première injection par le médecin anesthésiste, de ramener puis maintenir le patient dans la zone cible souhaitée et de suivre une référence constante du BIS.

Soit \mathcal{Z}_0 l'ensemble de conditions initiales admissibles et \mathcal{W}_0 l'ensemble de références et des perturbations admissibles pour le système (8). Sur la base de ces ensembles, le problème suivant peut être formulé :

PROBLÈME 3. — *Calculer la matrice de retour d'état K telle que, $\forall z(0) \in \mathcal{Z}_0$ et $\forall y_{ref}, u_{ref}, x_l$ tel que $w \in \mathcal{Q}_0$, le point d'équilibre $z_e \in S(K, u_0)$ est localement asymptotiquement stable, $y(t) \rightarrow y_{ref}$ quand $t \rightarrow \infty$, et $\mathcal{Z}_0, \mathcal{Q}_0$ sont des domaines d'invariance incluant cette cible dans lesquels les trajectoires des deux sous-systèmes restent confinées, en dépit des saturations et des incertitudes sur le système.*

3. Synthèse de correcteur

La proposition suivante donne une solution au problème 3 de synthèse du correcteur par retour d'état et d'établissement du domaine de stabilité asymptotique associé :

PROPOSITION 4. — *S'il existe une matrice symétrique définie positive $W \in \mathbb{R}^{(n_r+p) \times (n_r+p)}$, une matrice bloc diagonale symétrique définie positive $N \in \mathbb{R}^{(n_l+p+m) \times (n_l+p+m)}$, une matrice diagonale positive $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$, deux matrices $Y \in \mathbb{R}^{m \times (n_r+p)}$, $Z \in \mathbb{R}^{m \times (n_r+p)}$ et six scalaires positifs $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \eta$ et δ satisfaisant¹ :*

$$\begin{bmatrix} WA^{[i]'} + A^{[i]'}W + B_1Y + Y'B_1 + \tau_1W & \star & \star \\ & SB_1' - Z & -2S \\ & NB_w' & 0 \quad -\tau_2N \end{bmatrix} < 0 \quad (12)$$

$$\begin{bmatrix} RA_l^{[i]'} + A_l^{[i]'}R + \tau_3R & \star \\ & WA_{l_z}' - \tau_4W \end{bmatrix} < 0 \quad (13)$$

$$i = 1, \dots, 2^N = 8$$

et

$$-\tau_1\delta + \tau_2\eta < 0 \quad (14)$$

$$-\tau_3\eta + \tau_4\delta < 0 \quad (15)$$

$$\begin{bmatrix} W & Y_{(j)}' - Z_{(j)}' \\ Y_{(j)} - Z_{(j)} & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0, \quad j = 1, \dots, m \quad (16)$$

$$\begin{bmatrix} N & NM_{(j)}' \\ M_{(j)}N & \delta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0, \quad j = 1, \dots, m \quad (17)$$

avec

$$R = \begin{bmatrix} I_{n_l} & 0_{p+m} \end{bmatrix} N \begin{bmatrix} I_{n_l} \\ 0_{p+m} \end{bmatrix}, \quad M = \begin{bmatrix} 0_{n_r} & I_m \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_r & B_r \\ E_1' & 0_{p \times m} \end{bmatrix}^{-1} B_w$$

alors, le gain $K = YW^{-1}$ est tel que pour n'importe quel $w \in \mathcal{W}_0 = \mathcal{E}(N^{-1}, \delta) = \{w \in \mathbb{R}^{n_l+p+m}; w'N^{-1}w \leq \delta^{-1}\}$, les trajectoires du système saturé (4)-(5) restent dans l'ellipsoïde $\mathcal{Z}_0 = \mathcal{E}(W^{-1}, \eta) = \{z \in \mathbb{R}^{n_r+p}; z'W^{-1}z \leq \eta^{-1}\}$. Inversement, les trajectoires du sous-système lent restent dans l'ellipsoïde $\mathcal{E}(R^{-1}, \delta) = \{x_l \in \mathbb{R}^{n_l}; x_l'R^{-1}x_l \leq \delta^{-1}\}$ pour tout $z \in \mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$.

1. Dans les matrices symétriques de la proposition, la notation \star correspond aux blocs symétriques.

Preuve : La proposition étend des résultats publiés dans (Tarbouriech *et al.*, 2011) (proposition 3.10 p.146), pour le cas du système (4) découplant les dynamiques rapides et lentes du système complet. Ainsi, il s'agit de prouver de manière conjointe que les trajectoires du sous-système rapide contrôlé restent confinées dans $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$ pour toutes les trajectoires du sous-système lent elles-même confinées dans $\mathcal{E}(R^{-1}, \delta)$.

Considérons pour le sous-système rapide augmenté par l'action de l'intégrateur la fonction de Lyapunov $V(z) = z'W^{-1}z$, $W = W' > 0$. En utilisant la S-procédure, s'il existe $\tau_1 > 0$ et $\tau_2 > 0$ tels que

$$\dot{V}(z) + \tau_1(z'W^{-1}z - \eta^{-1}) + \tau_2(\delta^{-1} - w'N^{-1}w) < 0 \quad (18)$$

alors $\dot{V}(z) < 0$, $\forall z \in \mathbb{R}^{n_r+p} \notin \text{int}(\mathcal{E}(W^{-1}, \eta))$, où $\text{int}(\cdot)$ représente l'intérieur de l'ellipsoïde, et $\forall w \in \mathcal{E}(N^{-1}, \delta)$. Par ailleurs, on utilise la condition de secteur modifiée (Tarbouriech *et al.*, 2011) qui dit que pour n'importe quel z appartenant au polyèdre $\mathcal{S}(|K - G|, u_0)$ défini par :

$$\mathcal{S}(|K - G|, u_0) = \{z \in \mathbb{R}^{n_r+p}; -u_0 \leq (K - G)z \leq u_0\}$$

la condition de secteur suivante est vérifiée,

$$\phi(Kz)'S^{-1}(\phi(Kz) + Gz) \leq 0$$

avec $\phi(Kz) = \text{sat}_{u_0}(Kz) - Kz$, et S une matrice diagonale positive. Ainsi, une condition suffisante pour vérifier la relation (18) est que

$$\begin{aligned} \dot{V}(z) + \tau_1 z'W^{-1}z - \tau_2 w'N^{-1}w \\ - 2\phi(Kz)'S^{-1}(\phi(Kz) + Gz) < 0 \end{aligned} \quad (19)$$

où

$$-\tau_1 \eta^{-1} + \tau_2 \delta^{-1} < 0 \quad (20)$$

pourvu que $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta) \subseteq \mathcal{S}(|K - G|, u_0)$, ce qui est assuré en satisfaisant l'inégalité (16). En notant $Z = GW$ et $Y = KW$, l'inégalité (19) peut s'écrire sous la forme

$$\chi' \begin{bmatrix} W(\mathbf{A} + \mathbf{B}_1 K)' + (\mathbf{A} + \mathbf{B}_1 K)W + \tau_1 W & \mathbf{B}_1 S - Z' & \mathbf{B}_w N \\ \mathbf{S}\mathbf{B}'_1 - Z & -2S & 0 \\ \mathbf{N}\mathbf{B}'_w & 0 & -\tau_2 N \end{bmatrix} \chi < 0 \quad (21)$$

avec $\chi = \begin{bmatrix} W^{-1}z \\ S^{-1}\phi(Kx_r) \\ N^{-1}w \end{bmatrix}$ qui est donc satisfaite si l'inégalité (12) est vérifiée. Ainsi la satisfaction de (12), (16) et (14) garantit l'invariance de l'ellipsoïde $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$ pour le système rapide, pour tout $w \in \mathcal{E}(N^{-1}, \delta)$.

De manière similaire, la satisfaction des relations (13) et (15) assure l'invariance de l'ellipsoïde $\mathcal{E}(R^{-1}, \delta)$ pour le système lent, pour tout $z \in \mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$.

Pour garantir que $z_e \in S(K, u_0)$, il faut de vérifier que $|Kz_e| \leq u_0$. Or, sachant que $\begin{bmatrix} A_r & B_r \\ E'_1 & 0_{p \times m} \end{bmatrix}^{-1}$ est une matrice carrée inversible, on peut écrire

$$Kz_e = - \underbrace{K(\mathbf{A} + \mathbf{B}_1 K)^{-1}}_M \mathbf{B}_w w_e \quad (22)$$

$$\underbrace{\begin{bmatrix} 0_{n_r} & I_m \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_r & B_r \\ E'_1 & 0_{p \times m} \end{bmatrix}^{-1}}_M$$

Donc, pour vérifier que $|Kz_e| \leq u_0$, ou de manière équivalente $|Mw_e| \leq u_0$, il suffit de vérifier que $\mathcal{E}(N^{-1}, \delta)$ est inclus dans

$$S(M, u_0) \triangleq \{w_e \in \mathbb{R}^{n_i+p+m}; |Mw_e| \leq u_0\} \quad (23)$$

ce qui est assuré en satisfaisant l'inégalité (17).

Enfin, la satisfaction de la relation (12) implique que la matrice $\mathbf{A} + \mathbf{B}_1 K$ est Hurwitz. ■

4. Illustration numérique

Pour une large gamme de patients adultes, hommes et femmes, dont l'âge varie entre 20 et 70 ans, le poids entre 50 et 100 kg et la taille entre 140 et 200 cm, les intervalles de paramètres incertains, calculés avec le modèle Schnider, sont donnés dans le tableau 2 et utilisés pour définir les huit sommets du polytope.

Tableau 2. Variabilité des paramètres

Paramètre	k_{10}	k_{21}	k_{12}
intervalle	[0.2497, 0.8982]	[0.2066, 0.4876]	[0.0655, 0.0720]

La Proposition 4 nous permet de faire la synthèse de correcteurs par retour d'état et de caractériser des ensembles invariants pour les deux sous-systèmes lent et rapide avec la prise en compte de la saturation de la commande. Pour notre cas d'application on cherche à maintenir y_{BIS} dans l'intervalle [40, 60] ce qui revient à imposer des bornes sur la concentration au site effet :

$$e_{min} \leq e \leq e_{max} \quad (24)$$

avec $e_{max} = -e_{min} = 0.5$. Ces contraintes sur l'état peuvent être écrites sous la forme :

$$\mathcal{P} = \{z \in \mathbb{R}^{(n_r+p)}; a'_k z \leq 1, k = 1, \dots, q_r\} \quad (25)$$

et la condition

$$a'_k W a_k \leq \eta, \quad k = 1, \dots, q. \quad (26)$$

permet de garantir que $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta) \subset \mathcal{P}$ (Boyd *et al.*, 1994).

Par ailleurs, l'objectif de la synthèse est aussi de maximiser l'ensemble des perturbations admissibles affectant le système rapide (i.e. l'ensemble invariant du système lent). Idéalement, il s'agirait d'inclure l'état $x_{le} = [-x_{e2} \ -x_{e3}]'$ du système lent correspondant au patient réveillé (pas de drogue) dans l'ensemble $\mathcal{E}(R, \delta^{-1})$. En pratique, il n'est pas cependant nécessaire d'inclure ce point initial car dès une première injection dans le sang, la drogue s'accumule dans les autres compartiments et on cherche simplement à inclure une fraction de la condition initiale dans $\mathcal{E}(R, \delta^{-1})$ au travers de la contrainte supplémentaire :

$$\begin{bmatrix} \delta & \kappa \delta x'_{le} \\ \kappa \delta x_{le} & R \end{bmatrix} \geq 0 \quad (27)$$

avec $\kappa \in [0, 1]$.

Enfin, pour avoir des gains de retour d'état réalistes on ajoute la condition LMI suivante qui permet de limiter $\|K\|_2$ par $\sqrt{\sigma}$ (voir Annexe) :

$$\begin{bmatrix} \sigma I & Y \\ Y' & 2W - I \end{bmatrix} \geq 0 \quad (28)$$

Une solution au Problème 3 est alors donnée par la résolution du problème d'optimisation suivant :

$$\begin{aligned} \min & \quad -\text{Trace}(W) + \eta \\ \text{sous} & \quad (12) - (17), (26) - (28) \end{aligned}$$

Le choix des paramètres de la S-procédure τ_i , ($i = 1, \dots, 4$), peut avoir un impact sur la faisabilité du problème d'optimisation et l'estimation des ensembles d'invariance. En effet, τ_1 peut être utilisé comme contrainte de placement de pôle pour la matrice $\mathbf{A} + \mathbf{B}_1 K$ et par conséquent améliorer la rapidité du sous-système rapide qui peut aller jusqu'à trois fois sa rapidité en boucle ouverte. Mais ceci va à l'encontre des estimations des ensembles \mathcal{Z}_0 et \mathcal{Q}_0 . Le paramètre τ_3 ne peut pas être supérieur à deux fois la plus petite valeur propre de A_l et τ_2 et τ_4 dépendent, respectivement, de τ_1 et τ_3 conformément aux conditions (14) et (15). κ , quant à lui, sert à conditionner l'ensemble des perturbations \mathcal{Q}_0 . En fixant $\tau_1 = 0.5$, $\tau_2 = 0.5$, $\tau_3 = 2.1e-3$, $\tau_4 = 2e-3$, $\kappa = 0.25$ et en utilisant le solveur LMILAB, la résolution du problème d'optimisation prend 0.87 secondes et donne :

$$K = [-1.0663 \quad -10.0989 \quad -4.7785]$$

ainsi que les domaines \mathcal{Z}_0 et \mathcal{Q}_0 dont des projections sont données dans les figures 5 et 6. Plus précisément, la Figure 5 correspond à la projection de l'ellipse \mathcal{Z}_0 dans

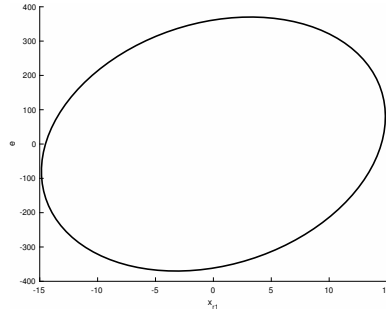


Figure 5. *Domaine d'invariance du sous-système rapide*

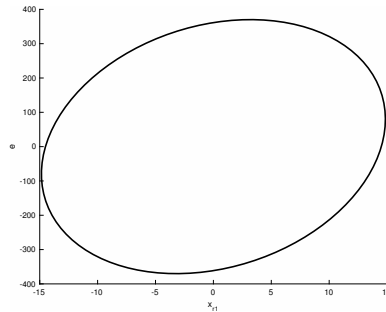


Figure 6. *Domaine d'invariance du sous-système lent*

le sous-espace correspond à la dynamique rapide $([x_1 \ e]')$ et la figure 6 correspond à l'ensemble admissible pour les états du sous-système lent.

Dans les simulations suivantes on évalue la stratégie de contrôle à commutation suivante :

$$u = \begin{cases} u_{max} + u_{ref} & \text{si } t \leq 1min \\ sat_{u_0}(Kz) + u_{ref} & \text{si } t > 1min \end{cases}$$

avec $u_{max} = 65mg/min$ et $u_0 = u_{ref} = 6mg/min$. Il y a deux raisons qui nous amènent à introduire cette loi pratique. La première raison est d'imiter la pratique médicale, avec un bolus initial permettant une induction de l'hypnose rapide avant de fermer la boucle. La deuxième raison est liée au problème formellement décrit dans la section 2 et qui garantit le fonctionnement de la boucle fermée une fois dans l'ensemble \mathcal{Z}_0 . Le bolus initial permet ainsi d'amener rapidement le système dans \mathcal{Z}_0 pour pouvoir ensuite enclencher la commande en boucle fermée.

Cette loi de commande a été testée en simulation, selon le modèle (1), sur un ensemble de 7 patients adultes, hommes et femmes avec des caractéristiques différentes, appartenant à l'intervalle considéré pour la synthèse du correcteur puis sur trois enfants dont les caractéristiques sortent de cette gamme d'incertitudes (tableau 3).

Tableau 3. Ensemble de données patients

	Age (an)	height (cm)	weight (kg)	sexe
1	20	140	38	F
2	43	155	55	F
3	52	160	65	M
4	35	170	73	F
4	56	185	84	M
6	32	200	85	M
7	70	177	77	M
1	10	125	32	M
2	5	92	15	F
3	3	85	12	M

Les figures 7 et 8 montrent l'évolution de la concentration au site effet et du BIS pour les sept patients adultes tandis que la figure 9 rapporte la valeur de la commande (débit de l'injection de la drogue en mg/min). On peut vérifier que le BIS reste bien dans la fourchette [40, 60], que le temps de la phase induction i.e., le temps pour que le BIS atteigne 60 ne dépasse pas 2 minutes et que l'erreur de position s'annule en régime permanent pour l'ensemble de patients considéré lors de la synthèse de correcteur.

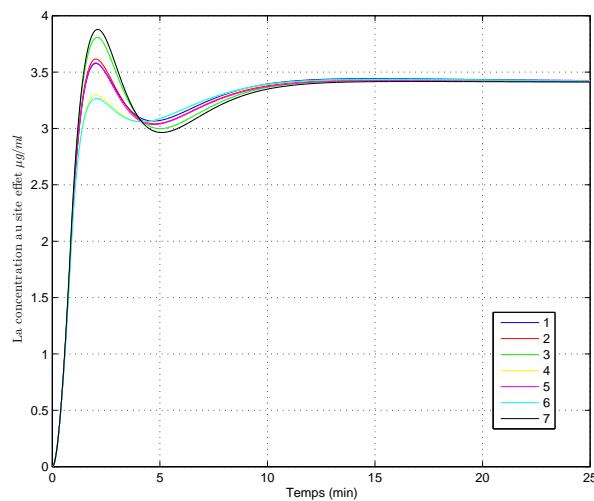


Figure 7. L'évolution de la concentration au site effet pour les 7 patients adultes

On applique ce même correcteur sur les trois enfants dont les paramètres sont spécifiés dans le tableau 3. L'évolution de la concentration au site effet et du BIS est rapportée dans la figure 10. On peut constater que la contrainte de maintenir le BIS dans l'intervalle [40, 60] n'est pas respectée, ce qui était attendu dans la mesure où les caractéristiques enfants n'ont pas été prises en compte dans la synthèse du correcteur, ce qui peut affecter la faisabilité du problème ou du moins réduire les performances.

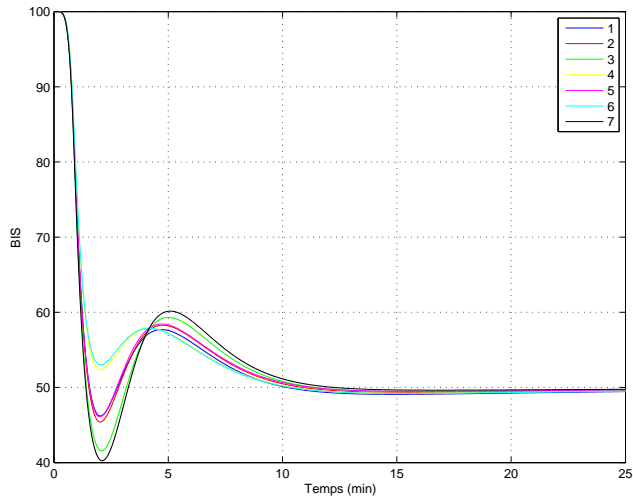


Figure 8. La réponse du BIS pour les 7 patients adultes

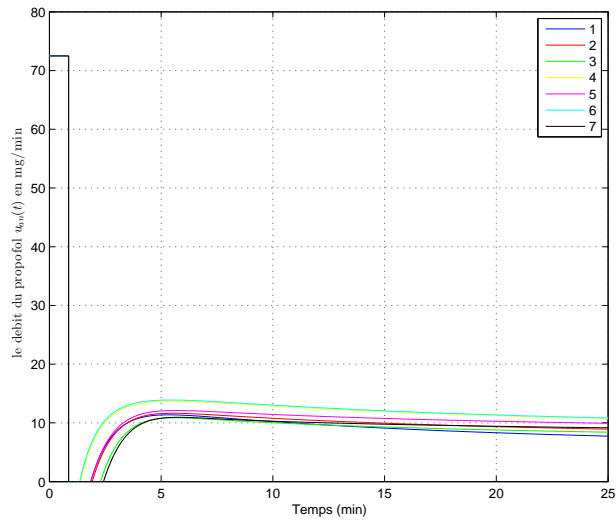


Figure 9. Le débit du propofol pour les 7 patients adultes

Il serait ainsi plus adapté de proposer, en utilisant la même stratégie, un correcteur spécifique à la classe des enfants.

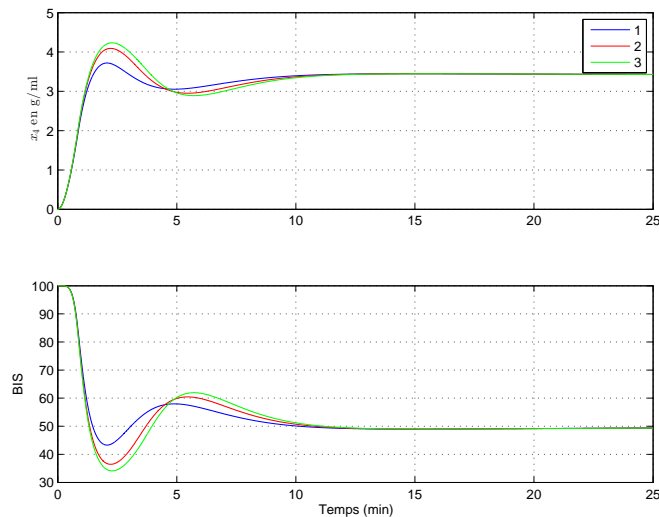


Figure 10. L'évolution de la concentration au site effet et du BIS pour les enfants

5. Conclusion

Dans cet article, nous avons présenté une approche de synthèse de correcteur robuste de retour d'état sur un modèle découplé et augmenté pour l'anesthésie. Une décomposition du modèle global issu de la littérature en deux sous-systèmes rapide et lent nous permet en effet de focaliser notre objectif de commande sur le système d'intérêt : le système rapide avec le système lent comme perturbation. Le système rapide est ensuite augmenté avec un intégrateur afin d'annuler l'erreur statique et faire un suivi d'une référence constante.

La prochaine étape sera d'étendre l'approche à la conception d'un retour de sortie dynamique sur le BIS, afin d'avoir une loi de commande plus réaliste utilisant en particulier la mesure du BIS plutôt que l'état de sous-système rapide comme entrée du correcteur. En outre, le correcteur synthétisé garantit de garder le BIS dans l'intervalle [40,60], mais ne traite pas formellement de la phase d'induction correspondant à la première injection de médicament produit par l'anesthésiste. Pour finaliser l'automatisation de l'ensemble du processus, la prochaine étape serait de proposer une loi de commande commutée inspirée par la pratique. Cette loi permettrait non seulement de reproduire les stratégies mises en place par l'anesthésiste, mais aussi d'accélérer la phase d'induction avant de commuter sur la phase de maintenance en boucle fermée.

Bibliographie

- Absalom A. R., Kenny G. N. C. (2003). Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index : Performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 90, p. 737–741.
- Absalom A. R., Sutcliffe N., Kenny G. N. (2002). Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index : performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. *Anesthesiology*, vol. 96, n° 10, p. 67–73.
- Bailey J. M., Haddad W. M. (2005). Drug dosing control in clinical pharmacology. *IEEE Control Systems Magazine*, vol. 25, n° 2, p. 35–51.
- Beck C. L. (2015). Modeling and control of pharmacodynamics. *European Journal of Control*, vol. 24, p. 33–49.
- Boyd S., El Ghaoui L., Feron E., Balakrishnan V. (1994). *Linear Matrix Inequalities In System And Control Theory*. Philadelphia, Siam.
- Haddad W. M., Hayakawa T., Bailey J. M. (2003). Adaptive control for non-negative and compartmental dynamical systems with applications to general anesthesia. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, vol. 17, n° 3, p. 209–235.
- James W. (1976). *Research on obesity*. London, Her majesty's stationary office.
- Kokotovic P. V., Khalil H. K., O'Reilly J. (1987). *Singular perturbation methods in control: analysis and design* (vol. 29). New York, Academic.
- Lemos J., Caiado D., Costa B., Paz L., Mendonça T., Esteves S. *et al.* (2014). Robust control of maintenance-phase anesthesia. *IEEE Control Systems Magazine*, vol. 34, n° 6, p. 24–38.
- Nascu I., Krieger A., Ionescu C. M., Pistikopoulos E. N. (2015). Advanced model based control studies for the induction and maintenance of intravenous anaesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, n° 3, p. 832–841.
- Schnider T. W., Minto C. F., Gambus P. L., Andresen C., Goodale D. B., Shafer S. L. *et al.* (1998). The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*, vol. 88, n° 5, p. 1170–1182.
- Soltero D. E., Faulconer A. J., Bickford R. G. (1951). Anesthesiology. *The clinical application of automatic anesthesia*, vol. 12, n° 5, p. 574,582.
- Soltész K. (2013). *On Automation in Anesthesia*. Thèse de doctorat non publiée, Lund University, Sweden.
- Tarbouriech S., Garcia G., Gomes da Silva Jr J. M., Queinnec I. (2011). *Stability and Stabilization of Linear Systems with Saturating Actuators*. London, Springer-Verlag.
- van Heusden K., Dumont G. A., Soltesz K., Petersen C. L., Umedaly A., West N. *et al.* (2014). Design and clinical evaluation of robust pid control of propofol annesthesia in children. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 22, n° 2, p. 491 - 501.
- van Heusden K., West N., Umedaly A., Ansermino J., Merchant R., Dumont G. (2014). Safety, constraints and anti-windup in closed-loop anesthesia. In *19th world ifac congress*, p. 6569-6574. Cape Town, South Africa.

Zabi S., Queinnec I., Tarbouriech S., Garcia G., Mazerolles M. (2015a). New approach for the control of anesthesia based on dynamics decoupling. In *IFAC symposium on biological and medical systems (bms)*. Berlin, Germany.

Zabi S., Queinnec I., Tarbouriech S., Garcia G., Mazerolles M. (2015b). Nouvelle approche pour la commande de l'anesthésie basée sur un découplage du problème. In *Journées doctorales MACS*. Bourges, France.

Annexe

Pour borner la norme $\|K\|_2$ par $\sqrt{\sigma}$, nous pouvons écrire :

$$K'K = W^{-1}Y'YW^{-1} \leq \sigma I \quad (29)$$

$$\Leftrightarrow \sigma I - W^{-1}Y'YW^{-1} \geq 0 \quad (30)$$

En utilisant le complément de Schur, (30) s'écrit de manière équivalente :

$$\begin{bmatrix} \sigma I & Y \\ Y' & W^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad (31)$$

Par ailleurs, en considérant $W = W'$ et en utilisant la condition de carré parfait :

$$(W - I)(W - I) \geq 0 \quad (32)$$

où, de manière équivalente,

$$W^2 \geq 2W - I \quad (33)$$

on obtient que (28) est une condition suffisante pour vérifier (31) et donc satisfaire la condition sur la norme 2 de K .

Article soumis le 18/09/2015

Accepté le 18/04/2017

