

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Polytechnique



Département d'Automatique
Laboratoire de Commande des Processus

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme
D'Ingénieur d'Etat en Automatique

**Analyse comportementale et thérapie optimale de
l'hématopoïèse dans le cas de la Leucémie Myéloïde Aigüe.
Approche par passivité.**

**Akram BOUCENINA
Mohammed BOUKHECHEM**

Sous la direction de:
**Mr M. CHAKIR
Mr A. ZENATI**

Présenté et soutenu publiquement le 24 juin 2018

Composition du Jury:

Président : Pr. B. HEMICI Professeur à l'ENP
Promoteurs : Mr. M. CHAKIR MCB à l'ENP
Mr. A. ZENATI Docteur à l'ENP
Examineur : Pr. M. TADJINE Professeur à l'ENP

ENP 2018

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Polytechnique



Département d'Automatique
Laboratoire de Commande des Processus

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme
D'Ingénieur d'Etat en Automatique

**Analyse comportementale et thérapie optimale de
l'hématopoïèse dans le cas de la Leucémie Myéloïde Aigüe.
Approche par passivité.**

**Akram BOUCENINA
Mohammed BOUKHECHEM**

Sous la direction de:
**Mr M. CHAKIR
Mr A. ZENATI**

Présenté et soutenu publiquement le 24 juin 2018

Composition du Jury:

Président : Pr. B. HEMICI Professeur à l'ENP
Promoteurs : Mr. M. CHAKIR MCB à l'ENP
Mr. A. ZENATI Docteur à l'ENP
Examineur : Pr. M. TADJINE Professeur à l'ENP

ENP 2018

Remerciement

*“Nous tenons tout d’abord à remercier nos encadreurs **Mr. Messaoud Chakir** et **Mr. Abdelhafid Zenati** pour leur conseils dans le domaine de la recherche scientifique, leur directives et leur suivi continu. Nous remercions aussi **Mr. Mohamed Tadjine** professeur à l’Ecole Nationale Polytechnique d’Alger qui nous a orienté durant notre travail”*

*“Nous somme très reconnaissants à **Mr. Boualem Hemici** professeur à l’Ecole Nationale Polytechnique d’Alger d’avoir accepter la présidence du jury.”*

“Nous tenons également à remercier tous les enseignants ayant contribué à notre formation et ce depuis le tronc commun jusqu’à la dernière année de graduation.”

“Enfin, nous adressons toutes nos reconnaissances à nos Familles qui nous ont toujours accompagné, soutenu et aidé dans la vie.”

ملخص - النماذج الرياضية هي أداة بحث قوية يمكن تطبيقها على فهم مرض سرطان الدم. وقد تم تطبيقها لتقييم العلاجات الحالية واقتراح علاجات جديدة. يهدف عملنا إلى دراسة استقرار نموذج خلايا الدم في كل من الحالة السليمة وحالة سرطان الدم النخاعي الحاد باستخدام مقاربة السلبية؛ و التي تهدف إلى العثور على الشروط التي تؤول من أجلها كمية الخلايا إلى قيم محددة (حالة التوازن) في حالة حدوث اضطراب، وبالتالي فإن العلاج يقضي الخلايا غير المرغوب فيها إذا ما تغيرت الشروط. نقترح أيضا علاج باستعمال التحكم الأمثل القائم على السلبية الذي يقلل من عدد الخلايا السرطانية والآثار الجانبية للعلاج.

كلمات مفتاحية - سرطان الدم، التأخر الموزع، النمذجة، الاستقرار، العلاج الأمثل على أساس السلبية، النظام المتوسط، تحليل السلبية.

Abstract - Mathematical models are a powerful research tool that can be applied to understanding leukemia. They have been applied to evaluate existing therapies and to suggest new ones. In our work, we aim to study the global stability of the hematopoiesis cells dynamics model in both healthy and Acute Myeloid Leukemia situation using the passivity approach; the idea is to find the conditions for which the quantity of the cells can only tend to determined values (equilibrium state) in the event of a disturbance, so the control removes unwanted cells in the event of conditions change. We propose also a therapy approach based on a passivity-based optimal control which minimizes the number of cancerous cells and the side effects of the treatment.

Key-words : Leukemia, Distributed Delay, Modeling, Global stability, Passivity-based optimal control therapy, Averaged system, Passivity analysis.

Résumé - Les modèles mathématiques sont un outil de recherche puissant qui peut être appliqué à la compréhension de la leucémie. Ils ont été appliqués pour évaluer les thérapies existantes et en suggérer de nouvelles. Dans notre travail, nous visons à étudier la stabilité globale de la dynamique des cellules de l'hématopoïèse dans la situation saine et dans celle de la leucémie myéloïde aiguë en utilisant l'approche de la passivité. L'idée est de trouver les conditions pour lesquelles les quantités de cellules ne peuvent tendre que vers des valeurs déterminées (état d'équilibre) en cas de perturbation, la thérapie élimine donc les cellules indésirables en cas de changement de conditions. Nous proposons ainsi une approche thérapeutique basée sur une commande optimale passive qui minimise le nombre de cellules cancéreuses et les effets secondaires du traitement.

Mots-clés : leucémie, retard distribué, modélisation, stabilité globale, traitement de contrôle optimal basé sur la passivité, système moyen, analyse de passivité.

Table des matières

Remerciement

Résumé

Table des Matières

Liste des Abréviations

Liste des Symboles

Introduction Générale	9
1 Modélisation mathématique de l'hématopoïèse et de la LMA	11
1.1 création et renouvellement des cellules sanguines	11
1.2 Modélisation de l'hématopoïèse	13
1.3 La leucémie Myéloïde Aigue LMA	17
1.4 Modélisation de la LMA	18
1.5 Conclusion	19
2 Outils d'analyse de stabilité : Théorie des systèmes passifs	21
2.1 Introduction	21
2.2 Notions Mathématiques	22
2.2.1 Espaces \mathcal{L}_q	22
2.2.2 La norme de l'espace \mathcal{L}_q	22
2.2.3 L'opérateur dans l'espace \mathcal{L}_q	22
2.2.4 La fonction sans mémoire	22
2.2.5 La dérivée de Lie	22
2.2.6 Fonction de stockage	23
2.2.7 Système dissipatif	23
2.2.8 Inégalité intégrale	23
2.3 Les systèmes passifs	23
2.3.1 Système statique passif	23
2.3.2 Système dynamique passif	24
2.3.2.1 Définition différentielle et équation énergétique d'équilibre .	25
2.3.2.2 Définition intégrale	26
2.3.3 Signification graphique de la passivité	26
2.3.4 Excès et restriction de la passivité	26
2.3.4.1 Action parallèle d'entrée	26

2.3.4.2	Rétroaction de la sortie	27
2.3.4.3	Combinaison des deux actions	28
2.3.5	Passivité des systèmes linéaires	29
2.3.5.1	Fonctions de transfert réelles positives	29
2.3.6	Passivité des systèmes non linéaires	29
2.3.7	Propriétés des systèmes passifs	30
2.3.7.1	Connexion parallèle	30
2.3.7.2	Connexion par rétroaction	30
2.4	Stabilité \mathcal{L}_2 et stabilité de Lyapunov	31
2.5	Analyse de passivité des systèmes à retard d'état	32
2.5.1	Formulation de problème	32
2.5.2	Analyse de passivité	33
3	Application à l'analyse du modèle de l'hématopoïèse et la LMA	35
3.1	Introduction	35
3.2	Recherche des points d'équilibre du modèle de l'hématopoïèse	35
3.3	Modèle moyen	36
3.4	Analyse de passivité du modèle de l'hématopoïèse	37
3.4.1	Méthode de LMI	37
3.4.2	Décomposition en fonctions de transferts avec une connexion de rétroaction	38
3.4.3	La méthode directe	39
3.5	Analyse de passivité du modèle de la LMA	40
3.5.1	Méthode de LMI	40
3.5.2	Méthode directe	41
3.6	Conclusion	43
4	Approches Thérapeutiques	45
4.1	Introduction	45
4.2	La commande passive optimale	45
4.2.1	La Commande Basée sur la Passivité PBC	45
4.2.2	La commande optimale	46
4.2.3	Le principe de Pontryagin	47
4.2.4	Synthèse de la commande passive optimale	47
4.3	La commande par mode glissant	51
4.3.1	Théorie de la commande par mode glissant	51
4.3.1.1	Le choix de la surface de glissement	51
4.3.1.2	Établissement des conditions de la convergence	51
4.3.1.3	La détermination de la loi de commande	52
4.3.2	Synthèse de la commande par mode glissant	52
4.4	La commande par difféomorphisme	53
4.4.1	Théorie de la commande par difféomorphisme	53
4.4.2	Synthèse de la commande par difféomorphisme	55
4.5	Conclusion	56
	Conclusion Générale	57

Liste des Abréviations

CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
LMA	Leucémie Myéloïde Aïgue
CSL	Cellules Souches Leucémiques
LB	Lymphocytes B
LT	Lymphocytes T
EDP	Equation aux Dérivées Partielles
LMI	Linear Matrix Inequality
PBC	Passivity Based Control
LKF	Lyapunov
MFT	Matrice Fonction Transfert

Liste des Symboles

\mathfrak{R}^n	Espace euclidien
\mathcal{L}_2	Espace de Lebesgue
∇	Opérateur gradient
y	Vecteur sortie
u	Vecteur entrée
$V(x)$	Fonction de stockage
$G(s)$	MFT
$L_f h$	dérivée de Lie de h le long de f
$diag\{.\}$	Matrice diagonale
I_n	Matrice Identité
$P = P^T$	Matrice symétrique
$M > 0$	Matrice définie positive
H	Hamiltonien
$X(t)$	Vecteur d'état
$\Psi(t)$	Vecteur d'état adjoint
$S(x)$	Surface de glissement
$sign$	Fonction Signe
$tanh$	Tangent hyperbolique
t	temps
τ, T	constantes du temps

Introduction Générale

La modélisation mathématique en biologie et en médecine est en plein essor depuis quelques années. En effet, elle est utilisée pour rechercher les mécanismes responsables de l'évolution de la dynamique observée. Cette étape est essentielle afin d'éviter la réalisation d'expériences souvent très coûteuses ou dangereuses et qui s'avèrent ensuite inexploitable. D'autre part, les biologistes sont confrontés parfois à des problèmes très complexes et doivent alors connecter leur discipline aux mathématiques et aux sciences de l'ingénierie. La formulation mathématique des problèmes biomédicaux est une phase importante pour comprendre et prédire le comportement de l'organisme contrôlé. Elle peut identifier les mécanismes qui contrôlent la progression d'une maladie, ou motiver et guider de futures conceptions expérimentales et cliniques.

Les questions scientifiques auxquelles on a consacré notre activité de recherche concernent la modélisation et l'étude mathématique de processus biologiques sont liés aux dynamiques de populations cellulaires. Les modèles de population cellulaire ont été étudiés intensivement depuis les années 1960 et intéressent encore beaucoup de chercheurs.

Le cancer est une maladie complexe et l'une des plus meurtrières de notre ère moderne. Aussi, comprendre le développement d'une tumeur cancéreuse est primordial pour améliorer les thérapies. La complexité d'un tel challenge réside dans la multiplicité des échelles et des phénomènes mis en jeu : complexité génétique, subcellulaire, cellulaire avec interaction forte avec l'anatomie.

La leucémie est un cancer des cellules de la moelle osseuse responsables de la production des cellules sanguines, d'où le terme parfois utilisé de cancer du sang. La leucémie aiguë est la plus fréquente des leucémies. Elle est la première cause de décès liés aux cancers chez l'enfant.

En intégrant les connaissances médicales au sein d'une modélisation mathématique et en utilisant celle-ci pour simuler la croissance tumorale, il est possible d'approfondir nos connaissances des ressorts de la maladie. Les simulations numériques peuvent aider à l'étude de mécanismes particuliers, à la compréhension de la façon dont un traitement va agir au niveau macroscopique, enfin, à l'évaluation de son efficacité. Elles aident aussi à l'optimisation des traitements et au développement de nouvelles modalités pour les thérapies.

But du mémoire Ce travail a été effectué dans les locaux du Laboratoire de Commande des Processus LCP de l'École Nationale Polytechnique. Les modèles décrivant le processus de l'hématopoïèse et La Leucémie Myéloïde Aigüe, sur lesquels nous avons travaillé sont modélisés par des modèles de systèmes non linéaires à retards distribués, le retard représente

la durée du cycle cellulaire. Le but étant donc de trouver les conditions de stabilité de ces modèles et de proposer des approches thérapeutiques. Au premier chapitre est exposé le modèle de l'hématopoïèse ainsi le modèle de La leucémie Myéloïde Aigue LMA sur lesquels va porter notre analyse. Le chapitre suivant est consacré à la théorie de la passivité. Le troisième chapitre comporte l'analyse détaillée des modèles par des outils de passivité. Enfin, le dernier chapitre est consacré aux approches thérapeutiques. Par ce travail, on espère fournir aux thérapeutes des conditions théoriques de stabilisation pour le contrôle thérapeutique et le traitement de la leucémie aiguë.

Chapitre 1

Modélisation mathématique de l'hématopoïèse et de la LMA

1.1 création et renouvellement des cellules sanguines

L'hématopoïèse représente l'ensemble des processus physiopathologiques qui concourent à la fabrication, à la maturation et au remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Chez l'être humain, une petite population de cellules souches pluripotentes et indifférenciées, situées dans la moelle osseuse, appelées cellules souches hématopoïétiques (CSH), assurent cette activité de production et de renouvellement des cellules sanguines.

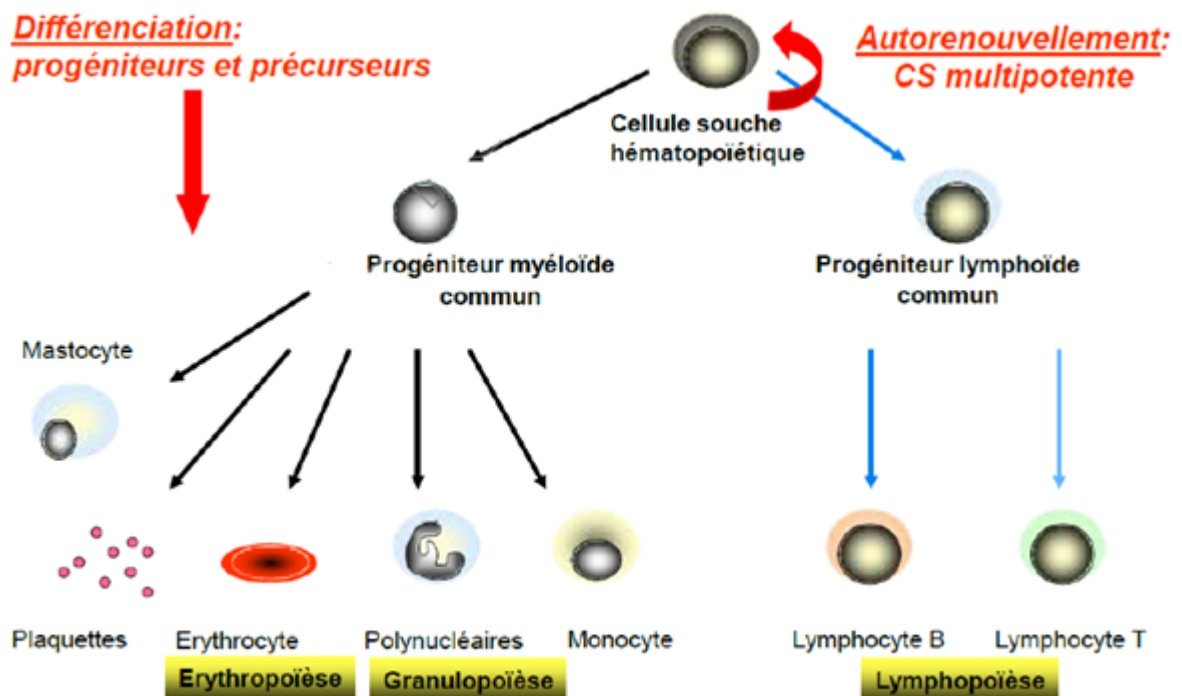


FIGURE 1.1: Processus de l'hématopoïèse

L'auto-renouvellement d'une cellule est sa capacité à se multiplier pour donner des cellules filles identiques à la cellule souche mère. C'est une caractéristique essentielle car elle assure le maintien et la réserve de cellules souches à l'intérieur de la moelle osseuse. Quant à la différenciation, elle se fait sous l'action de facteurs de croissance et produit des cellules de plus en plus matures. C'est un processus irréversible dans lequel une cellule souche s'engage. Au final, la cellule engagée dans une lignée cellulaire devient une cellule totalement différenciée, mature et qui entre dans la circulation sanguine (principalement les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes).

L'hématopoïèse normale est donc un processus qui permet l'équilibre entre l'autorenouvellement des cellules et leur différenciation. Les progéniteurs seront capables de donner, après différenciation, tous les types de cellules sanguines : hématocytes, leucocytes et plaquettes. La première différenciation d'une cellule souche multipotente après sa mise en cycle se fait vers la lignée lymphoïde ou vers la lignée myéloïde. La cellule souche lymphoïde possède la potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes (T et B).

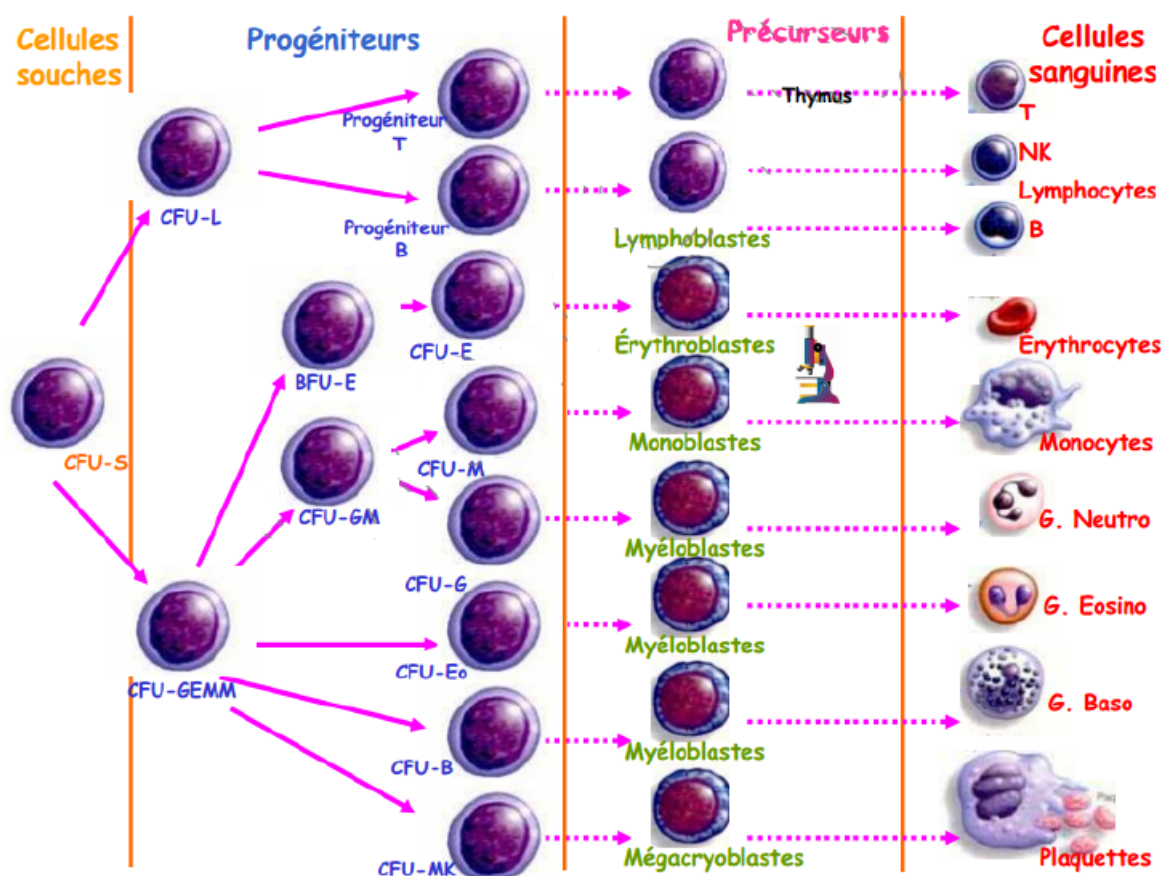


FIGURE 1.2: Progéniteurs et précurseurs des cellules sanguines

Les progéniteurs sont au premier stade du processus de différenciation des cellules souches. Morphologiquement ils restent identiques aux cellules souches et gardent leur capacité d'auto-renouvellement. En revanche, les précurseurs sont les premières cellules morphologiquement identifiables (frottis médullaires) et elles perdent la capacité de renouvellement.

1.2 Modélisation de l'hématopoïèse

L'évolution et les interactions entre les différentes générations de cellules de lignée myéloïde sont illustrées par le schéma de la figure. Ce modèle a été établi par Adimy et Crauste [2] afin de décrire le processus de l'hématopoïèse.

En conformité avec l'expertise et l'expérience biologique, on considère deux populations différentes de cellules : les cellules immatures (n générations) et les cellules matures (m générations). Pour la première population on constate l'existence de deux sous-populations : les cellules proliférantes de densité p_i et les cellules quiescentes (non-proliférantes) qui représentent en réalité la majorité des cellules d'une génération donnée i .

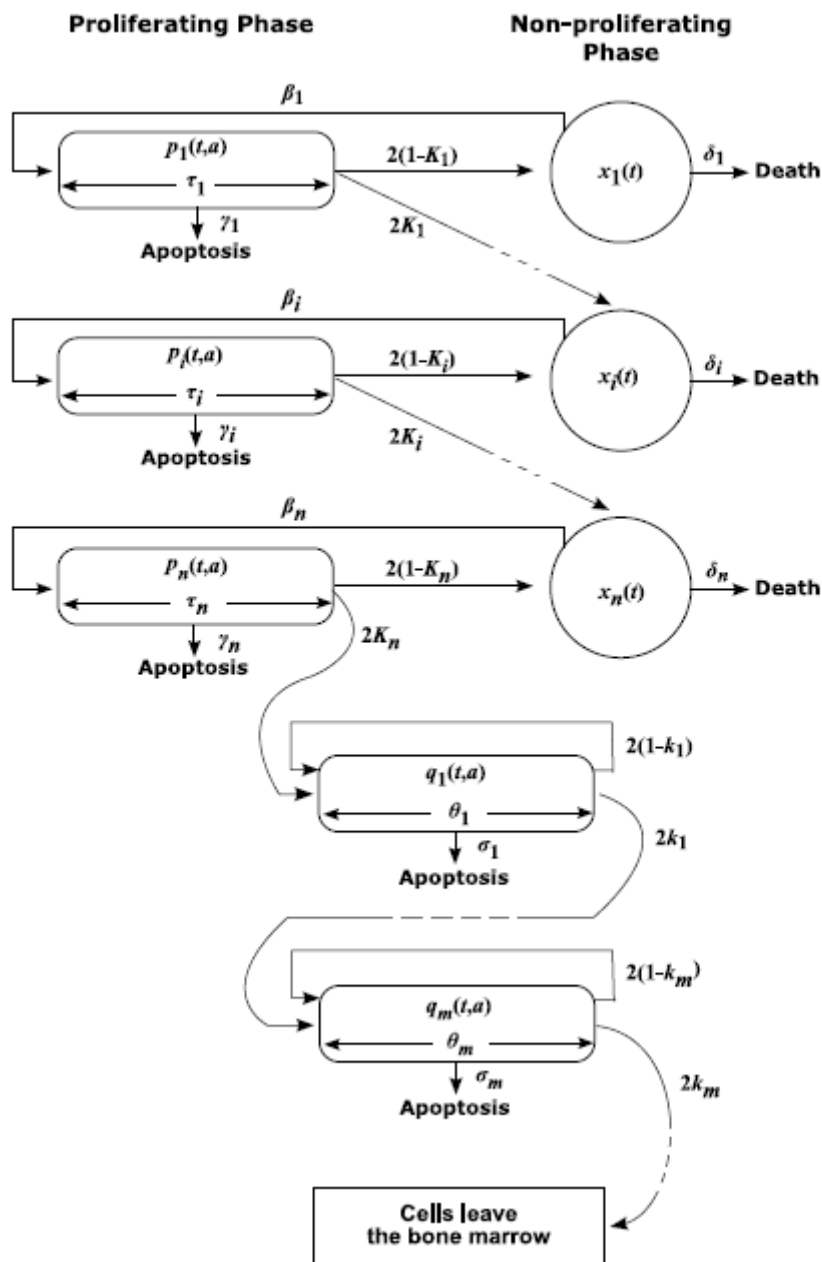


FIGURE 1.3: Représentation schématique du processus de l'hématopoïèse

Signification biologique de chaque terme :

- δ_i , γ_i et σ_i représentent respectivement les taux de mortalité des cellules quiescentes, proliférantes et matures.
- β_i représente la fonction de réintroduction de la phase de repos à la phase de prolifération.
- a est l'âge de la cellule.
- θ_i et τ_i respectivement les âges maximaux des cellules proliférantes matures ou immatures.
- K_i et k_i respectivement les taux de différenciation des cellules proliférantes matures et immatures.
- $r_i(t, a)$ densité de population des cellules immatures quiescentes.
- $p_i(t, a)$ densité de population des cellules immatures proliférantes.
- $q_j(t, a)$ densité de population des cellules matures proliférantes. (le schéma décrit aussi le fait que les cellules matures prolifèrent continuellement et n'ont pas de période de repos comme c'était le cas des cellules immatures).
- x_i représente la densité totale des cellules quiescentes d'une génération $i \in [1, n]$ de cellules immatures. Son expression est donnée par :

$$x_i(t) = \int_0^{+\infty} r_i(t, a) da, \quad \forall t \geq 0 \quad (1.1)$$

Puisque $r_i(t, a)$ est la densité de population des cellules quiescentes. On remarque que la densité $x_i(t)$ ne peut être que positive.

De même, on pose y_j la densité totale des cellules proliférantes :

$$y_j(t) = \int_0^{+\infty} p_j(t, a) da, \quad \forall t \geq 0 \quad (1.2)$$

et on note aussi que la densité totale y_j est positive.

Les cellules immatures en phase de prolifération (à gauche de la figure) peuvent mourir par apoptose avec un taux γ_i . Si elles ne meurent pas, elles vont se diviser avec un taux $g_i(a)$ qui dépend de leur âge a . Dans ce cas, chaque cellule proliférante donne naissance à deux cellules filles. Chacune de ces deux cellules filles va soit accéder à la prochaine génération (différenciation) soit entrer en phase de repos de sa génération où elle peut y demeurer toute sa vie, y mourir (avec un taux δ_i) ou être réintroduite dans la phase de prolifération avec un taux β_i . Lors de cette phase, les cellules doivent se diviser ou mourir avant d'atteindre un âge limite $\tau_i(a \in [0, \tau_i])$.

A chaque division, une proportion K_i ($0 \leq K_i \leq 1$) de cellules proliférantes se différencie, c'est-à-dire passent de la phase de prolifération de la génération i à la phase de repos de la génération $i + 1$. De ce fait, $(1 - K_i)$ est le taux de cellules proliférantes qui se divisent (et survivent) sans différenciation (c'est-à-dire elles restent à la même génération i et se consacrent à l'auto-renouvellement).

Ce n'est qu'après n division que les cellules immatures deviennent matures. Ces cellules (de densité $q_j(t, a)$ ne connaissent pas de phase de repos et prolifèrent tout le temps. Elles peuvent se différencier et devenir plus matures jusqu'à la génération m , comme elles peuvent mourir par apoptose (avec un taux σ_i) ou proliférer sans différenciation (auto-renouvellement). Enfin, les cellules de la génération m quittent la moelle osseuse et passent dans le sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes...).

En tenant compte des spécificités de l'hématopoïèse et afin de reproduire fidèlement le processus biologique étudié, on introduit certaines conditions et hypothèses sur les paramètres du modèle :

- Les deux taux de division g_i et d_j sont des fonctions continues telles que :

$$\int_0^{\tau_i} g_i(a) da = +\infty \quad (1.3)$$

$$\int_0^{\theta_j} d_j(a) da = +\infty \quad (1.4)$$

Les expressions (1.3) et (1.4) décrivent le fait que les cellules proliférantes qui ne meurent pas durant la phase de prolifération, doivent se diviser avant qu'elles n'atteignent un âge maximal (τ_i pour les cellules immatures et θ_j pour les cellules matures).

- Soit f_i la probabilité pour une cellule, du compartiment i , de se diviser :

pour tout $0 \leq a \leq \tau_i$, $i \in \mathfrak{N}$:

$$f_i(a) = g_i(a) e^{-\int_0^a g_i(s) ds} \quad (1.5)$$

f_i étant une densité de probabilité, on a :

$$f_i(a) \geq 0 \forall a \in [0, \tau_i] \quad \text{et} \quad \int_0^{\tau_i} f_i(a) da = 1 \quad (1.6)$$

- Enfin, le taux d'introduction β_i est supposé dépendre de $x_i(t)$. De plus, les fonctions β_i sont supposées être continues, positives et décroissantes :

$$\lim_{l \rightarrow \infty} \beta_i(l) = 0 \quad (1.7)$$

Adimy et Crauste montrent dans [2] que les densités p_i et r_i satisfont les équations de transport suivantes :

$$\frac{\partial r_i(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial r_i(t, a)}{\partial a} = -(\delta_i + \beta_i(x_i(t)))r_i(t, a), \quad t > 0, \quad a > 0 \quad (1.8)$$

$$\frac{\partial p_i(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial p_i(t, a)}{\partial a} = -(\gamma_i + g_i(a))p_i(t, a), \quad t > 0, \quad \tau_i > a > 0 \quad (1.9)$$

Les conditions aux bords associées à ces deux équations décrivent d'une part le flux entre les deux phases de prolifération et de repos d'une même génération, et d'autre part le flux entre deux générations successives :

$$\left\{ \begin{array}{l} r_1(t, a = 0) = 2(1 - K_1) \int_0^{\tau_1} g_1(a) p_1(t, a) da \\ \text{et pour } i \geq 2 \\ r_i(t, a = 0) = 2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} g_i(a) p_i(t, a) da + 2K_{i-1} \int_0^{\tau_{i-1}} g_{i-1}(a) p_{i-1}(t, a) da \\ p_i(t, a = 0) = \int_0^{+\infty} \beta_i(x_i(t)) r_i(t, a) da = \beta_i(x_i(t)) x_i(t) \\ \lim_{a \rightarrow +\infty} r_i(t, a) = 0 \end{array} \right. \quad (1.10)$$

De même, nous pouvons déterminer l'équation de transport de la densité des cellules matures q_j :

$$\frac{\partial q_j(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial q_j(t, a)}{\partial a} = -(\sigma_j + h_j(a))q_j(t, a), \quad t > 0, \quad \theta_j > a > 0 \quad (1.11)$$

Similairement à ce qui a été présenté dans le cas des cellules immatures, les conditions aux bords pour cette équation décrivent le flux entre les cellules d'une même génération et les

flux avec les générations précédentes :

$$\begin{cases} q_1(t, a = 0) &= 2(1 - K_1) \int_0^{\theta_1} h_1(a) q_1(t, a) da + 2K_n \int_0^{\tau_n} g_n(a) p_n(t, a) da \\ \text{et pour } j \geq 2 & \\ q_i(t, a = 0) &= 2(1 - K_j) \int_0^{\theta_j} h_j(a) q_j(t, a) da + 2K_{j-1} \int_0^{\theta_{j-1}} h_{j-1}(a) q_{j-1}(t, a) da \end{cases} \quad (1.12)$$

Le système formé par toutes ces équations peut se réduire à un système de $n+m$ équations différentielles à retards distribués. Ce retard représente l'âge maximal d'une cellule dans le compartiment de prolifération.

$$\begin{aligned} \dot{x}_i(t) &= -(\delta_i + \beta_i(x_i(t)))x_i(t) + 2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(x_i(t-a)) x_i(t-a) da \\ &\quad + 2K_{i-1} \int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1} a} f_{i-1}(a) \beta_{i-1}(x_{i-1}(t-a)) x_{i-1}(t-a) da \end{aligned} \quad (1.13)$$

avec la convention $K_0 = 0$

$$\dot{y}_i(t) = -\gamma_i y_i(t) + \beta_i(x_i(t)) x_i(t) - \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(x_i(t-a)) x_i(t-a) da \quad (1.14)$$

C'est cette dernière formulation à base d'équations à retards distribués qui nous intéresse dans notre étude. En effet, ce modèle décrivant l'hématopoïèse va nous permettre d'analyser la stabilité de ce processus et surtout comprendre pourquoi des dérèglements apparaissent parfois et conduisent à l'apparition de certaines maladies graves.

En effet, on peut constater clairement que la dynamique des cellules proliférantes $y_i(t)$ dépend de la dynamique des cellules quiescentes $x_i(t)$. De plus, les représentations compartimentales de ce modèle établies dans [15] illustrent bien cette dépendance. Par conséquent, on va se concentrer sur l'analyse de la dynamique des cellules quiescentes $x_i(t)$.

De plus, dans notre étude on s'intéresse à la première génération cellulaire, qui est décrite par l'équation suivante :

$$\frac{d}{dt} x(t) = -(\delta + \beta(x(t)))x(t) + 2(1 - K) \int_0^{\tau} e^{-\gamma a} f(a) \beta(x(t-a)) x(t-a) da \quad (1.15)$$

L'équation (1.15) peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\frac{d}{dt} x(t) = -(\delta + \beta(x(t)))x(t) + 2(1 - K) \int_0^{\tau} h(a) w_1(t-a) da \quad (1.16)$$

avec : $w_1(t) = \beta(x(t))x(t)$.

Le terme de réintroduction $\beta(x(t))$ est une fonction différentiable, non-négative et uniformément décroissante, tel que $\lim_{l \rightarrow \infty} \beta(l) = 0$.

$\beta(x(t))$ est généralement une fonction de Hill de la forme :

$$\beta(x(t)) = \frac{\beta(0)}{1 + bx^N}, \quad N \geq 2, \quad b > 0. \quad (1.17)$$

Comme dans [15], Nous considérerons la forme générale suivante pour la fonction $h(t)$:

$$h(t) = e^{-\gamma t} f(t) \quad (1.18)$$

avec :

$$\begin{cases} f(t) = \frac{m}{e^{m\tau}-1}e^{mt}, & 0 \leq t \leq \tau, \\ f(t) = 0 & \text{ailleurs} \end{cases}$$

Ce qui nous donne :

$$H(s) = \int_0^\tau h(t)e^{-st}dt = \Theta\left(\frac{1 - e^{-\tau(s-r)}}{s - r}\right) \tag{1.19}$$

avec : $\Theta = \frac{m}{e^{m\tau}-1}$ et $r = m - \gamma$.

De plus, nous introduisons pour un usage ultérieur les paramètres suivants :

$$\begin{aligned} H(0) &= \int_0^\tau h(l)dl \\ \alpha &= LH(0) - 1 \end{aligned}$$

1.3 La leucémie Myéloïde Aigüe LMA

La leucémie (également connue sous le nom de «Cancer du sang») est une pathologie cancéreuse qui atteint les cellules de la moelle osseuse. Elle se caractérise par une production anormalement élevée de cellules hématopoïétiques immatures c'est-à-dire dont le développement n'est pas terminé, qui envahissent la moelle osseuse, puis migrent dans de nombreux cas vers d'autres organes à travers le sang (Métastase). Diverses formes de leucémie existent et on constate dans chacune d'elles une insuffisance médullaire avec diminution de la fabrication de globules rouges ayant pour conséquence, l'anémie, diminution des plaquettes entraînant une thrombopénie avec risques d'hémorragies, et diminution des globules blancs avec neutropénie et baisse du système de défense de l'organisme, exposé aux infections.

Semblable à l'hématopoïèse normale, la leucémie est causée par des cellules souches leucémiques (CSL) dont les progéniteurs sont capables de se renouveler spontanément (voir Figure 1.4). Il existe des versions aiguës et chroniques de la leucémie myéloïde et lymphoblastique (AML, LMC, ALL, LLC).

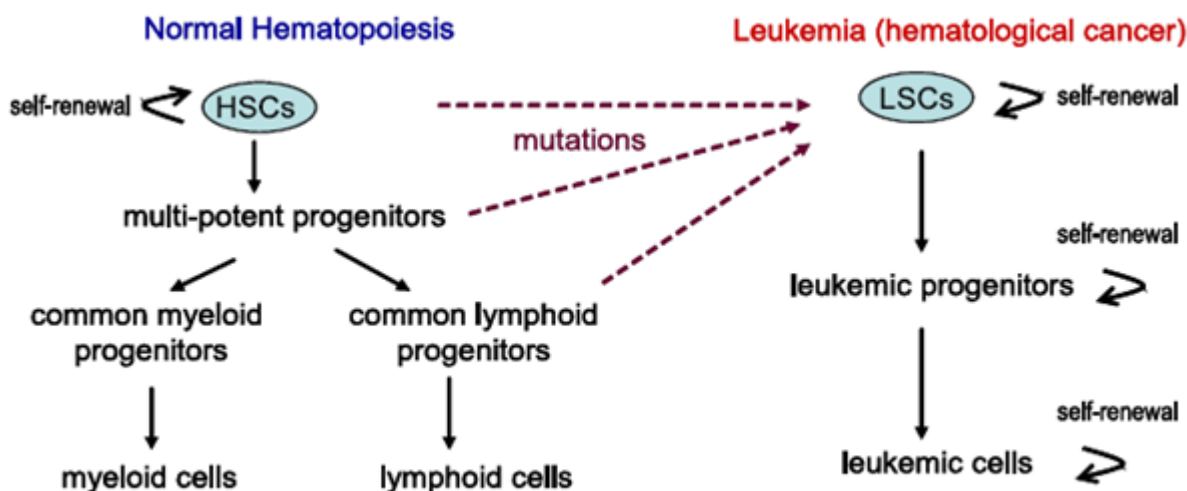


FIGURE 1.4: Hématopoïèse et leucémie

1.4 Modélisation de la LMA

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) combine au moins deux événements moléculaires : un blocage de la maturation et de la différenciation conduisant à l'accumulation de cellules myéloïdes immatures, et un excès de prolifération conduisant à l'inondation de la moelle osseuse par un grand nombre de cellules immatures. D'un point de vue biologique et médical, la situation saine peut être définie par un équilibre stable représentant l'extinction des cellules cancéreuses et avoir un équilibre positif pour les cellules saines. Le but d'une telle modélisation est de produire des conditions qui ont un sens biologique et médical assurant un état d'hématopoïèse sans maladie dans la moelle osseuse.

Semblable à ce qu'on a fait dans le sous-chapitre 1.2, Le modèle inter connecté est obtenu en transformant le modèle à base d'EDP décrit par Adimy et Crauste dans [2], en un système non linéaire à retard distribué. L'interconnexion entre les cellules saines et les cellules cancéreuses d'une génération cellulaire est illustrée par le schéma de la figure 1.5.

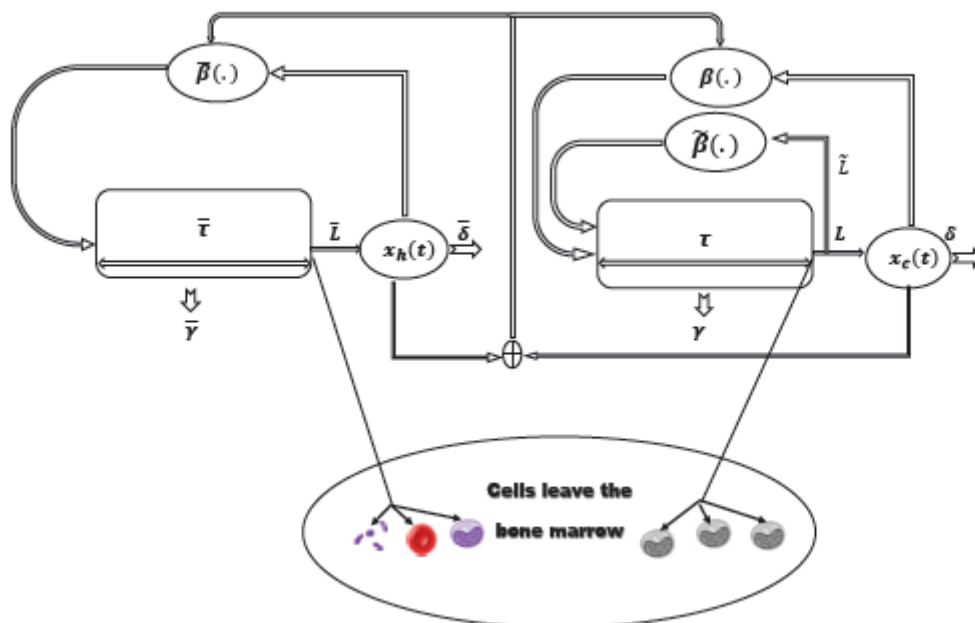


FIGURE 1.5: Modèle inter connecté de cellules saines (à gauche) et de cellules cancéreuses (à droite)

Les fonctions et les variables nécessaires pour lire les équations du système (1.20) ont les propriétés et les significations biologiques suivantes :

- δ_i et $\bar{\delta}_i$ représentent respectivement les taux de mortalité des cellules quiescentes cancéreuses et saines.
- γ_i et $\bar{\gamma}_i$ représentent respectivement les taux de mortalité des cellules proliférantes cancéreuses et saines.
- τ_i et $\bar{\tau}_i$ respectivement les âges maximaux des cellules proliférantes matures ou immatures.
- $x_c(t)$ et $x_{cf}(t)$ représentent la population totale de repos et des cellules à renouvellement rapide et sélectif à l'instant t , respectivement.

- De plus, la population totale de cellules saines au repos au temps t est désignée par $x_h(t)$.
- Les termes de réintroduction β , $\bar{\beta}$ et $\tilde{\beta}$ sont des fonctions différentiables, non négatives et uniformément décroissantes. Tel que $\lim_{l \rightarrow \infty} \beta(l) = 0$, $\lim_{l \rightarrow \infty} \bar{\beta}(l) = 0$ et $\lim_{l \rightarrow \infty} \tilde{\beta}(l) = 0$.

$$\begin{cases} \dot{x}_c &= -\delta x_c(t) - \beta(z)x_c(t) + L.h * w_c(t) \\ \dot{x}_{cf} &= -\tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(t) + \tilde{L}.h * w_c(t) \\ \dot{x}_h &= -\bar{\delta}x_h(t) - w_h(t) + \bar{L}.\bar{h} * w_h(t) \end{cases} \quad (1.20)$$

Aussi on définit $w_c(t) = \beta(z)x_c(t) + \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(t)$, et $w_h(t) = \bar{\beta}(z)x_h(t)$. Les cellules saines et cancéreuses sont inter connectées au moyen du retour commun des cellules au repos $z(t) = x_c(t) + x_h(t)$ sur les fonctions β et $\bar{\beta}$. Le symbole $*$ représente l'opérateur de convolution habituel.

En outre, nous définissons :

$$L = 2\sigma(1 - K), \quad \tilde{L} = 2(1 - \sigma)(1 - K), \quad \bar{L} = 2(1 - \bar{K})$$

Les constantes \bar{K} , et K représentent respectivement, les taux de différenciation des cellules filles saines et cancéreuses, avec $0 \leq \bar{K} \leq 1$ et $0 \leq K \leq 1$.

La constante σ représente le taux d'auto-renouvellement rapide des cellules filles cancéreuses, avec $0 \leq \sigma \leq 1$.

$\bar{h}(t)$, et $h(t)$ sont respectivement, les taux de division des cellules cancéreuses et saines. Nous considérerons les formes générales suivantes pour les taux de division $h(t)$ et $\bar{h}(t)$:

$$\begin{aligned} h(t) &= e^{-\gamma t} f(t) \\ \bar{h}(t) &= e^{-\bar{\gamma} t} \bar{f}(t) \end{aligned} \quad (1.21)$$

avec :

$$\begin{cases} f(t) &= \frac{m}{e^{m\tau}-1} e^{mt}, & 0 \leq t \leq \tau, \\ f(t) &= 0 & \text{ailleurs} \\ \bar{f}(t) &= \frac{\bar{m}}{e^{\bar{m}\bar{\tau}}-1} e^{\bar{m}t}, & 0 \leq t \leq \bar{\tau}, \\ \bar{f}(t) &= 0 & \text{ailleurs} \end{cases}$$

et : $\int_0^\tau f(t)dt = 1$, $\int_0^{\bar{\tau}} \bar{f}(t)dt = 1$.

Ce qui nous donne :

$$\begin{aligned} H(s) &= \int_0^\tau h(t)e^{-st}dt = \Theta \left(\frac{1-e^{-\tau(s-r)}}{s-r} \right) \\ \bar{H}(s) &= \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(t)e^{-st}dt = \bar{\Theta} \left(\frac{1-e^{-\bar{\tau}(s-\bar{r})}}{s-\bar{r}} \right) \end{aligned} \quad (1.22)$$

avec : $\Theta = \frac{m}{e^{m\tau}-1}$, $r = m - \gamma$, $\bar{\Theta} = \frac{\bar{m}}{e^{\bar{m}\bar{\tau}}-1}$ et $\bar{r} = \bar{m} - \bar{\gamma}$.

En plus, nous introduisons pour une utilisation ultérieure les paramètres suivants :

$$\begin{cases} H(0) &= \int_0^\tau h(l)dl \\ \bar{H}(0) &= \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(l)dl \\ \alpha_c &= (L + \tilde{L})H(0) - 1 \\ \bar{\alpha} &= \bar{L}\bar{H}(0) - 1 \end{cases} \quad (1.23)$$

1.5 Conclusion

Dans ce chapitre on a donné une modélisation de la population des cellules souches de la moelle osseuse (cellules saines et cellules cancéreuses). Le passage d'une représentation par des équations aux dérivées partielles (équations de transport) à une modélisation par

des équations différentielles à retards distribués, a fait ainsi apparaître un schéma classique : population de cellules = naissance - décès + migration.

Dans la suite de ce travail, on va exploiter ces modèles retrouvés (le modèle de l'hématopoïèse ainsi de la leucémie) afin d'analyser la stabilité en fonction des différents paramètres biologiques et de synthétiser la commande.

Chapitre 2

Outils d'analyse de stabilité : Théorie des systèmes passifs

2.1 Introduction

Le principe de la passivité est basé sur l'idée de la formation d'énergie des systèmes, qui a été inspirée des travaux de Takegaki et Arimoto [21] dans la commande de manipulateur de robot, ce champ bien connu et fortement réussi.

Un des premiers résultats sur la passivité remonte aux années 50, où le raccordement entre la passivité et la stabilité des réseaux linéaires a été établi par le travail de Youla, dans le contexte de la théorie de circuit.

L'utilisation de ces idées pour une grande classe des systèmes (exemple modèle d'Euler-Lagrange) été suggéré dans [10], (voir le papier innovateur de Slotine [18] et la vue relative sur la commande des systèmes physiques par Hogan [8]).

Employer la notion fondamentale de la passivité, le principe plus tard a été formalisé dedans [14], où la limite de la commande passive était inventée pour définir une méthodologie de conception de contrôleur dont le but est de rendre le système bouclé (retour d'état) passif avec une fonction de stockage attribuée. L'importance de lier la passivité à l'énergie formée peut à peine être surestimée. D'une part, visionnement de l'action de commande en termes d'interconnexions des systèmes passifs fournit une interprétation de la balance énergétique du mécanisme de stabilisation. La commande passive a été ensuite, prolongée pour couvrir des applications étendue.

La passivité présente ainsi un outil utile dans l'analyse des systèmes non linéaires, qui est relatif à la stabilité de Lyapunov et la \mathcal{L}_2 -stabilité.

Dans cette partie, nous nous intéressons par la théorie de la passivité et les systèmes passifs, on commence par définir la passivité des systèmes statiques. Par la suite, on étend la définition aux systèmes dynamiques, définis par les modèles d'état. On définit les fonctions de transfert positives (strictement positives) ; celles-ci représentent des systèmes passifs (strictement passifs). Le théorème principal de la passivité montre que la connexion par rétroaction négative de deux systèmes passifs est passive. Sous des conditions additionnelles

d'observabilité; la connexion précédente est asymptotiquement stable. Et nous terminerons par les travaux de Solomon et Fridman (voir [19]), pour l'étude de passivité des systèmes non linéaires à retard discret et à retard distribué, que nous allons utiliser plus tard dans l'analyse de stabilité de notre système.

2.2 Notions Mathématiques

2.2.1 Espaces \mathcal{L}_q

L'espace $\mathcal{L}_q, q \in \{1, 2, \dots\}$ est défini comme l'ensemble des fonctions $f : \mathfrak{R}_+ \rightarrow \mathfrak{R}$ qui contentent l'inégalité :

$$\int_0^\infty |f(t)|^q . dt \leq \infty$$

2.2.2 La norme de l'espace \mathcal{L}_q

La fonction $\| \cdot \| : \mathcal{L}_q \rightarrow \mathfrak{R}_q$ est appelée norme de \mathcal{L}_q définit par :

$$\| f(t) \|_q = [\int_0^\infty |f(t)|^q . dt]^{1/q}$$

2.2.3 L'opérateur dans l'espace \mathcal{L}_q

Un opérateur est une application $G : \mathcal{L}_q \rightarrow \mathcal{L}_q$ reliant l'entrée $u \in \mathcal{L}_q$ et la sortie $y \in \mathcal{L}_q$ tels que : $y = G.u$. Un tel opérateur est : additionnel, commutatif, associatif et linéaire.

2.2.4 La fonction sans mémoire

L'application $G : \mathcal{L}_q \rightarrow \mathcal{L}_q$ est dite «fonction sans mémoire» si la sortie $y = G(u(t_0))$ ne dépend que de l'instant t_0 .

2.2.5 La dérivée de Lie

C'est une fonction scalaire notée $L_f h$ définit comme étant la dérivée d'une fonction scalaire $h : \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}$ suivant la direction d'un champ vecteur f , elle est égale au produit scalaire entre le gradient de cette fonction et le champ de vecteur : $L_f h = \nabla h . f$

$\nabla = \partial/\partial x$: Opérateur gradient.

Cette dérivée représente le taux d'évolution de la fonction h le long du champ de vecteur $f(x)$. Si g un autre champ de vecteur, alors on a : $L_g L_f h = \nabla(L_f h)g = L_g(\partial h/\partial x . f)$

2.2.6 Fonction de stockage

Une fonction $H(x) : \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}_+$ est dite de stockage si l'intégral suivant est satisfait ($\forall t > t_0$) :

$$H(x(t)) - H(x(t_0)) < 1/2. \int_{t_0}^t (\gamma^2 \|u\|^2 - \|y\|^2) da$$

avec : $H(0) = 0, u \in \mathcal{L}_2[t_0, t]$ et $x(t_0)$ comme condition initiale avec t_0 fixe. Notons que la fonction de stockage $H(x)$ n'est pas unique car elle dépend du choix de la constante γ et de l'entrée u en plus, elle change à tout moment.

2.2.7 Système dissipatif

Un système est dit dissipatif, avec un taux d'approvisionnement $= \frac{1}{2}(\gamma^2 \|u\|^2 - \|y\|^2)$, si la fonction de stockage $H(x)$ citée ci-dessus existe.

2.2.8 Inégalité intégrale

Si f et g sont deux fonctions continues sur $[a, b]$, et : $f(x) \geq g(x), \forall x \in [a, b]$ alors :

$$\int_a^b f(x).dx \geq \int_a^b g(x).dx$$

2.3 Les systèmes passifs

Le système représenté par l'équation d'état suivante :

$$\Sigma : \begin{cases} \dot{x} &= f(x, u) \\ y &= h(x, u) \end{cases}$$

possédant à la fois une entrée u (utilisée pour injecter ou soutirer de la puissance) et une sortie $y = h(x, u)$, est dit passif s'il ne peut pas y avoir de génération interne de puissance. En d'autre terme, l'apport de puissance est positif ($P = u.y \geq 0$). Ainsi, le soutirage de la puissance se fait au détriment du stock interne d'énergie du système. Pour une compréhension facile des concepts de dissipation et de passivité, il est convenable d'imaginer que Σ est un système physique caractérisé par la propriété que son énergie peut être augmentée seulement par l'approvisionnement d'une source extérieure.

2.3.1 Système statique passif

Les systèmes passifs les plus simples sont ceux qui ne comportent pas de dynamique. La sortie est directement fonction de la valeur de la grandeur d'entrée. Pour simplifier encore d'avantage la présentation, on considère que l'entrée u comporte une seule dimension idem pour la sortie. Donc, pour que la puissance consommée soit entièrement dissipée à chaque

instant, il faut que le produit entrée-sortie($u.y$) soit positif. L'extension pour des systèmes plus complexes (statiques) doit prendre en compte la nécessité de dissiper instantanément la puissance que donne le couple (entrée-sortie). En conséquence, il est impératif que :

$$u.y > 0 \tag{2.1}$$

La caractéristique graphique $y = f(u)$ doit être implantée dans le premier et le troisième quadrant ce qui est représenté par la figure ci-dessous. Si le système est à multiports, alors (u, y) sont des vecteurs et le flux de puissance dans le réseau est exprimé par :

$$u^T y = \sum_{i=1}^p u_i \cdot y_i$$

u^T : Vecteur ligne "transposé" de u .

p : Nombre de port "entrées-sortis" du système.

Alors, dans ce cas le système est passif si : $u^T y \geq 0, \forall u$.

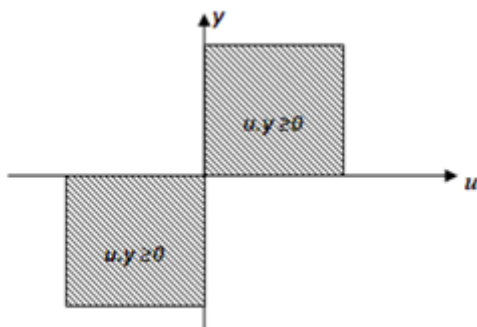


FIGURE 2.1: Signification graphique de la passivité

Remarque :

- Pour un système passif non linéaire, la caractéristique $y = f(u)$ générée est non linéaire (figure 2.2).
- Pour un système non passif la caractéristique $y = f(u)$ appartient à tout l'espace, comme illustrée dans la figure ci-dessous.

2.3.2 Système dynamique passif

Une extension mathématique de la notion de passivité est possible pour une large classe des systèmes. Lorsque le système comporte une partie dynamique, certaines variables d'état sont associées au système, le produit de l'entrée par la sortie($u.y$) ne suffit plus pour caractériser la passivité, en effet, la puissance peut être emmagasinée dans les éléments dynamiques comme elle peut également être restituée à l'entrée du système.

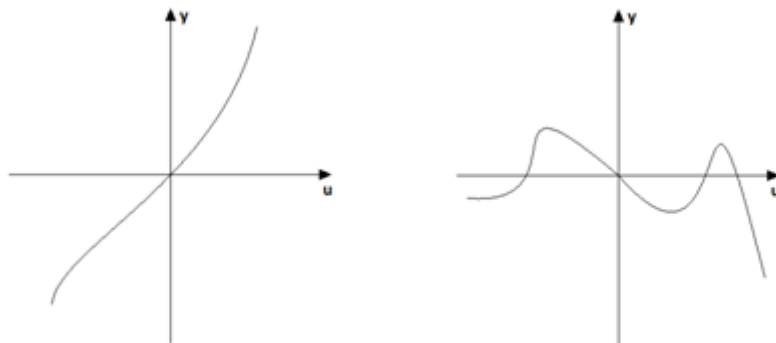


FIGURE 2.2: Types de la caractéristique : $y = f(u)$; à gauche : Système passif, à droite : Système non passif

2.3.2.1 Définition différentielle et équation énergétique d'équilibre

On peut dire qu'un système dynamique est passif si l'énergie fournie à ce dernier est divisée en deux tranches : l'une stockée à l'intérieur et l'autre dissipée, mathématiquement on a :

$$\int_0^t u(s)y(s).ds = V(x(t), t) + D(x(t), t) \quad (2.2)$$

Energie fournie = Energie stockée + Energie dissipée

où $V(x(t), t) > cte$: est la fonction de stockage et $D(x(t), t)$ est une fonction positive qui capture les effets de dissipation (exemple : résistance électrique, les frictions ... etc).

Cette égalité est intitulée "équation énergétique d'équilibre (EBE en anglais)". Donc un système qui satisfait EBE est passif.

En termes de puissance on obtient :

$$\frac{dV(t)}{dt} = u(t)y(t) - \Psi(t) \quad (2.3)$$

avec :

$\frac{dV(t)}{dt} = \dot{V}(t)$: La puissance stockée dans le système.

$\Psi(t) = \frac{dD(t)}{dt}$: Une fonction définit positive représentant la dissipation.

Un système est passif si sa puissance stockée est inférieur à la puissance fournit à son entrée : $\frac{dV(t)}{dt} \leq u(t)y(t)$: cette définition de la passivité est appelée "définition différentielle".

Cas particulier : Si : $\frac{dV(t)}{dt} = u(t)y(t)$, alors : le système est dit "sans perte".

Une extension de la notion de passivité à des systèmes multiports est possible. Soit la représentation d'état suivante :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, u) \\ y &= h(x, u) \end{aligned}$$

où : (u, y) sont des vecteurs.

S'il existe une constante : $\gamma > -\infty, V > \gamma$ et $\dot{V}(x) = u(t)y(t) - \Psi(t)$, alors : Le systèmes est passif.

2.3.2.2 Définition intégrale

Il est possible de donner une autre définition équivalente de la passivité sous forme d'intégrale ne faisant pas intervenir de notion différentielle.

Soit le système passif multiport précédent, alors :

$$\exists \gamma \in \mathfrak{R}, \gamma > -\infty, V(x) > \gamma \text{ et } \Psi(t) \geq 0 \text{ telque : } \dot{V}(x) = u^T y - \Psi(t)$$

Ceci implique : $\exists \alpha \in \mathfrak{R}, \alpha > -\infty$ tel que la définition intégrale suivante est satisfaite :

$$\int_0^t u(s)^T y(s).ds > \alpha \quad (2.4)$$

alors le système est passif.

En fait, la définition intégrale signifie qu'il est impossible en jouant sur l'entrée de rendre arbitrairement petit le stock interne d'énergie car il est borné inférieurement.

Remarque : Pour voir la correspondance entre les deux définitions on résonne comme suit :

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \dot{V}(s).ds &= \int_0^\infty u(s)^T y(s).ds - \int_0^\infty \Psi(s).ds \leq \int_0^\infty u(s)^T y(s).ds \\ &\rightarrow V(x) - V(0) \leq \int_0^\infty u(s)^T y(s).ds \end{aligned}$$

or : $V(x) > \gamma \text{ et } \int_0^\infty u(s)^T y(s).ds > \alpha$

alors : $\alpha = \gamma - V(0) \leq V(\infty) - V(0) \leq \int_0^\infty u(s)^T y(s).ds.$

2.3.3 Signification graphique de la passivité

Si le terme de passivité est assigné à toute fonction $y = h(t, u)$ indépendamment de son origine physique, on dit que le graphe $y = h(t, u)$ doit appartenir au secteur $[0, \infty[$, où zéro et l'infini représentent la limite de la pente du graphe.

La représentation graphique est rarement sollicitée, on utilise contrairement la définition analytique que le système est passif si : $u^T y \geq 0$.

2.3.4 Excès et restriction de la passivité

Pour modifier l'état de passivité d'un système, on s'appuie sur les critères suivants :

2.3.4.1 Action parallèle d'entrée

Considérons la fonction $y = h(t, u)$ qui satisfait :

$$u^T y \geq u^T \phi(u) \quad (2.5)$$

pour certaine fonction $\phi(u)$. Lorsque $u^T \phi(u) > 0, \forall u \neq 0$, h est appelée "entrée strictement passive" car, la passivité est stricte dans le sens que $u^T y = 0$ seulement si $u = 0$.

Quand $h(t, u)$ est un scalaire et $\phi(u) = k$ où : $k \in]-\infty, +\infty[$ un gain d'ajustement on a :

- Si : $k > 0$ on dit que le système a un excès de passivité.
- Si : $k < 0$ le système n'est pas obligatoirement passif "restriction de passivité".

L'excès et la restriction de passivité peuvent être modifiés par une action d'entrée en parallèle (Feedforward), avec une nouvelle sortie définie par :

$$\tilde{y} = y - \phi(u)$$

on obtient le nouveau système caractérisé par la puissance : $u^T \tilde{y} = u^T \cdot (y - \phi(u)) = u^T y - u^T \phi(u) \geq 0$, une fonction passive par entrée en parallèle.

Donc, toute fonction qui satisfait : $u^T \cdot y \geq u^T \cdot \phi(u)$ peut être transformée en une fonction appartenant au secteur $[0, \infty[$ via une entrée en parallèle (feedforward).

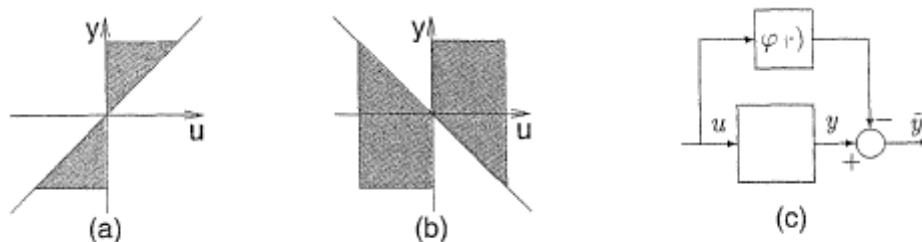


FIGURE 2.3: Représentation graphique de l'action parallèle sur la passivité : Excès de passivité (à gauche), Restriction de passivité (milieu), Déplacement de la passivité par action parallèle (à droite)

2.3.4.2 Rétroaction de la sortie

Supposant que :

$$u^T y \geq y^T \rho(y) \quad (2.6)$$

pour certaine fonction $\rho(y)$. Identiquement à l'analyse pour la technique précédente, lorsque $y^T \rho(y) > 0, \forall y \neq 0$, il y a un excès de passivité et si $y^T \rho(y) < 0$ pour quelques valeurs de y , alors il y a striction de passivité.

Si $h(t, u)$ est un scalaire et $\rho(y) = \epsilon \cdot y$ où : $\epsilon \in]-\infty, +\infty[$ un gain d'ajustement on a :

- Si $\epsilon > 0$ on dit que le système a un excès de passivité (ne touche plus l'axe y).
- Si $\epsilon < 0$ le système n'est pas obligatoirement passif "restriction de passivité".

Excès et restriction de passivité peuvent être modifiés par une opération de rétroaction de la sortie (Feedback), avec la nouvelle entrée définie par $\tilde{u} = u - \rho(y)$, on obtient le nouveau système caractérisé par la puissance : $\tilde{u}^T y = (u - \rho(y))^T \cdot y = u^T y - y^T \rho(y) \geq 0$, "une fonction passive par rétroaction de la sortie".

Donc, toute fonction qui satisfait : $u^T \cdot y \geq y^T \cdot \rho(y)$ peut être transformée en une fonction appartenant au secteur $[0, +\infty[$ via rétroaction de la sortie.

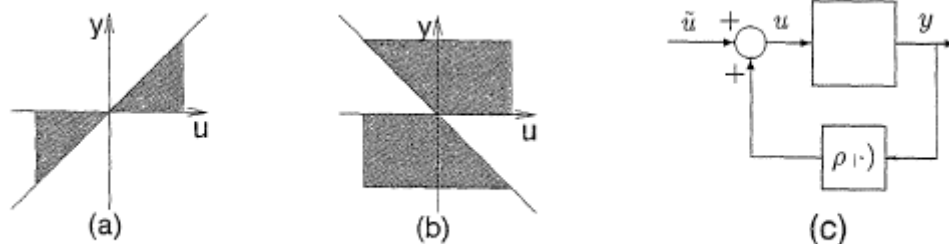


FIGURE 2.4: Représentation graphique de la rétroaction sur la passivité : Excès de passivité (a), Restriction de passivité (b), Déplacement de la passivité par rétroaction (c)

2.3.4.3 Combinaison des deux actions

Considérant la fonction scalaire $h(t, u) = y$ qui satisfait l'inégalité :

$$\alpha.u^2 \leq u^T.y \leq \beta.u^2, (\alpha, \beta) \in \mathfrak{R}^2, \alpha \leq \beta, \quad \forall(t, u) \quad (2.7)$$

La caractéristique de la fonction $h(t, u)$ est limitée par les deux droites : $y = \beta u, y = \alpha u$; on dit que $h(t, u)$ appartient à l'intervalle borné $[\alpha, \beta]$ pour $\alpha \in]-\infty, +\infty[$ et $\beta > 0$.

Si on compare le champ de la figure 2.5 avec celui des figures 2.3 et 2.4, nous remarquons que la fonction $h(t, u)$ dans l'intervalle $[\alpha, \beta]$ combine entre la passivité par entrée en parallèle et la passivité par rétroaction. Alors, le secteur $[\alpha, \beta]$ est l'intersection de l'intervalle $[\alpha, +\infty[$ avec $[0, \beta]$. On peut dire qu'une fonction $h(t, u)$ peut être transformée en une autre fonction appartenant au secteur $[0, +\infty[$ par une séquence : entrée en parallèle + rétroaction de sortie. Ce résultat est importante dans la commande des systèmes par la passive via rétroaction et entrée en parallèle.

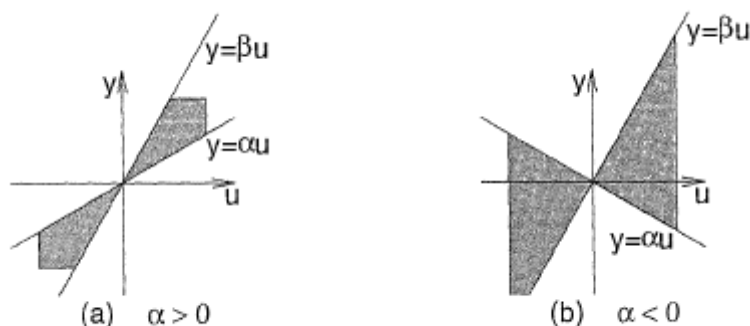


FIGURE 2.5: Représentation graphique de la combinaison action parallèle+rétroaction. : $\alpha > 0$ (a), $\alpha < 0$ (b)

2.3.5 Passivité des systèmes linéaires

2.3.5.1 Fonctions de transfert réelles positives

La matrice fonction de transfert propre $G(s)$ est dite "positive" si :

- Les pôles de tous les éléments de $G(s)$ ayant $\Re[p] \leq 0$,
 - Pour tout $\omega \in \mathfrak{R}$ ou $j\omega$ n'est pôle d'aucun élément de $G(s)$, la matrice $G(j\omega) + G^T(-j\omega)$ est semi définie positive ,
 - Tout pôle imaginaire pur $j\omega$ de n'importe quel élément de $G(s)$ est un pôle simple et la matrice $\lim_{s \rightarrow j\omega} (s - j\omega)G(s)$ est semi définie positive hermitienne.
- $G(s)$ est dite strictement réelle positive si $G(s - \epsilon)$ est réelle positive pour $\epsilon > 0$.

Lemme [11] Soit $G(s) = C(sI - A)^{-1}B + D$ une matrice fonction de transfert contrôlable et observable. $G(s)$ est réelle positive si et seulement s'il existe une matrice $P = P^T > 0$, L et W tel que :

$$\begin{aligned} PA + A^T P &= -L^T L \\ PB &= C^T - L^T W \\ W^T W &= D + D^T \end{aligned} \quad (2.8)$$

Lemme(Kalman-Yakubovich-Popov) Soit $G(s) = C(sI - A)^{-1}B + D$ une matrice fonction de transfert contrôlable et observable. $G(s)$ est strictement réelle positive si et seulement s'il existe une matrice $P = P^T > 0$, L et W et $\epsilon > 0$ tel que :

$$\begin{aligned} PA + A^T P &= -L^T L - \epsilon P \\ PB &= C^T - L^T W \\ W^T W &= D + D^T \end{aligned} \quad (2.9)$$

Lemme [11] Le système LTI suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} &= Ax + Bu \\ y &= Cx + Du \end{cases}$$

Avec : $G(s) = C(sI - A)^{-1}B + D$, est dit :

- Passif si $G(s)$ est réelle positive,
- Strictement passif si $G(s)$ est strictement réelle positive.

Pour se rapprocher plus des systèmes physiques qui sont caractérisés par une modélisation non linéaire, on va étendre la passivité pour cette classe intéressante.

2.3.6 Passivité des systèmes non linéaires

Un système affiné non linéaire multi variables est représenté par l'équation d'état :

$$\begin{cases} \dot{x} &= f(x) + g(x)u \\ y &= h(x) \end{cases}$$

$$\text{et : } x(0) = x_0 \in \mathfrak{X}^n$$

et on définit le débit énergétique : $w(t) = u^T y$.

On suppose que $f(x)$ ayant au moins un point d'équilibre, nous pouvons assumer que : $f(0) = 0, h(0) = 0$.

Le système est passif s'il est dissipatif par rapport au débit énergétique $w(t)$. Les définitions, différentielle et intégrale, évoquées antérieurement peuvent aussi caractériser la passivité des systèmes non linéaire. Une des définitions les plus importantes des systèmes passifs non linéaire est le lemme suivant :

Lemme(Kalman-Yakubovich-Popov) Supposant que le système non linéaire définit ci-dessus est passif, dérivable r fois et possédant une fonction de stockage $H(x)$, alors par définition : $\forall x \in \mathfrak{X}^n, \forall u \in \mathfrak{X}^m$:

$$\dot{V}(x) \leq u^T y$$

$$\text{Or : } \dot{V}(x) = \left(\frac{\partial V(x)}{\partial x}\right)^T \left(\frac{dx}{dt}\right) = \left(\frac{\partial V(x)}{\partial x}\right)^T f(x) + \left(\frac{\partial V(x)}{\partial x}\right)^T g(x)u.$$

$$\text{Donc : } \left(\frac{\partial V(x)}{\partial x}\right)^T f(x) + \left(\frac{\partial V(x)}{\partial x}\right)^T g(x) - h^T(x)u \leq 0$$

Pour satisfaire cette inégalité, il faut que :

$$\begin{cases} \left(\frac{\partial V(x)}{\partial x}\right)^T f(x) \leq 0 \\ \left(\frac{\partial V(x)}{\partial x}\right)^T g(x) = h^T(x) \end{cases} \quad (2.10)$$

La condition est l'énoncé du lemme de KYP de la passivité pour les systèmes non linéaire. $\left(\frac{\partial V(x)}{\partial x}\right)^T f(x) = L_f V(x)$: représente la dérivée de Lie de $V(x)$ le long du vecteur $f(x)$. Un système non linéaire, ayant une fonction de stockage qui satisfait la propriété de KYP est passif, et réciproquement.

2.3.7 Propriétés des systèmes passifs

Les systèmes passifs se comportent très bien lors de connexion en série, en parallèle et en rétroaction car ils agissent en quelque sorte indépendamment de leur connexion.

2.3.7.1 Connexion parallèle

Lors d'une connexion parallèle de deux systèmes passifs $i = 1, 2$ avec les fonctions de stockage interne et de dissipation du système i V_i, Ψ_i respectivement, la passivité est préservée.

2.3.7.2 Connexion par rétroaction

Étant donnée que lors de la connexion par rétroaction les deux systèmes interagissent d'amont en avant et ceci à l'infini. La passivité est donc maintenue.

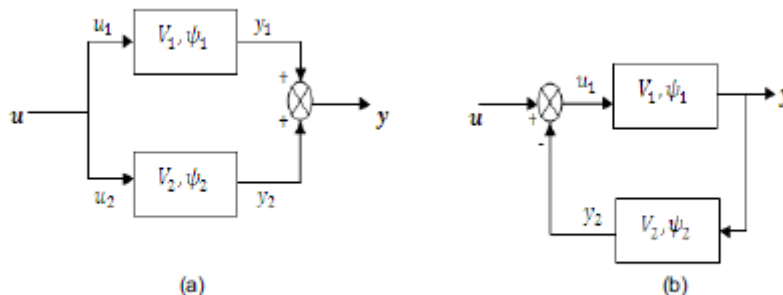


FIGURE 2.6: La connexion des systèmes passifs : Connexion parallèle (a), Connexion par rétroaction (b)

2.4 Stabilité \mathcal{L}_2 et stabilité de Lyapunov

Soit le système suivant :

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

D'où $f : \mathfrak{X}^n \times \mathfrak{X}^p \rightarrow \mathfrak{X}^n$ est localement Lipschitzienne, $h : \mathfrak{X}^n \times \mathfrak{X}^p \rightarrow \mathfrak{X}^p$ est continue, $f(0,0) = 0$, et $h(0,0) = 0$.

Lemme [11] Si le système est strictement passif par rétroaction de la sortie avec $u^T y \geq \dot{V} + \delta y^T y$, pour $\delta > 0$, donc il est \mathcal{L}_2 stable et son gain $\mathcal{L}_2 \leq \frac{1}{\delta}$.

Lemme [11] Si le système est passif avec une fonction de stockage définie positive $V(x)$, donc l'origine de $\dot{x} = f(x, 0)$ est Stable.

Définition Le système est dit qu'il est observable en état nul si aucune solution de $\dot{x} = f(x, 0)$ ne peut exister dans l'ensemble $S = \{x \in \mathfrak{X}^n | h(x, 0) = 0\}$, autre que la solution triviale $x(t) = 0$.

Lemme [11] Considérons le système. L'origine de $\dot{x} = f(x, 0)$ est asymptotiquement stable si le système est :

- strictement passif,
- strictement passif par rétroaction de la sortie et observable en état nul.

Remarque : Si la fonction de stockage est radialement illimitée, l'origine devra globalement asymptotiquement stable.

2.5 Analyse de passivité des systèmes à retard d'état

2.5.1 Formulation de problème

Soit le système suivant :

$$\dot{y} = -Ay(t) + A_1 f(y(t)) + A_2 g(y(t - \tau(t))) + A_d \int_0^\infty K(s) \psi(y(t - s)) ds \quad (2.11)$$

avec : $A \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ matrice des coefficients d'auto-décomposition, $A_1, A_2, A_d \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ sont les matrices de connexion, et $K(s) \in \mathcal{L}_1(0, \infty; [0, \infty))$ est la fonction-noyau du retard distribué. Les fonctions continues non linéaires :

$$\begin{aligned} f(y) &= [f_1(y_1), \dots, f_n(y_n)]^T, \\ g(y) &= [g_1(y_1), \dots, g_n(y_n)]^T, \\ \psi(y) &= [\psi_1(y_1), \dots, \psi_n(y_n)]^T, \end{aligned}$$

sont des fonctions d'activation, $\tau(t)$ et un retard discret dépendant du temps. Le système possède les conditions initiales suivantes : $y(t_0) = y(t_0 + \theta) = \phi(\theta) : (-\infty, 0] \rightarrow \mathfrak{R}^n$. On suppose le suivant :

H1 : Le système possède une solution $y^* \in \mathfrak{R}^n$.

H2 : Les fonctions scalaires $f_i(y_i(t))$, $g_i(y_i(t))$, $\psi_i(y_i(t))$, $i = 1, \dots, n$ sont continues et satisfont le suivant :

$$f_i^- \leq \frac{f_i(u_1) - f_i(u_2)}{u_1 - u_2} \leq f_i^+, \quad g_i^- \leq \frac{g_i(u_1) - g_i(u_2)}{u_1 - u_2} \leq g_i^+, \quad \psi_i^- \leq \frac{\psi_i(u_1) - \psi_i(u_2)}{u_1 - u_2} \leq \psi_i^+,$$

$$\forall u_1 \neq u_2, u_1, u_2 \in \mathfrak{R}, i = 1, \dots, n.$$

H3 : La fonction noyau $K \in \mathcal{L}_1(0, \infty; [0, \infty))$ satisfait l'inégalité :

$$\int_0^\infty K(s) e^{2\delta_{max}s} ds < \infty \text{ avec } \delta_{max} > 0$$

Sous la supposition H_1 , le système peut être écrit sous le format suivant :

$$\dot{\tilde{y}} = -A\tilde{y}(t) + A_1 \tilde{f}(\tilde{y}(t)) + A_2 \tilde{g}(\tilde{y}(t - \tau(t))) + A_d \int_0^\infty K(s) \tilde{\psi}(\tilde{y}(t - s)) ds \quad (2.12)$$

avec :

$$\begin{aligned} \tilde{y}(t) &= y(t) - y^* \\ \tilde{f}(\tilde{y}(t)) &= f(y(t)) - f(y^*) \\ \tilde{g}(\tilde{y}(t - \tau(t))) &= g(y(t - \tau(t))) - g(y^*) \\ \tilde{\psi}(\tilde{y}(t - s)) &= \psi(y(t - s)) - \psi(y^*) \end{aligned}$$

Notons que :

$$\begin{aligned} F_i &= \max\{|f_i^-|, |f_i^+|\}, \quad G_i = \max\{|g_i^-|, |g_i^+|\}, \quad \Psi_i = \max\{|\psi_i^-|, |\psi_i^+|\} \\ F &= \text{diag}\{F_1, \dots, F_n\}, \quad G = \text{diag}\{G_1, \dots, G_n\}, \quad \Psi = \text{diag}\{\Psi_1, \dots, \Psi_n\} \end{aligned}$$

Sous la supposition H_2 pour toutes les matrices $S_i \geq 0$, $S_i \in \mathfrak{R}^{n \times n}$, $i = 1, 2, 3$, les inégalités suivantes sont maintenues :

$$\begin{aligned} \tilde{y}^T F^2 S_1 \tilde{y} - \tilde{f}(\tilde{y})^T S_1 \tilde{f}(\tilde{y}) &\geq 0 \\ \tilde{y}^T G^2 S_2 \tilde{y} - \tilde{g}(\tilde{y})^T S_2 \tilde{g}(\tilde{y}) &\geq 0 \\ \tilde{y}^T \Psi^2 S_3 \tilde{y} - \tilde{\psi}(\tilde{y})^T S_3 \tilde{\psi}(\tilde{y}) &\geq 0 \end{aligned}$$

Si f_i^- , g_i^- , $\psi_i^- \geq 0$, $\forall i = 1, \dots, n$, alors pour toutes les matrices $S_i \geq 0$, $S_i \in \mathfrak{R}^{n \times n}$, $i = 4, 5, 6$, les inégalités suivantes sont maintenues :

$$\begin{aligned} \tilde{f}(\tilde{y})^T F S_4 \tilde{y} - \tilde{f}(\tilde{y})^T S_4 \tilde{f}(\tilde{y}) &\geq 0 \\ \tilde{g}(\tilde{y})^T G S_5 \tilde{y} - \tilde{g}(\tilde{y})^T S_5 \tilde{g}(\tilde{y}) &\geq 0 \\ \tilde{\psi}(\tilde{y})^T \Psi S_6 \tilde{y} - \tilde{\psi}(\tilde{y})^T S_6 \tilde{\psi}(\tilde{y}) &\geq 0 \end{aligned}$$

2.5.2 Analyse de passivité

Considérant le système suivant :

$$\dot{\tilde{y}} = -A\tilde{y}(t) + A_1 \tilde{f}(\tilde{y}(t)) + A_2 \tilde{g}(\tilde{y}(t - \tau(t))) + A_d \int_0^\infty K(s) \tilde{\psi}(\tilde{y}(t - s)) ds + B_1 u(t)$$

$u(t) \in \mathfrak{R}^q$ et $B_1 \in \mathfrak{R}^{n \times q}$. Soit la sortie suivante :

$$z(t) = [C_1 \ C_2 \ C_3] \begin{bmatrix} \tilde{y} \\ \tilde{f}(\tilde{y}(t)) \\ \tilde{\psi}(\tilde{y}(t)) \end{bmatrix} + Z u(t)$$

Ou $C_1, C_2, C_3 \in \mathfrak{R}^{q \times n}$ et $Z \in \mathfrak{R}^{q \times q}$ sont des matrices constantes.

Le système est dit qu'il est passif s'il existe un scalaire $\gamma \geq 0$ tel que :

$$2 \int_0^{t_p} z^T(t) u(t) dt \geq -\gamma \int_0^{t_p} u^T(t) u(t) dt \quad \forall t_p \geq 0 \quad (2.13)$$

pour toute solution de systèmes.

Soit la fonction de Lyapunov-Krasovskii suivante :

$$V(t) = V_{P_1}(t) + V_R(t) + V_Q(t) + V_S(t) + V_{G_d}(t) + V_H(t) \quad (2.14)$$

$$\begin{aligned} V_{P_1} &= \tilde{y}^T P_1 \tilde{y} \\ V_Q &= \int_{t-\tau(t)}^t e^{2\delta(s-t)} \tilde{y}(s)^T Q \tilde{y}(s) ds \\ V_S &= \int_{t-\tau(t)}^t e^{2\delta(s-t)} \tilde{y}(s)^T S \tilde{y}(s) ds \\ V_{G_d} &= \int_0^\infty \int_{t-\theta}^t K(\theta) e^{2\delta(s-t)} \tilde{\psi}(s)^T G_d \tilde{\psi}(s) ds d\theta \\ V_H &= \int_0^\infty \int_0^\theta \int_{t-\xi}^t K(\theta) e^{2\delta(s-t)} \frac{d}{ds} \tilde{\psi}(s)^T H \frac{d}{ds} \tilde{\psi}(s) ds d\xi d\theta \\ V_R &= \int_{-h}^0 \int_{t+\theta}^t e^{2\delta(s-t)} \frac{d}{ds} \tilde{y}(s)^T R \frac{d}{ds} \tilde{y}(s) ds d\theta \end{aligned}$$

avec $P_1 > 0$, $S > 0$, $R > 0$, $G_d > 0$ des matrices constantes et une matrice diagonale $H > 0$ de dimension $n \times n$.

Ainsi, l'inégalité suivante (voir le développement dans [19]) :

$$\frac{dV(t)}{dt} - 2z^T(t)u(t) - \gamma u^T(t)u(t) \leq 0 \quad (2.15)$$

En intégrant comme suivant :

$$V(t_p) - V(0) - \gamma \int_0^{t_p} u^T(t)u(t)dt \leq 2 \int_0^{t_p} z^T(t)u(t)dt, \quad \forall t_p \geq 0 \quad (2.16)$$

l'inégalité est maintenue car $V(t_p) \geq 0$ et $V(0) = 0$.

Suit à l'application de la méthode de "descriptor", on aura l'inégalité matricielle suivante pour l'analyse de passivité :

$$\begin{bmatrix} \Psi_{11} & S_{12}e^{-2\delta h} & (R - S_{12})e^{-2\delta h} & \Psi_{14} & \Psi_{15} & \Psi S_6 & P_1 A_d & \Psi_{18} & \Psi_{19} \\ * & -(S + R)e^{-2\delta h} & -(R + S_{12})e^{-2\delta h} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ * & * & \Psi_{33} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ * & * & * & -S_1 - 2S_4 & 0 & 0 & 0 & -C_2^T & \Psi_{49} \\ * & * & * & * & -S_1 - 2S_5 & 0 & 0 & 0 & \Psi_{59} \\ * & * & * & * & * & \Psi_{66} & \Psi_{67} & -C_2^T & 0 \\ * & * & * & * & * & * & \Psi_{77} & 0 & \Psi_{79} \\ * & * & * & * & * & * & * & \Psi_{88} & 0 \\ * & * & * & * & * & * & * & * & \Psi_{99} \end{bmatrix} < 0 \quad (2.17)$$

avec : $\Psi_{11} = S + Q + 2\delta P_1 - e^{-2\delta h} R - (P_1 A + A^T P_1) + F^2 S_1 + \Psi^2 S_3$, $\Psi_{14} = P_1^T A_1 + F S_4$, $\Psi_{15} = P_1^T A_2 + G S_5$, $\Psi_{18} = P_1 B_1 - C_1^T$, $\Psi_{19} = -A^T (R h^2 + K_1 \Psi^2 H)$, $\Psi_{33} = G^2 S_2 - e^{-2\delta h} (2R - S_{12} - S_{12}^T + (1-d)Q)$, $\Psi_{49} = -A_1^T (R h^2 + K_1 \Psi^2 H)$, $\Psi_{59} = -A_2^T (R h^2 + K_1 \Psi^2 H)$, $\Psi_{66} = K_0 G_d - S_3 - 2S_6 - K_{1\delta}^{-1} K_0^2 H$, $\Psi_{67} = K_{1\delta}^{-1} K_0 H$, $\Psi_{77} = K_{0\delta}^{-1} G_d - K_{1\delta}^{-1} H$, $\Psi_{88} = -\gamma I - Z - Z^T$, $\Psi_{79} = A_d^T (R h^2 + K_1 \Psi^2 H)$, $\Psi_{99} = -(R h^2 + K_1 \Psi^2 H)$.

Corollaire [19] Sous les hypothèses $H_1 - H_3$. Étant donné $h > 0$, $\gamma > 0$ et $0 \leq d \leq 1$, s'ils existent des matrices $P_1 > 0$, $S > 0$, $R > 0$, $Q > 0$, $G_d > 0 \in \mathfrak{R}^{n \times n}$, une matrice $S_{12} \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ et des matrices diagonales $n \times n$, $S_i > 0 (i = 1, \dots, 6)$, $H > 0$, tel que la LMI précédente existe. Alors l'origine de système est passif et exponentiellement stable pour tous les retards $\tau(t) \in [0, h]$ avec $\frac{d}{dt} \tau(t) \leq d$.

Chapitre 3

Application à l'analyse du modèle de l'hématopoïèse et la LMA

3.1 Introduction

Dans cette partie nous allons présenter une analyse dans le domaine temporel et fréquentiel du modèle mathématique de l'hématopoïèse par les méthodes de la passivité. La question de la stabilité a déjà été abordée par des outils d'analyse temporelle notamment dans [5], [24] et [3]. Dans ces travaux, les théorèmes de Lyapunov, le théorème du petit gain et le critère de Nyquist appliqués sur le système linéarisé ont permis de tirer des conditions de stabilité plus ou moins conservatives du système étudié. Dans un premier temps, on explore ce même modèle par les méthodes de la passivité et ensuite on compare les résultats avec ceux obtenus pour le système moyen. Cette analyse comporte la détermination des états d'équilibre et l'étude de la stabilité.

3.2 Recherche des points d'équilibre du modèle de l'hématopoïèse

On rappelle l'équation de la dynamique des cellules quiescentes qui est une équation fondamentale du modèle considéré :

$$\dot{x}(t) = -(\delta + \beta(x(t))x(t) + L \int_0^\tau h(a)w_1(t-a)da \quad (3.1)$$

Notons par \bar{x} un état d'équilibre du système (3.1). Alors \bar{x} satisfait :

$$\left[\beta(\bar{x}) \left(L \int_0^\tau h(a)da - 1 \right) - \delta \right] \bar{x} = 0 \quad (3.2)$$

On remarque que l'état $x_0 = 0$ est un état d'équilibre. Biologiquement, cette situation correspond à l'extinction de toutes les générations de cellules quiescentes (immatures) et par conséquent l'extinction aussi des cellules matures.

Maintenant on s'intéresse au point d'équilibre strictement positif. On note un état de ce type par x_e tel que $x_e > 0$. La condition (3.2) avec $\bar{x} = x_e > 0$ devient :

$$\left[\beta(x_e) \left(L \int_0^\tau h(a) da - 1 \right) - \delta \right] x_e = 0 \quad (3.3)$$

On remarque l'apparition de la constante $\alpha = LH(0) - 1$, où $H(0) = \int_0^\tau h(a) da$, et par conséquent on déduit la condition :

$$\alpha \beta(x_e) = \delta \quad (3.4)$$

Interprétation : Biologiquement cette égalité a une signification très importante. En effet, le produit $\alpha \beta(x_e)$ représente la différence entre le taux de cellules quiescentes qui entrent en prolifération et le taux de cellules filles qui se consacrent uniquement à l'auto-renouvellement de la première génération. Le coefficient α peut être positif, négatif ou nul. Néanmoins, on ne considère que le cas où $\alpha > 0$. En revanche δ , qui représente le taux de cellules quiescentes mortes dans la première génération, ne peut être que positif. La fonction β est décroissante mais toujours positive et satisfait $\lim_{l \rightarrow +\infty} \beta(l) = 0$.

On en déduit que le point d'équilibre x_e existe si et seulement si le taux d'introduction maximale satisfait la condition :

$$\beta(0) > \frac{\delta}{\alpha} \quad (3.5)$$

Conclusion : L'état d'équilibre trivial $\bar{x} = x_0 = 0$ existe toujours. Biologiquement il traduit l'extinction de toutes les générations de cellules matures et immatures.

L'existence d'un état d'équilibre strictement positif, noté $\bar{x} = x_e$ tel que $x_e > 0$, est possible si et seulement si la condition suivante est vérifiée :

$$\beta(0) > \frac{\delta}{\alpha}$$

Biologiquement, cet état non nul correspond à la persistance des cellules. L'existence de cet état d'équilibre n'implique pas forcément que le système converge vers x_e .

3.3 Modèle moyen

Récemment, plusieurs modèles mathématiques qui décrivent les Cellules Souches Hématopoïétiques (HSC) sont donnés par un système non linéaire avec retard distribué. L'analyse de stabilité de la solution non-triviale présente une difficulté énorme. Dans [24], on a développé un modèle sans retard équivalent à l'aide d'une transformation non linéaire que nous allons utiliser dans la comparaison des résultats des conditions de stabilité.

Soit les modèles suivants :

$$\Sigma_{AVG1} : \quad \dot{x} = -\delta x(t) + \alpha \beta(x)x(t) \quad (3.6)$$

$$\Sigma_{AVG2} : \begin{cases} \dot{x}_c &= -\delta x_c(t) - \beta(z)x_c(t) + LH(0).w_c(t) \\ \dot{x}_{cf} &= -\tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(t) + \tilde{L}H(0).w_c(t) \\ \dot{x}_h &= -\bar{\delta}x_h(t) - \bar{\beta}(z)x_h(t) + \bar{L}\bar{H}(0).\bar{\beta}(z)x_h(t) \end{cases} \quad (3.7)$$

avec : $w_c = \beta(z)x_c(t) + \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}$ et $z = x_c + x_h$.

Proposition 1 [24] Le système (1.1) et le système moyen donné par Σ_{AVG1} sont équivalents.

Proposition 2 [24] Le système (1.2) et le système moyen donné par Σ_{AVG2} sont équivalents.

3.4 Analyse de passivité du modèle de l'hématopoïèse

3.4.1 Méthode de LMI

La méthode est appliquée pour étudier la passivité à l'origine du système, donc on considère le système :

$$\begin{cases} \dot{z} &= -\delta z(t) - \beta^* + L.h * \beta^* + u \\ y &= z \end{cases} \quad (3.8)$$

tel que $z = x - x_e$, et $\beta^* = \beta(x)x(t) - \beta(x_e)x_e$.

La forme précédente est similaire à celle annoncée dans le corollaire dans [19], ce système répond également aux suppositions (hypothèses) du théorème. Alors, on identifie les termes : $A = \delta, A_1 = -1, A_2 = 0, A_d = L$: Matrices coefficients, $f(x) = \psi(x) = \beta^*(t), g(x) = 0, K(x) = h(x)$: Fonctions d'activation et fonction noyau, $\tau(t) = h = \tau = cte$, et $\frac{d\tau}{dt} = d = 0$: Le retard discret, et $C_1 = 1, C_2 = 0, C_3 = 0, B_1 = 1$.

Et pour déterminer F, G, Ψ :
 Nous avons $\frac{-(n-1)^2}{4n}\beta(0) \leq \frac{d\beta^*(x)}{dx} \leq \beta(0)$, alors : $F = \Psi = \max \left\{ \left| \frac{-(n-1)^2}{4n}\beta(0) \right|, |\beta(0)| \right\} = \beta(0)$,
 $n \in \{2, 3, 4, 5\}, G = 0$.
 $\frac{-(n-1)^2}{4n}\beta(0) < 0$, alors : $S_4 = S_5 = S_6 = 0$.

Résultats

- La méthode numérique de calcul des valeurs propres conduit à des solutions dont la manipulation est trop compliquée.
- Même avec l'application numérique avec des conditions qui maintiennent la stabilité du système, la matrice n'est jamais définie négative car la méthode entame, en addition à la passivité, la stabilité exponentielle du système ; tandis que le système n'est pas forcément exponentiellement stable, ce qui donne des résultats non-désirés.

3.4.2 Décomposition en fonctions de transferts avec une connexion de rétroaction

En utilisant la présentation (3.8), le système dont le diagramme de rétroaction est montré dans la figure ci-dessous, le système est passif si les deux sous systèmes H_1 et H_2 sont passifs.

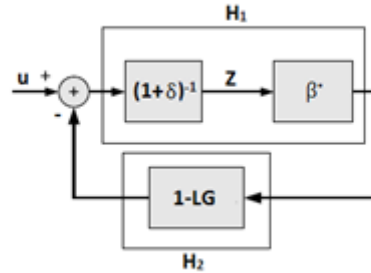


FIGURE 3.1: Diagramme de rétroaction

* Sous système H_1 :

$$H_1 : \begin{cases} \dot{z} = -\delta z + u_1 \\ y = \beta^* \end{cases}$$

On prend la fonction de stockage suivante :

$$V_1 = \int_0^z \beta^*(a) da$$

sa dérivée le long de la trajectoire $z(t)$:

$$\dot{V}_1 = \beta^*(z)\dot{z} = \beta^*(z)(-\delta z + u_1)$$

pour que le sous-système soit passif :

$$\beta^*(z)\delta z \geq 0$$

qui est toujours vérifiée car $\delta > 0$ et $\beta(x)x$ est décroissante ($\beta^*(z)$ est impaire).

* Sous systèmes H_2 :

$$G(s) = q \frac{1 - e^{-\tau(s-r)}}{s - r}, \quad r = m - \gamma$$

alors :

$$\begin{aligned} H_2(s) &= 1 - Lq \frac{1 - e^{-\tau(s-r)}}{s-r} \\ H_2(j\omega) &= 1 - Lq \frac{1 - e^{-\tau(j\omega-r)}}{j\omega-r} = \frac{j\omega-r-Lq(1-e^{-\tau(j\omega-r)})}{j\omega-r} \\ H_2(j\omega) &= \frac{-Lq-r+Lqe^{\tau r} \cos(\tau\omega) - j(Lqe^{\tau r} \sin(\tau\omega) - \omega)}{j\omega-r} \cdot \frac{-r-j\omega}{-r-j\omega} \end{aligned}$$

D'après le lemme des systèmes LTI réels positifs, le sous-système est passif si $H_2(s)$ est réel positif ; c.à.d $\Re[H_2(j\omega)] \geq 0$, d'où :

$$\Re[H_2(j\omega)] = \frac{rLq + r^2 - rLqe^{\tau r} \cos(\tau\omega) - \omega(Lqe^{\tau r} \sin(\tau\omega) - \omega)}{r^2 + \omega^2}$$

Alors :

$$rLq + r^2 + \omega^2 - Lqe^{\tau r} [r \cos(\tau\omega) + \omega \sin(\tau\omega)] \geq 0, \quad \forall \omega \geq 0$$

Résultats Pareil à la méthode précédente, l'inégalité résultante conduit à des calculs compliqués dont l'extraction des conditions est assez difficile. [7] a développé la théorie de la réelle-positivité des fonctions de transferts des systèmes à dimension infinie qui peut être appliquée pour le système H_2 .

3.4.3 La méthode directe

Posons le point d'équilibre $x(t) = x_e$, et la présentation (3.8). On considère la fonction de Lyapunov suivante :

$$V = \frac{1}{2}z^2$$

La dérivée de la fonction précédente suivant la trajectoire $z(t)$:

$$\dot{V} = -\delta z^2 - \beta^* z + zL.h * \beta^* + y.u$$

Pour avoir l'inégalité $y.u \geq \dot{V} + \Psi(z)$, $\Psi(z) > 0$, $\forall z \in \mathfrak{R}$; La condition suivante devra être vérifiée :

$$\Psi(z) = \delta z^2 + \beta^* z - zL.h * \beta^* > 0 \quad (3.9)$$

- Pour $z > 0$:

$$\delta z + \beta^* > L.h * \beta^*$$

$$-\dot{x} > (\delta - \alpha\beta(x_e))x_e$$

$x_e \geq 0$, donc :

$$\dot{x} < \alpha\beta(x_e) - \delta$$

Pour que : $\dot{x} < 0$:

$$\alpha\beta(x_e) - \delta \leq 0 (*)$$

Ainsi, on déduit la condition de passivité pour le point d'équilibre trivial ($x_e = 0$) :

$$\beta(0) \leq \frac{\delta}{\alpha} \quad \text{ou} \quad \alpha \leq 0 \quad (3.10)$$

- Pour $z < 0$:

$$\delta z + \beta^* < L.h * \beta^*$$

$$-\dot{x} < (\delta - \alpha\beta(x_e))x_e$$

$x_e \geq 0$, donc :

$$\dot{x} > \alpha\beta(x_e) - \delta$$

Pour que : $\dot{x} > 0$:

$$\alpha\beta(x_e) - \delta \geq 0 (**)$$

La condition commune (* et **) est : $\alpha\beta(x_e) - \delta = 0$.

Les conditions de la passivité stricte de système au point d'équilibre non-trivial :

$$\beta(0) > \frac{\delta}{\alpha} \text{ et } \alpha > 0 \text{ et } \alpha\beta(x_e) - \delta = 0 \quad (3.11)$$

Pour le système moyen, posons le point d'équilibre $x = x_e$, le système s'écrit sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{z} &= -\delta z + \alpha\beta^* + u \\ y &= z. \end{cases}$$

tel que la notation est la même que pour (3.8).

Soit la même fonction de stockage :

$$V = \frac{1}{2}z^2,$$

qui donne les mêmes conditions de la passivité que pour le modèle original.

Résultats

- La méthode montre une facilité de manipulation en plusieurs étapes, les conditions résultantes sont nécessaires pour la passivité stricte et la stabilité asymptotique des points d'équilibre.
- Le modèle moyen montre des conditions identiques de celles de modèle original avec retard distribué.

3.5 Analyse de passivité du modèle de la LMA

L'analyse se fait au point d'équilibre $\bar{X} = [0, 0, x_{he}]^T$

3.5.1 Méthode de LMI

La méthode est appliquée pour étudier la passivité à l'origine du système, donc on considère la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_c &= -\delta x_c(t) - \beta(z)x_c(t) + L.h * w_c(t) + u_1 \\ \dot{x}_{cf} &= -\tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(t) + \tilde{L}.h * w_c(t) + u_2 \\ \dot{z}_h &= -\bar{\delta}z_h(t) - \bar{\beta}_h^* + \bar{L}.\bar{h} * \bar{\beta}_h^* + u_3 \\ y &= [x_c x_{cf} z_h]^T \end{cases} \quad (3.12)$$

avec : $z = x_c + x_h$, $z_h = x_h - x_{he}$, $\beta(x) = \frac{\beta(0)}{1+x^{n_1}}$, $\tilde{\beta}(x) = \frac{\tilde{\beta}(0)}{1+x^{n_2}}$, $\bar{\beta}(x) = \frac{\bar{\beta}(0)}{1+x^{n_3}}$, $\beta_h^* = \bar{\beta}(z)x_h - \bar{\beta}(x_{he})x_{he}$, $w_c = \beta(z)x_c + \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}$.

La forme précédente est similaire à celle annoncée dans le théorème, le système répond aux suppositions (hypothèses) du théorème. Alors, on identifie les termes :

$$A = \begin{bmatrix} \delta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \bar{\delta} \end{bmatrix}, A_1 = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}, A_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, A = \begin{bmatrix} L & L & 0 \\ \tilde{L} & \tilde{L} & 0 \\ 0 & 0 & \bar{L} \end{bmatrix} : \text{Matrices coefficients.}$$

$f(x) = \psi(x) = [\beta(z)x_c \quad \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf} \quad \beta_h^*]^T, g(x) = 0$: Fonctions d'activation,

$$K(x) = \begin{bmatrix} h(x) & 0 & 0 \\ 0 & h(x) & 0 \\ 0 & 0 & \bar{h}(x) \end{bmatrix} : \text{Fonction noyau de retard distribué.}$$

$\tau(t) = h = \tau = \bar{\tau} = cte$, et $\frac{d\tau(t)}{dt} = d = 0$: Le retard discret.

$C_1 = I_3, C_2 = 0_3, C_3 = 0_3, B_1 = I_3$.

Et pour déterminer F, G, Ψ :

Nous avons

$$\begin{aligned} \frac{-(n_3-1)^2}{4n_3} \bar{\beta}(0) &\leq \frac{d\beta^*(x)}{dx} \leq \bar{\beta}(0) \\ \frac{-(n_2-1)^2}{4n_2} \tilde{\beta}(0) &\leq \frac{d\tilde{\beta}(x)}{dx} \leq \tilde{\beta}(0) \\ \frac{-(n_1-1)^2}{4n_1} \beta(0) &\leq \frac{d\beta(x)}{dx} \leq \beta(0) \end{aligned}$$

$$\text{alors : } F = \Psi = \begin{bmatrix} \beta(0) & 0 & 0 \\ 0 & \tilde{\beta}(0) & 0 \\ 0 & 0 & \bar{\beta}(0) \end{bmatrix}, G = 0_3.$$

Et : $S_4 = S_5 = S_6 = 0$.

Résultats Comme dans le cas de modèle de l'hématopoïèse de la situation saine :

- La méthode numérique de calcul des valeurs propres(27 valeurs) conduit à des solutions dont la manipulation est trop compliquée.
- Même avec l'application numérique avec des conditions qui maintiennent la stabilité du système, la matrice n'est jamais définie négative car la méthode entame, en addition à la passivité, la stabilité exponentielle du système ; tandis que le système n'est pas forcément exponentiellement stable, ce qui donne des résultats non-désirés.

3.5.2 Méthode directe

Soit le système (3.12), avec la même notation. La fonction de stockage correspondante :

$$V = \frac{1}{2} [x_c \ x_{cf} \ z_h] \cdot [x_c \ x_{cf} \ z_h]^T$$

et sa dérivée donne :

$$\dot{V} = x_c \cdot \dot{x}_c + x_{cf} \cdot \dot{x}_{cf} + z_h \cdot \dot{z}_h$$

donc :

$$\dot{V} = x_c(-\delta x_c - \beta(z)x_c + L.h * w_c) + x_{cf}(-\tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf} + \tilde{L}.h * w_c) + z_h(-\tilde{\delta}z_h - \beta_h^* + \bar{L}.\bar{h} * \beta_h^*) + y^T u$$

Pour avoir l'inégalité $y^T \cdot u \geq \dot{V} + \Psi(X)$, $\Psi(X) > 0$, $\forall X \in \mathfrak{R}_+^3$, tel que $X = [x_c \ x_{cf} \ z_h]^T$; Les conditions suivantes devront être vérifiées :

$$\begin{aligned} \delta x_c + \beta(z)x_c &> L.h * w_c \\ \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf} &> \tilde{L}.h * w_c \\ \tilde{\delta}z_h^2 + \beta_h^* z_h &> z_h \bar{L}.\bar{h} * \beta_h^* \end{aligned} \quad (3.13)$$

La troisième inégalité de (3.13) est similaire à (3.9), ainsi les conditions :

$$\bar{\beta}(0) > \frac{\bar{\delta}}{\bar{\alpha}} \quad \text{et} \quad \bar{\alpha} > 0 \quad \text{et} \quad \bar{\alpha} \bar{\beta}(x_e) - \bar{\delta} = 0 \quad (3.14)$$

De la deuxième inégalité de (3.13) :

$$\begin{aligned} \int_0^t \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(a) da &> \int_0^t \tilde{L}.h * w_c(a) da \\ \int_0^t \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(a) da &> \tilde{L}H(0) \int_0^t \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(a) da. \end{aligned}$$

D'où la condition :

$$1 - \tilde{L}H(0) > 0 \quad (3.15)$$

De la première et la deuxième inégalités de (3.13), supposons que le sous système n'est pas passif pour la solution triviale (démonstration par la contra-posée), donc :

$$\begin{aligned} \delta x_c + \beta(z)x_c &\leq L.h * w_c \\ \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf} &\leq \tilde{L}.h * w_c \end{aligned} \quad (3.16)$$

la sommation des deux inégalités (3.16) donne :

$$\delta x_c + w_c \leq (L + \tilde{L})h * w_c$$

On définit $\alpha_c = (L + \tilde{L})H(0) - 1$:

$$\alpha_c \int_0^t w_c(a) da \geq \delta \int_0^t x_c(a) da$$

ceci donne :

$$\alpha_c \int_0^t w_c(a) da \geq \delta \int_0^t \frac{x_c(a)}{1 + z^{n_1}} da$$

et par la suite :

$$\alpha_c \int_0^t w_c(a) da \geq \frac{\delta}{\alpha_c} \int_0^t \beta(z)x_c(a) da$$

équivalent à :

$$\alpha_c \int_0^t w_c(a) da \geq \frac{\delta}{\alpha_c} \int_0^t (w_c - \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}) da$$

Et de la deuxième inégalité (3.16) :

$$\alpha_c \int_0^t w_c(a) da \geq \frac{\delta}{\alpha_c} \int_0^t (w_c - \tilde{L}H(0)w_c) da$$

On obtient :

$$\beta(0) \geq \frac{\delta(1 - \tilde{L}H(0))}{\alpha_c}$$

Le raisonnement par la contraposée implique que la condition de la passivité est :

$$\beta(0) < \frac{\delta(1 - \tilde{L}H(0))}{\alpha_c} \quad (3.17)$$

Les conditions pour la passivité stricte du système au point d'équilibre $\{x_c, x_{cf}, x_h\} = \{0, 0, x_{he}\}$:

$$\beta(0) < \frac{\delta(1 - \tilde{L}H(0))}{\alpha_c}, 1 - \tilde{L}H(0) > 0, \bar{\beta}(0) > \frac{\bar{\delta}}{\bar{\alpha}} \text{ et } \bar{\alpha} > 0 \text{ et } \bar{\alpha}\bar{\beta}(x_e) - \bar{\delta} = 0 \quad (3.18)$$

Pour le modèle moyen, on prend le système :

$$\begin{cases} \dot{x}_c &= -\delta x_c(t) - \beta(z)x_c(t) + LH(0)w_c(t) + u_1 \\ \dot{x}_{cf} &= -\tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(t) + \tilde{L}H(0)w_c(t) + u_2 \\ \dot{z}_h &= -\bar{\delta}z_h(t) + \bar{\alpha}\beta_h^* + u_3 \\ y &= [x_c x_{cf} z_h]^T \end{cases} \quad (3.19)$$

avec la même notation que (3.12), et $\bar{\alpha} = \bar{L}\bar{H}(0) - 1$.

On choisit la même fonction de stockage que celle de modèle original :

$$V = \frac{1}{2}[x_c \ x_{cf} \ z_h].[x_c \ x_{cf} \ z_h]^T$$

le développement donne les inégalités suivantes :

$$\begin{aligned} \delta x_c + \beta(z)x_c &> LH(0)w_c \\ \tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf} &> \tilde{L}H(0)w_c \\ \tilde{\delta}z_h^2 &> \bar{\alpha}\beta_h^*z_h \end{aligned} \quad (3.20)$$

On continue par le même raisonnement (l'inégalité intégrale n'est plus demandée), et on obtient les mêmes résultats.

Résultats

- La méthode montre une facilité de manipulation en plusieurs étapes, les conditions résultantes sont nécessaires pour la passivité stricte et la stabilité asymptotique des points d'équilibre.
- Le modèle moyen montre des conditions identiques de celles de modèle original avec retard distribué.

Simulation Les coefficients choisis pour les simulation sont illustrés dans le tableau suivant :

δ	$\bar{\delta}$	$\beta(0)$	$\tilde{\beta}(0)$	$\beta(0)$	L	\bar{L}	\tilde{L}	τ	$\bar{\tau}$	m	\bar{m}	γ	$\bar{\gamma}$
0.5	0.2	0.2	1	8	0.55	4.67	0.88	1	5	0.2	0.4	0.19	0.39

TABLE 3.1: Valeurs de la simulation

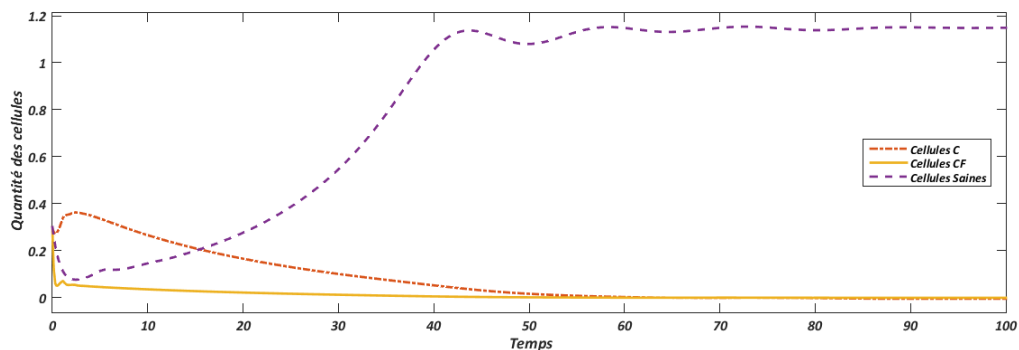


FIGURE 3.2: L'évolution du nombre de cellules saines et cancéreuses dans la situation saine (Temps en jours)

3.6 Conclusion

À travers ce chapitre, nous avons établi les conditions de passivité de modèle des cellules souches saines aussi que celui des cellules cancéreuses ; et d'après le lemme de la stabilité,

les conditions pour la passivité impliquent la stabilité asymptotique des points d'équilibres associés. Trois méthodes ont été illustrées pour l'analyse de passivité des systèmes : Méthode de LMI, la méthode de décomposition du système par connexion de rétroaction et la méthode directe. Les deux premières méthodes ont montrées des difficultés de calcul (complexes), en parlant de la méthode de LMI; celle-ci est utilisée pour l'analyse de passivité et stabilité exponentielle des systèmes à retard distribué qui n'est pas le cas pour notre système (asymptotiquement stable), la raison pour laquelle même les résultats de l'application numérique sont illogiques (matrice non-définie négative). La dernière méthode a montré des résultats identiques à ceux de [23] à l'aide de la propriété des intégrales, les résultats sont les suivants : Pour les cellules saines :

- Point d'équilibre trivial : $\beta(0) \leq \frac{\delta}{\alpha}$ ou $\alpha \leq 0$
- Point d'équilibre non nul : $\beta(0) > \frac{\delta}{\alpha}$ et $\alpha > 0$ et $\alpha\beta(x_e) - \delta = 0$

Pour les cellules cancéreuses, ou nous n'avons entamé que le point d'équilibre $\{x_c, x_{cf}, x_h\} = \{0, 0, x_{he} \neq 0\}$:

$$\beta(0) < \frac{\delta(1 - \tilde{L}H(0))}{\alpha_c}, 1 - \tilde{L}H(0) > 0, \bar{\beta}(0) > \frac{\bar{\delta}}{\bar{\alpha}} \text{ et } \bar{\alpha} > 0 \text{ et } \bar{\alpha}\bar{\beta}(x_e) - \bar{\delta} = 0$$

L'analyse de modèle moyen développé dans [24], a conduit aux mêmes conditions ce qui prouve les propositions (1) et (2).

Autres résultats de stabilité asymptotique sont obtenus pour le modèle de l'hématopoïèse, notamment dans [5], [3] et [15], autour de point d'équilibre nul et de point d'équilibre non nul mais ce dernier s'est fait par la linéarisation du modèle autour de point d'équilibre et les méthodes d'analyse des stabilité basées sur celle de Lyapunov (Lyapunov-Krasovski, Lyapunov-Razumikhin) destinées pour les systèmes à retard.

Chapitre 4

Approches Thérapeutiques

4.1 Introduction

Les modèles mathématiques ont été appliqués pour évaluer les thérapies existantes et en suggérer de nouvelles en addition à l'analyse comportementale de système. Dans ce chapitre, nous proposons des approches thérapeutiques qui minimisent le nombre de cellules cancéreuses et les effets secondaires du traitement. Pour ce faire, nous allons appliquer sur le système trois types de commandes pour traiter la leucémie myéloïde aiguë : une commande optimale basée sur la passivité qui minimise un critère quadratique, les deux autres commandes - non linéaires- sont obtenues à partir de modèle moyen développé dans [24].

Les coefficients choisis pour les simulation sont illustrés dans le tableau suivant :

δ	$\bar{\delta}$	$\beta(0)$	$\bar{\beta}(0)$	$\tilde{\beta}(0)$	L	\bar{L}	\tilde{L}	τ	$\bar{\tau}$	m	\bar{m}	γ	$\bar{\gamma}$
0.05	0.2	1	1	10	0.77	4.67	1.21	1	5	0.2	0.4	0.19	0.39

TABLE 4.1: Valeurs choisies pour la simulation

Les valeurs choisies font diverger notre système, on d'autre termes, ces valeurs illustre le cas de la LMA.

La figure 4.1 illustre la dynamique des cellules saines et cancéreuses en absence du traitement.

4.2 La commande passive optimale

4.2.1 La Commande Basée sur la Passivité PBC

L'énergie est l'élément principal dans la commande par la passivité (PBC) des systèmes. La fonction énergétique d'un système détermine son comportement statique et transitoire via le transfert d'énergie entre ses sous-systèmes. Ainsi, les systèmes sont vus comme des dispositifs transformateurs d'énergie, qui sont interconnectés pour atteindre un comportement

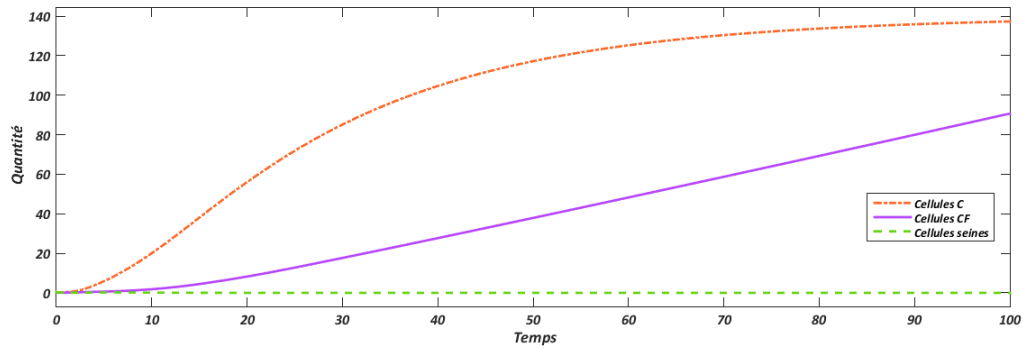


FIGURE 4.1: L'évolution du nombre de cellules saines et cancéreuses en absence du traitement (Temps en jours)

désiré en incorporant des connaissances préalables et apportant des modes de régulation requis.

La PBC est une méthode de conception qui, à partir des propriétés de passivité du processus, propose un contrôleur qui transforme le processus en un système passif ayant une fonction d'énergie différente.

Le principe de base de la PBC consiste à modifier l'énergie totale du système afin de stabiliser un point d'équilibre.

Théorème (H.Khalil 2003) Soit le système :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, u) \\ y = h(x) \end{cases} \quad (4.1)$$

avec : $u \in \mathfrak{R}^m$, $x \in \mathfrak{R}^n$, $f(0,0) = 0$ et $h(0) = 0$.

Si le système (4.1) est : Passive avec une fonction de stockage définie positive. A état zéro observable. Alors l'origine l'origine du système (4.1) $x = 0$ peut être globalement stabilisée par $u = -\Phi(y)$, où $\Phi(y)$ est une fonction lipschitzienne tel que : $\Phi(0) = 0$ et $y^T \Phi(y) > 0 \forall y \neq 0$.

4.2.2 La commande optimale

Soit un système à temps continu de représentation d'état (4.1), et de condition initiale $x(t_0) = x_0$, et les mêmes notations. Pour la condition initiale x_0 et la commande u , l'équation d'état (4.1) définit une trajectoire unique $x(t)$ pour l'état sur $[t_0, t_f]$. Celle-ci est fonction de la condition initiale x_0 et de la commande u sur $[t_0, t_f]$.

Soit un critère :

$$J(x_0, t_0, u) = g(x_f, t_f) + \int_{t_0}^{t_f} F(x, u, t) dt \quad (4.2)$$

avec : $x(t_f) = x_f$. Les fonctions g et F ainsi que les instants t_0 et t_f étant donnés, ce critère ne dépend que de x_0 et de u sur $[t_0, t_f]$. En plus de l'équation d'état qui lie les trajectoires de u et de $x(t)$, d'autres contraintes peuvent intervenir (sans pour autant remettre en cause le critère choisi). Typiquement :

- L'instant final peut être imposé ou libre.
- La commande peut appartenir à un ensemble $u \in U \neq \mathfrak{R}^m$.
- Des contraintes peuvent exister sur l'état final x_f .

Le problème de la commande optimale consiste alors à trouver la commande \tilde{u} qui minimise le critère $J(x_0, t_0, u)$.

$$J(x_0, t_0, \tilde{u}) = \min J(x_0, t_0, u) \quad u \in \mathfrak{R}^m \quad (4.3)$$

4.2.3 Le principe de Pontryagin

Soit le système d'équation d'état (4.1), et le critère de performance (4.2). On définit l'hamiltonien du système :

$$H(x, u, p, t) = F(x, u, t) + \Psi^T f(x, u, t) \quad (4.4)$$

Où Ψ est appelé l'état-adjoint. Le principe du minimum de Pontryagin énonce que la trajectoire optimale minimise l'hamiltonien du système. Autrement dit :

$$H(\tilde{x}, \tilde{u}, \tilde{p}) \leq H(\tilde{x}, u, \tilde{p}) \quad \forall u \in \mathfrak{R}^m \quad (4.5)$$

L'extrémité de la solution conduit à un jeu d'équations, appelées "équations canoniques de Hamilton", qui régissent les dynamiques de l'état d'une part et de l'état adjoint d'autre part :

$$\frac{\partial H}{\partial \Psi} = \dot{x} \quad (4.6)$$

$$\frac{\partial H}{\partial x} = -\dot{\Psi} \quad (4.7)$$

Les équations provenant des conditions dites terminales, en t_0 d'une part et en t_f d'autre part sont appelées équations de transversalité :

$$\left(-H(t_0) + \frac{\partial F}{\partial t_0}\right)\delta t_0 + \left(-\Psi(t_0) + \frac{\partial F}{\partial x_0}\right)^T \delta x_0 = 0 \quad (4.8)$$

$$\left(-H(t_f) + \frac{\partial F}{\partial t_f}\right)\delta t_f + \left(-\Psi(t_f) + \frac{\partial F}{\partial x_f}\right)^T \delta x_f = 0 \quad (4.9)$$

Enfin, selon la nature du problème, on aura encore certaines relations additionnelles ; Si aucune contrainte n'est imposée sur $u(t)$ à l'instant t , on a :

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \quad (4.10)$$

Si H n'est pas une fonction explicite du temps, on a :

$$\frac{dH}{dt} - \frac{\partial H}{\partial t} = 0 \quad (4.11)$$

4.2.4 Synthèse de la commande passive optimale

Dans cette partie on va appliquer une commande passive optimale sur le système interconnecté de cellules saines et de cellules cancéreuses afin de stabiliser le point d'équilibre

sain ($X = \{0, 0, x_{he}\}$).

On rappelle l'équation de la dynamique de la LMA :

$$\begin{cases} \dot{x}_c &= -\delta x_c(t) - \beta(z)x_c(t) + L.h * w_c(t) + u_1 \\ \dot{x}_{cf} &= -\tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(t) + \tilde{L}.h * w_c(t) + u_2 \\ \dot{z}_h &= -\bar{\delta}z_h(t) - \bar{\beta}_h^* + \bar{L}.\bar{h} * \bar{\beta}_h^* + u_3 \\ y &= [x_c x_{cf} z_h]^T \end{cases} \quad (4.12)$$

On se base sur le théorème de commande par la passivité cité précédemment, l'idée de la PBC est de trouver une commande U tel que :

$$U = \begin{bmatrix} u_1(t) \\ u_2(t) \\ u_3(t) \end{bmatrix} = -\Phi(y) = - \begin{bmatrix} \phi_1(y) \\ \phi_2(y) \\ \phi_3(y) \end{bmatrix}, \quad \Phi([0, 0, 0]) = 0, \quad y^T \Phi(y) > 0, \forall y \neq 0$$

$$\text{avec : } y = \begin{bmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \\ y_3(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_c(t) \\ x_{cf}(t) \\ z_h(t) \end{bmatrix}$$

Pour satisfaire les conditions énoncées dans le théorème précédent, aussi pour donner une approche plus ou moins réaliste, on prend les fonctions suivantes :

$$\begin{aligned} \phi_1(y) &= (x_c(t) + L(h * w_c)(t))\bar{u} \\ \phi_2(y) &= \tilde{L}(h * w_c)(t)\bar{u} \\ \phi_3(y) &= 0 \end{aligned} \quad (4.13)$$

avec : $\bar{u} = \frac{u}{1+u}$ et u et la dose du traitement.

On obtient le vecteur de commande suivant :

$$\begin{aligned} u_1(t) &= -(x_c(t) + L(h * w_c)(t))\frac{u}{1+u} \\ u_2(t) &= -\tilde{L}(h * w_c)(t)\frac{u}{1+u} \\ u_3(t) &= 0 \end{aligned} \quad (4.14)$$

On remplace le vecteur de commande, on obtient le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_c &= -(\delta + \bar{u})x_c(t) - \beta(z)x_c(t) + (1 - \bar{u})L.h * w_c(t) \\ \dot{x}_{cf} &= -\tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(t) + (1 - \bar{u})\tilde{L}.h * w_c(t) \\ \dot{z}_h &= -\bar{\delta}z_h(t) - \bar{\beta}_h^* + \bar{L}.\bar{h} * \bar{\beta}_h^* \end{cases} \quad (4.15)$$

En analysant la forme résultante, il est évident qu'on a introduit deux effets non linéaires du traitement. Du point de vue biologique, Le premier effet $((1 - \bar{u}))$ inhibe complètement la division des cellules cancéreuses due à une forte dose. Ceci est significatif parce que les cellules cancéreuses sont suspectées d'être insensibles à la thérapie standard et sont à l'origine de l'échec du traitement dans de nombreux cas. Ainsi, nous supposons que l'effet inhibe complètement la prolifération des cellules cancéreuses pour une forte dose de traitement. Le deuxième effet $(\delta + \bar{u})$ réduit la durée de vie des cellules cancéreuses pour une forte dose de traitement également.

La dose du traitement est une fonction positive et continue par morceaux en raison de son taux d'administration quotidien décroissant. De plus, la toxicité du traitement impose

une limitation de la dose fréquente. Alors $u(t)$ est supposé être délimité dans $[0; u_{max}]$ pour tous t appartenant à $[0, T]$, avec T désigne la durée du traitement. Alors toutes les doses de traitement éligibles sont donnés par :

$$\Omega = \{u(t) : 0 \leq u(t) \leq u_{max} \quad \forall t \in [0, T]\} \quad (4.16)$$

Le but de l'approche est d'arrêter et de limiter la croissance des cellules cancéreuses, tout en maintenant une toxicité acceptable pour les cellules saines, c'est-à-dire qu'on doit réduire le nombre de cellules cancéreuses sans extinction des cellules saines. Donc, la résolution de ce problème d'optimisation consiste à trouver la commande optimale $u^* \in \Omega$ et qui minimise le critère quadratique suivant :

$$J(u) = 1/2 \int_0^T q_1 x_c^2(t) + q_2 x_{cf}^2(t) + ru^2(t) dt \quad (4.17)$$

avec : $(q_1, q_2, r) \in \mathfrak{R}_{+*}^3$.

Dans [25], on a montré que pour $x_c(t) > 0$ et $x_{cf}(t) > 0$, alors il existe une thérapie optimale u^* pour éradiquer les cellules cancéreuses et une solution correspondante (x_c, x_{cf}, x_h) qui minimise $J(u)$ sur Ω .

Nous appliquons Le principe du minimum de Pontryagin énoncé précédemment, H est le Hamiltonien et il est donné par la relation :

$$H(t) = \frac{1}{2}(q_1 x_c^2(t) + q_2 x_{cf}^2(t) + ru^2(t)) + \Psi^T \dot{X} \quad (4.18)$$

avec : $\Psi = [\psi_1, \psi_2, \psi_3]^T$ est l'état adjoint du système, et $X = [x_c, x_{cf}, x_h]^T$ est l'état du système.

Les équations canoniques associées à notre système sont données par les relations suivantes :

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_1}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial x_c} \\ \frac{d\psi_2}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial x_{cf}} \\ \frac{d\psi_3}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial x_h} \end{aligned}$$

et le système des états adjoints :

$$\dot{\Psi} = \begin{bmatrix} q_1 x_c(t) \\ q_2 x_{cf}(t) \\ 0 \end{bmatrix} + A^T(X(t), u(t))\Psi(t) \quad (4.19)$$

avec : $A^T(X(t), u(t))$ la matrice Jacobienne de (4.15), et $\Psi(T) = 0_3$ (Conditions de transversalité).

La dérivé de l'hamiltonien H par rapport à u est donnée par la relation suivante :

$$\frac{\partial H}{\partial u} = -ru(t) - \frac{1}{(1+u)^2}\Theta(t) + \frac{u}{(1+u)^2}\psi_1 x_c(t) \quad (4.20)$$

avec : $\Theta(t) = (L\psi_1 + \tilde{L}\psi_2)w_c$.

En tenant en compte les contraintes imposées sur $u(t)$, on distingue trois cas :

$$\begin{cases} u^* \in]0, u_{max}[& \text{si } \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \\ u^* = u_{max} & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u} > 0 \\ u^* = 0 & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u} < 0 \end{cases} \quad (4.21)$$

Dans le cas où $u^* \in]0, u_{max}[$, le résolution de l'équation $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$ va nous donner les valeurs de la commande $u(t)$:

$$0 = -ru(t) - \frac{1}{(1+u)^2}\Theta(t) + \frac{u}{(1+u)^2}\psi_1x_c(t) \quad (4.22)$$

Ainsi, les solutions de l'équation :

$$u^3 + 2u^2 - (\Psi_1x_c - 1)u + \Theta = 0 \quad (4.23)$$

Les résultats de simulations obtenus sont donnés ci-dessous. La figure 4.2 montre l'évolution du signal de commande qui est la dose de traitement injectée. La figure 4.3 illustre l'effet de la commande sur la dynamique des cellules.

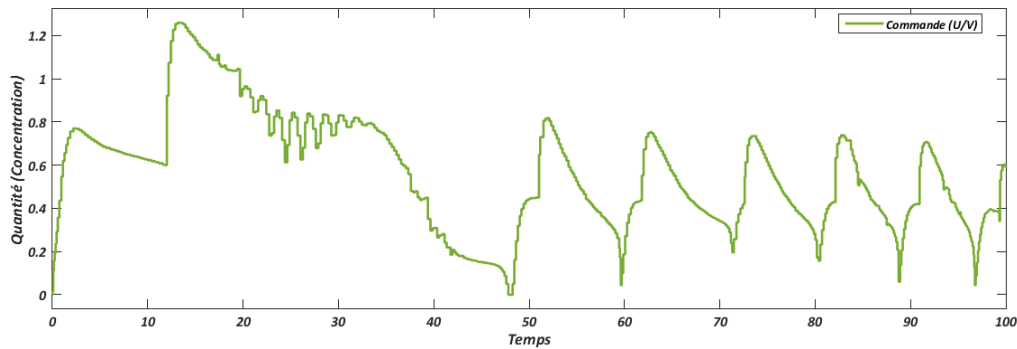


FIGURE 4.2: Représentation de la commande optimale passive (Temps en jours, commande en [quantité/ volume])

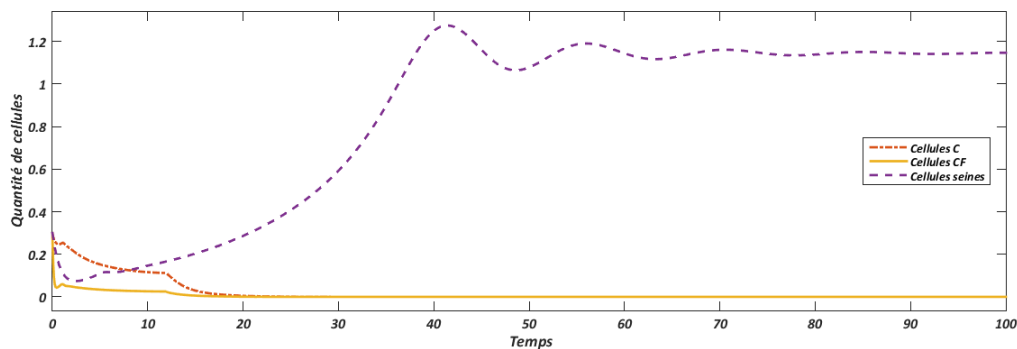


FIGURE 4.3: L'évolution du nombre de cellules saines et cancéreuses pendant la période de traitement sous la commande optimale passive (Temps en jours)

Nous remarquons que la dose optimale commence avec des valeurs relativement élevées au cours des premiers jours de traitement. Elle augmente jusqu'à une valeur maximale, ensuite, elle se désintègre avec le temps jusqu'à ce qu'elle atteigne une valeur minimale.

De plus, le nombre de cellules cancéreuses diminue continuellement jusqu'à leur extinction. Contrairement aux cellules cancéreuses, on observe une augmentation du nombre de cellules saines et leur stabilisation autour d'un point d'équilibre positif.

4.3 La commande par mode glissant

4.3.1 Théorie de la commande par mode glissant

La commande par mode glissant est, par sa nature, une commande non linéaire, elle est basée sur la commutation de fonctions des variables d'état, utilisées pour créer une surface de glissement, dont le but est de forcer la dynamique du système à correspondre avec celle définie par l'équation de la surface. Quand l'état est maintenu sur cette surface, le système se trouve en régime glissant. Sa dynamique est alors insensible aux perturbations extérieures et paramétriques tant que les conditions du régime glissant sont assurées.

La mise en œuvre de la commande par mode de glissement nécessite principalement trois étapes :

- Le choix de la surface de glissement.
- L'établissement des conditions de la convergence.
- La détermination de la loi de commande.

4.3.1.1 Le choix de la surface de glissement

Il est déterminé sur la base du système et des performances désirées. Dans un cas plus général, considérons le système décrit par la représentation d'état non linéaire suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} &= f(x) + g(x)u \\ y &= h(x) \end{cases}$$

La forme d'équation générale pour la surface de glissement, proposé par 'J.J Slotine' et assurant la convergence d'une variable vers sa valeur désirée, est donnée par :

$$\begin{cases} S(x) &= (\lambda + \frac{d}{dt})^{r-1}e(x) \\ e(x) &= x_{ref} - x \end{cases}$$

avec : $e(x)$ la variable à annuler, r le degré relatif de la sortie, $\lambda = cte > 0$.

4.3.1.2 Établissement des conditions de la convergence

La condition de convergence ou d'attractivité permet aux dynamiques du système de converger vers la surface de glissement. Il s'agit de formuler une fonction scalaire de Lyapunov $V(x) > 0$ à énergie finie.

Soit la fonction de Lyapunov définie positive. Pour que la fonction $V(x)$ puisse décroître, il suffit d'assurer que : $V(x) = 1/2S^2(x)$.

Puisque la dérivée de la fonction de Lyapunov est négative, d'où la condition de convergence exprimée par :

$$S(x)\dot{S}(x) < 0 \quad (4.24)$$

4.3.1.3 La détermination de la loi de commande

La technique des modes glissants consiste à amener la trajectoire d'état d'un système vers la surface de glissement et de la faire commuter à l'aide d'une logique de commutation appropriée autour de celle-ci jusqu'au point d'équilibre, d'où le phénomène de glissement.

La forme d'une commande à structure variable peut être donnée par :

$$u(t) = \begin{cases} U_{max} & \text{si } S > 0 \\ U_{min} & \text{si } S < 0 \end{cases} \quad (4.25)$$

Plusieurs choix pour la commande peuvent être faits. Le plus simple consiste à exprimer la commande u avec la fonction $Sign$ par rapport à la surface de glissement S .

$$\text{Avec } Sign(S) = \begin{cases} +1 & \text{si } S > 0 \\ -1 & \text{si } S < 0 \end{cases}$$

u s'exprime donc comme :

$$u = f(Sign(S)). \quad (4.26)$$

4.3.2 Synthèse de la commande par mode glissant

Dans cette partie, nous allons utiliser le système moyen énoncé dans le chapitre 3 pour la synthèse de la commande, et puis nous allons appliquer la commande trouvée sur le système non linéaire à retards distribués.

L'équation de la dynamique du système moyen avec la structure de commande illustrée dans (4.15) donnent le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_c &= -(\delta + \bar{u})x_c(t) - \beta(z)x_c(t) + (1 - \bar{u})LH(0).w_c(t) \\ \dot{x}_{cf} &= -\tilde{\beta}(x_{cf})x_{cf}(t) + (1 - \bar{u})\tilde{L}H(0).w_c(t) \\ \dot{z}_h &= -\bar{\delta}z_h(t) - \bar{\beta}_h^* + \bar{L}.\bar{H}(0).\bar{\beta}_h^* \\ y &= [x_c \ x_{cf} \ z_h]^T \end{cases} \quad (4.27)$$

En se basant sur la théorie de la commande par mode glissant énoncée précédemment, on prend la surface de glissement suivante :

$$S(x_c, x_{cf}, z_h) = x_c + x_{cf} + z_h$$

Cette surface de glissement nous assure les objectifs de notre commande. De point de vue biologique, $S(X)=0$ correspond à l'extinction de toutes les cellules cancéreuses. La dérivée le long de la trajectoire X :

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -\delta x_c + \alpha_c w_c - \bar{\delta} z_h + \bar{\alpha} \bar{\beta}_h^* - (x_c + (L + \tilde{L})H(0))\bar{u} \\ \dot{S} &= -K Sign(S) \end{aligned}$$

Ainsi la commande :

$$\bar{u} = \frac{-K \text{Sign}(S) + \delta x_c + \alpha_c w_c + \bar{\delta} z_h - \bar{\alpha} \bar{\beta}_h^*}{-(x_c + (L + \bar{L})H(0))} \quad (4.28)$$

Les figures 4.4 et 4.5 montrent l'évolution du signal de commande ainsi l'effet de la commande par mode glissant sur la dynamique des cellules.

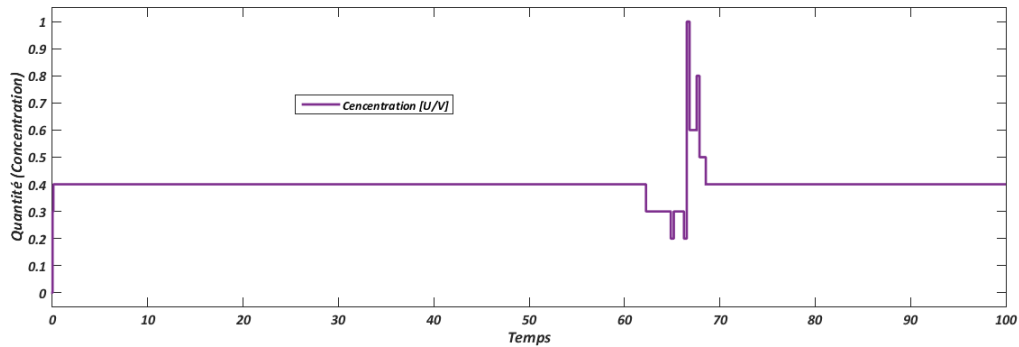


FIGURE 4.4: Représentation de la commande par mode glissant (Temps en jours, commande en [quantité/ volume])

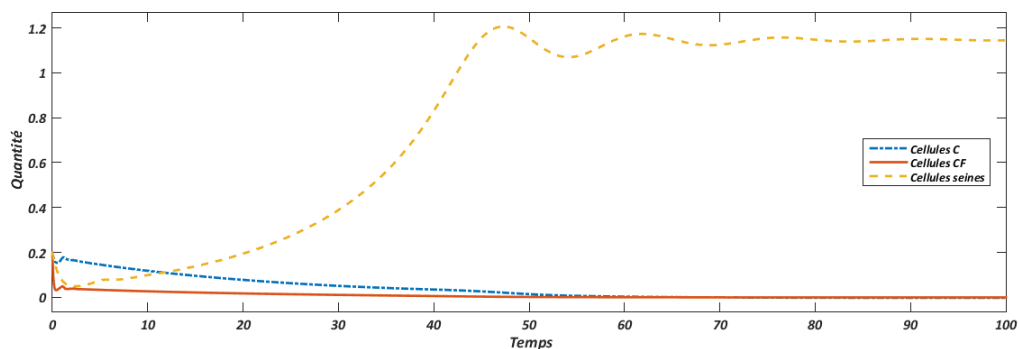


FIGURE 4.5: L'évolution du nombre de cellules saines et cancéreuses pendant la période de traitement sous la commande par mode glissant (Temps en jours)

Nous remarquons que le nombre de cellules cancéreuses diminue continuellement jusqu'à leur extinction. Similaire à ce qu'on a obtenu pour la commande optimale passive, on observe une augmentation du nombre de cellules saines et leur stabilisation autour d'un point l'équilibre positif. Mais contrairement à la commande optimale, la dose de traitement reste presque constante dans presque toute la durée de traitement ce qui peut y avoir, d'un point de vue biologique des effets indésirable sur le corps humain.

4.4 La commande par difféomorphisme

4.4.1 Théorie de la commande par difféomorphisme

En mathématiques, un système admet une infinité de représentation d'état, et il est possible de passer d'une représentation d'état à une autre équivalente en faisant un changement

de base dans l'espace d'état. Le concept principal de la commande par difféomorphisme est d'avoir une représentation linéaire de système non linéaire dans une base différente afin de pouvoir synthétiser la loi de commande stabilisante par un simple retour d'état.

Soit le système non linéaire suivant :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= F(x, u) \\ y &= h(x) \end{aligned}$$

Et soit le changement de base suivant :

$$\begin{cases} z &= T(x) \\ u &= \alpha_1(x) + \alpha_2(x)v \end{cases}$$

avec : T est la matrice de passage de la base $\{x, u\}$ à la base $\{z, v\}$.

La dérivée de z par rapport au temps est donnée par la relation suivante :

$$\dot{z} = \frac{\partial T(x)}{\partial x} \dot{x} = \frac{\partial T(x)}{\partial x} F(x, u) = \frac{\partial T(x)}{\partial x} F(T^{-1}(z), \alpha_1(x) + \alpha_2(x)v)$$

On obtient la nouvelle représentation du système suivante :

$$\begin{cases} \dot{z} &= \frac{\partial T(x)}{\partial x} F(T^{-1}(z), \alpha_1(x) + \alpha_2(x)v) \\ y &= h(T^{-1}(z)) \end{cases} \quad (4.29)$$

Degré relatif r : On appelle degré relatif r d'un système non linéaire le nombre de fois qu'il faut dériver la sortie $y(t)$ pour que la commande $u(t)$ apparaisse.

Théorème Soit le système non linéaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} &= f(x) + g(x)u \\ y &= h(x) \end{cases}$$

Si le degré relatif de ce système $r = n = \dim(x)$, alors il existe un changement de base avec :

$$z = T(x) = \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \\ \cdot \\ z_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} h(x) \\ L_f h(x) \\ \cdot \\ L_f^{n-1} h(x) \end{bmatrix}$$

et :

$$u = \alpha_1(x) + \alpha_2(x)v = \frac{1}{L_g L_f^{n-1} h(x)} (-L_f^n h(x) + v)$$

Et le système s'écrit sous la forme linéaire suivante :

$$\begin{cases} \dot{z} &= Az + Bv \\ y &= Cz \end{cases}$$

avec : $A \in \mathfrak{R}^{n \times n}, \in \mathfrak{R}^{n \times 1}$ et $C \in \mathfrak{R}^{1 \times n}$, tel que :

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 1 \end{bmatrix}, \quad C = [1 \quad 0 \quad \cdots \quad 0]$$

4.4.2 Synthèse de la commande par difféomorphisme

Similaire à ce qu'on a fait pour la synthèse de la commande par mode glissant, nous utilisons le système moyen pour synthétiser la commande, et puis on applique la commande trouvée sur le système non linéaire à retards distribués.

Considérons le système (4.27), et la sortie suivante :

$$y = x_c + x_{cf}$$

alors le changement de base est comme suit :

$$\begin{aligned} z &= y = x_c + x_{cf} \\ v &= \dot{z} = -\delta x_c + \alpha_c w_c - (x_c + (L + \tilde{L})H(0))\bar{u} \end{aligned}$$

Le nouveau système :

$$\begin{cases} \dot{z} = v \\ y = z \end{cases} \quad (4.30)$$

Et la commande correspondante (par retour d'état) :

$$v = -Kz$$

La transformation inverse donne la commande suivante :

$$\bar{u} = \frac{-K(x_c + x_{cf}) + \delta x_c + \alpha_c w_c}{-(x_c + (L + \tilde{L})H(0))} \quad (4.31)$$

Les résultats obtenus sont illustré avec les figures 4.6 et 4.7. La figure 4.6 montre l'évolution du signal de commande qui est la dose de traitement injectée. La figure 4.7 illustre l'effet de la commande sur la dynamique des cellules.

Nous remarquons qu'on a obtenu des résultats similaires à ceux obtenus par la commande par mode glissant, donc la commande par difféomorphisme peut être un moyen efficace de retrouver une situation saine, c'est-à-dire diminuer le nombre de cellules cancéreuses jusqu'à leur extinction et une augmentation des cellules saines. Mais à cause de la dose de traitement élevée et constante dans toute la durée de traitement, il peut y avoir des effets indésirables sur le corps humain.

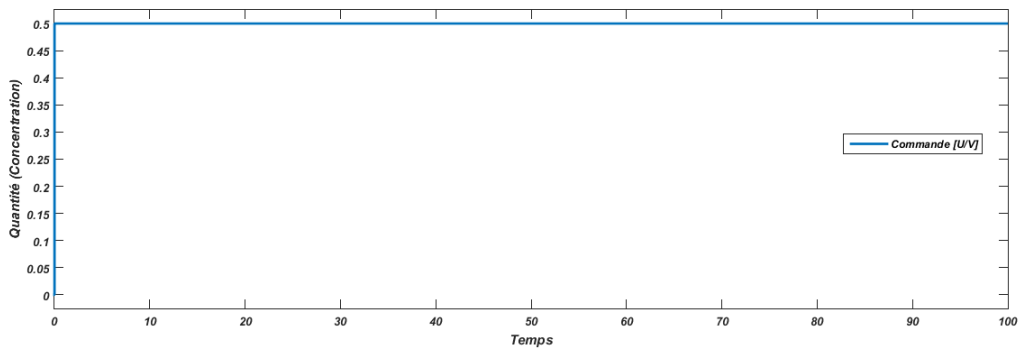


FIGURE 4.6: Représentation de la commande par difféomorphisme (Temps en jours, commande en [quantité/ volume])

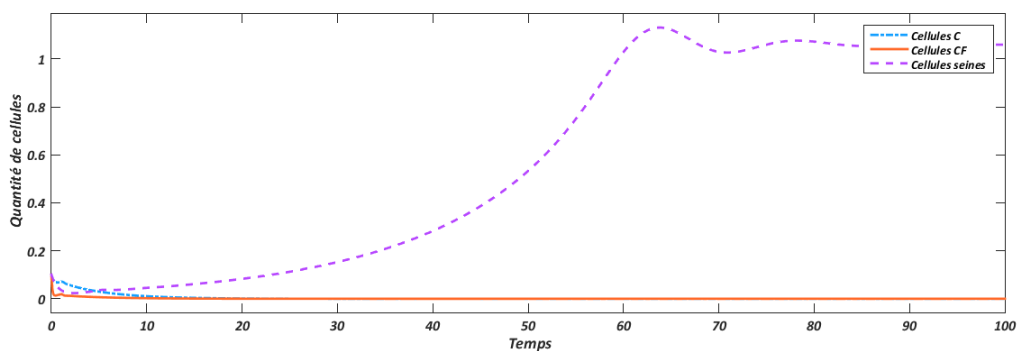


FIGURE 4.7: L'évolution du nombre de cellules saines et cancéreuses pendant la période de traitement sous la commande par difféomorphisme (Temps en jours)

4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé trois approches thérapeutiques pour traiter la leucémie myéloïde aiguë. Les résultats trouvés montrent que les trois approches peuvent être des moyens efficaces pour augmenter le nombre de cellules saines et diminuer le nombre les cellules cancéreuses. La comparaison de résultats trouvés nous montre que l'approche optimale passive est la meilleur approche, car elle utilise juste la quantité nécessaire de médicaments et minimise les effets secondaires du traitement sur les cellules saines.

Conclusion Générale

La modélisation mathématique est un outil puissant qui peut être utilisé pour la compréhension, l'analyse et l'évaluation des approches théoriques de traitement pour la leucémie et le développement de nouvelles approches.

Dans ce travail, nous avons commencé par illustrer le modèle mathématique décrivant le processus biologique de l'hématopoïèse : des équations aux dérivées partielles structurées en temps et en âge, une intégration des équations par rapport à l'âge conduit à des équations différentielles ordinaires non linéaires à retard distribué. Cette dernière représentation est souvent utilisée dans l'analyse de stabilité de modèle, la déduction de modèle de la Leucémie myéloïde Aigüe et dans l'application des approches théoriques de traitement.

Ensuite, nous avons introduit un outil d'analyse de stabilité des systèmes dynamiques qui est la théorie des systèmes passifs, le lien entre la passivité et la stabilité asymptotique et l'application de la passivité dans les systèmes non linéaires à retard discret et à retard distribué ; d'où les travaux sont basés sur les fonctions de Lyapunov-Krasovskii et la technique des inégalités matricielles linéaires (LMI).

Dans le troisième chapitre, on a appliqué les outils illustrés précédemment dans l'extraction des conditions de la passivité ainsi la stabilité de modèle de l'hématopoïèse et celui de la LMA. L'idée c'était de démontrer les conditions pour lesquelles la quantité des cellules ne peut tendre éventuellement qu'aux valeurs déterminées (état d'équilibre) en cas d'une perturbation, donc la commande soutire les cellules indésirables et rend le système à l'état d'équilibre en cas de changement des coefficients. Trois méthodes ont été appliquées : la méthode de LMI (basée sur les techniques de LKF), la méthode de décomposition en connexion par rétroaction et la méthode directe ; les deux premières méthodes ont montré des difficultés de calculs et des résultats non désirés (matrice non définie négative, inégalité scalaire complexe) mais la troisième était plus facile à manipuler d'où nous puissions extraire les conditions de stabilité de modèle originale et de modèle moyenné et les résultats sont identiques pour les deux modèles. La méthode de LMI illustrée est souvent utilisée pour les systèmes à retard, elle peut être modifiée en éliminant des termes de la fonction de Lyapunov-Krasovskii qui correspondent à la stabilité exponentielle et les remplacer par d'autres termes correspondants à la stabilité asymptotique.

Enfin, nous avons appliqué une commande optimale basée sur la passivité. La commande représente une approche théorique basique proposée pour le traitement, et on a constaté qu'un modèle mathématique à structure variable en fonction de la commande peut rapprocher encore le modèle d'être réaliste pour le développement des nouvelles approches de traitement. Deux autres commandes non linéaires sont proposées : commande par difféomorphisme et commande par mode de glissement, celles-ci, construites à base de modèle

moyenné et appliquées sur le modèle original, ont donné des bons résultats ce qui renforce la validité de modèle moyenné.

Le modèle moyenné a montré des résultats adéquats au ceux de modèle original avec le retard distribué en termes d'analyse de stabilité et de commande, ce qui représente un outil qui peut faciliter l'analyse des modèles de l'hématopoïèse et le développement des approches thérapeutiques basées sur la commande non linéaire des systèmes.

Bibliographie

- [1] M. Adimy, F. Crauste, and A. E. Abdllaoui. Equations à retard et modèles de dynamiques de populations cellulaires. *École d'ingénieurs du Canton du Vaud, Yverdon-les-Bains, France*, 2000.
- [2] M. Adimy, F. Crauste, and A. E. Abdllaoui. Discrete maturity-structured model of cell differentiation with applications to acute myelogenous leukemia. *Biological Systems, No. 3*, pages 395–424, 2008.
- [3] M. Adimy, F. Crauste, and S. Ruan. A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia. *Applied Mathematics*, pages 1328–1352, 2005.
- [4] K. Bâazouzi. Technique de la passivité dans le domaine de la commande des systèmes d'électrotechnique. *Thèse magistère, Département d'Electrotechnique, Faculté de Technologie, Université de Batna, Algérie*, 2010.
- [5] W. Djema. Analyse temporelle de la stabilité du modèle de l'hématopoïèse. *Thèse master, Ecole Nationale Polytechnique, Alger, Algérie*, 2014.
- [6] W. Djema, F. Mazenc, and C. Bonnet. Analysis of a nonlinear delay differential-difference biological model. *IFAC Time Delay Systems, Istanbul, Turkey*, 2016.
- [7] C. Guiver, H. Logemann, and M. R. Opmeer. Transfer functions of infinite-dimensional systems : Positive realness and stabilization. *Mathematics Control Signals Systems manuscript*, September 2017.
- [8] N. Hogan. Impedance control : An approach to manipulation : Part 1—theory. *ASME J. Dyn. Syst. Meas. Cont. , vol. 107*, pages 1–7, 1985.
- [9] E. Jonckheere. Lagrangian theory of large scale systems. *Proc. European Conf. Circuit Th. and Design, The Hague*, pages 626–629, 1981.
- [10] E. Jonckheere. Lagrangian theory of large scale systems. *Proc. European Conf. Circuit Th. and Design, The Hague*, pages 626–629, 1981.
- [11] H. K. Khalil. *Nonlinear systems*. Prentics Hall, third edition, 2003.
- [12] S. I. Niculescu and R. Lozano. On the passivity of linear delay systems. *IEEE Transactions on automatic control, VOL. 46, NO. 3*, March 2001.
- [13] R. Ortega and M. Spong. Adaptive motion control of rigid robots : A tutorial. *Automatica, vol.25, no. 6*, pages 877–888, 1989.

- [14] R. Ortega and M. Spong. Adaptive motion control of rigid robots : A tutorial. *Automatica*, vol.25, no. 6, pages 877–888, 1989.
- [15] H. Ozbay, C. Bonnet, and J. Clairambault. Stability analysis of systems with distributed delays and application to hematopoietic cell maturation dynamics. *Proc. of the 47th IEEE Conference on Decision and Control, Cancun, Mexico*, 2008.
- [16] H. Ozbay, C. Bonnet, J. Clairambault, and H. Benjelloun. Stability analysis of cell dynamics in leukemia. *Mathematical Model National Phenomenon*, 2012.
- [17] H. Ozbay, C. Bonnet, J. Clairambault, H. Benjelloun, J. L. Avila, S. I. Niculescu, F. Merhi, A. Ballesta, R. Tang, and J. P. Marie. A new model of cell dynamics in acute myeloid leukemia involving distributed delays. *Proc. of 10th IFAC Workshop on Time Delay Systems, Boston, USA*, 2012.
- [18] J. J. Slotine. Putting physics in control—the example of robotics. *IEEE Contr. Syst. Mag.* , vol.8, pages 12–17, 1988.
- [19] O. Solomon and E. Fridman. Stability and passivity analysis of semilinear diffusion pdes with time-delays. *Proc. of 10th IFAC Workshop on Time Delay Systems, Boston, USA*, 2014.
- [20] Y. Sun and B.-T. Cui. Dissipativity analysis of neural networks with time-varying delays. *International Journal of Automation and Computing*, pages 290–295, July 2008.
- [21] M. Takegaki and S. ARIMOTO. A new feedback method for dynamic control of manipulators. *ASME J. Dyn. Syst. Meas. Cont.* , vol. 102, pages 119–125, 1981.
- [22] C. Yang, J. Sun, Q. Zhang, and X. Ma. Lyapunov stability and strong passivity analysis for nonlinear descriptor systems. *IEEE Transactions on circuits and systems—I : Regular papers*, VOL. 60, NO. 4, presented at the 49th IEEE Conference on Decision and Control, Atlanta, GA, April 2013.
- [23] A. Zenati, M. Chakir, and M. Tadjine. Global stability analysis of healthy situation for a coupled model of healthy and cancerous cells dynamics in acute myeloid leukemia. *20th IFAC World Congress, Toulouse, France*, 2017.
- [24] A. Zenati, M. Chakir, and M. Tadjine. Global stability analysis of strictly positive steady state for a surviving hematopoietic stem cell models. *Ecole Nationale Polytechnique, Alger, Algérie*, 2017.
- [25] A. Zenati, M. Chakir, and M. Tadjine. Optimal control of a coupled model for healthy and cancerous cells dynamics in acute myeloid leukemia - a therapy approach. *6th International Conference on Systems and Control, Batna, Algeria*, 2017.