

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU



FACULTE DU GENIE ELECTRIQUE ET D' INFORMATIQUE  
DEPARTEMENT D'AUTOMATIQUE

## Mémoire de Fin d'Etudes de MASTER ACADEMIQUE

Spécialité : **Commande des systèmes**  
Filière : **Génie électrique**

*Présenté par*  
**Farid BAKHOUCHE**  
**Lamia BEKNOUN**

Mémoire dirigé par **Ahmed MAIDI**.

### Thème

# Calcul d'une thérapie optimale pour les diabétiques par programmation non linéaire

*Mémoire soutenu publiquement le 02/07/ 2015 devant le jury composé de :*

**M Said GUERMAH**  
MCA, UMMTO, Président

**M Ahmed MAIDI**  
MCA, UMMTO, Encadreur

**M Redouane KARA**  
MCA, UMMTO, Examineur

**M Mourad ALLAD**  
MCA, UMMTO, Examineur

# Remerciements

*Louange à notre créateur «' ALLAH' » qui nous a incités à acquérir le savoir, c'est à lui que nous adressons toute notre gratitude en premier lieu.*

*Nous tenons à remercier vivement Monsieur **Ahmed MAIDI** pour nous avoir proposé un sujet de recherche, pour son suivi sa disponibilité, et ses remarques constructives qui nous ont été très utiles tout au long de notre travail.*

*Nous tenons à remercier les membres du jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de juger notre travail.*

*Nous tenons à remercier aussi tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à :*

- ✚ Mes très chers parents à qui je dois tout et qui je ne rendrai jamais assez, que Dieu les protège ;*
- ✚ Ma grand mère ;*
- ✚ Mon frère : Afcène ;*
- ✚ Ma sœur Salíha, son mari Hamíd et leur jeune garçon ;*
- ✚ Ma sœur Fatíha, son mari Ahmed et leurs enfants ;*
- ✚ Mes sœurs : Naíma et Samía ;*
- ✚ Mes tantes et oncles ;*
- ✚ Mes cousins et cousines ;*
- ✚ Mes ami(e)s : Sofiane, Ghíles, Sofiane, Yahía, Adel, Massí, Fadhíla, Lamía, DJouher;*
- ✚ Mes ami(e)s du département d'automatique.*

*Faríd*

# Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail :*

*À mes très chers parents qui m'ont beaucoup aidée ;*

*À la mémoire de mon grand-père ;*

*À mes sœurs Nassima et Karima ;*

*À mon frère Ferhat, sa femme Jessica et son petit ange Ines ;*

*À mon cher frère Chavane ;*

*À mes grand-mères ;*

*À mes tantes, oncles et cousin ainsi que leur famille ;*

*À tous mes amis ;*

*À toutes les personnes que j'aime et que je respecte.*

*Lamia*

# Sommaire

# Sommaire

<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Généralités sur la régulation insuline-glucose.</b>	
I. Introduction.....	3
II. Définitions.....	3
II.1. Diabète.....	3
II.2. Glucides. ....	3
II.3. Insuline et Glucagon.....	3
II.4. Rôles de l'insuline et du glucagon.....	4
III. Classification. ....	6
III.1. Diabète de type 1.....	6
III.2. Diabète de type 2.....	6
IV. Symptômes.....	6
V. Causes du diabète.....	7
VI. Diagnostic.....	7
VI.1. Définition.....	7
VI.2. Critère de diagnostic.....	7
VII. Traitements.....	8
VII.1. Traitement nutritionnel.....	8
VII.2. Activités physique.....	9
VII.3. Médicament.....	9
VII.4. Auto-surveillance de la glycémie.....	9
VIII. Conclusion.....	10
<b>Chapitre II : Modélisation compartimentale.</b>	
I. Introduction.....	11
II. Modèles mathématiques.....	11
II.1. Définition.....	11

# Sommaire

II.2. Types de modèle.....	11
II.2.1. Modèle de connaissance.....	11
II.2.2. Modèle de comportement.....	11
II.2.3. Modèle intermédiaire.....	12
II.2.4. Modèle entrées-sorties.....	12
II.2.5. Modèle d'état.....	12
II.3. Utilité des modèles mathématiques.....	13
II.3.1. Modélisation d'un système biologique.....	13
III. Analyse compartimentale.....	14
III.1. Systèmes compartimentaux linéaires.....	15
III.2. Systèmes compartimentaux non linéaires.....	18
III.3. Problème mathématique liés à l'analyse compartimentale.....	19
IV. Optimisation des systèmes compartimentaux linéaires.....	19
V. Commande optimale des systèmes compartimentaux non linéaires.....	23
VI. Conclusion.....	24

## **Chapitre III : Formulation du problème de commande optimale.**

I. Introduction.....	25
II. Généralités.....	25
II.1. Commande optimale.....	25
II.2. Formulation mathématique d'un problème de commande optimale.....	25
II.2.1. Mise en équation du système.....	25
II.2.2. Conditions finales.....	26
II.2.3. Contraintes.....	26
II.2.3.1. Contraintes instantanées.....	26
II.2.3.2. Contraintes intégrales.....	26
II.2.4. Critère de performance.....	26
III. Modélisation insuline-glucose.....	27
III.1. Etude des différents cas des diabètes.....	28

# Sommaire

III.1.1 Cas des diabétiques non insulino-dépendants .....	28
III.1.2 Cas des diabétiques insulino-dépendants .....	29
IV – Choix de la commande.....	31
V. Choix du critère.....	34
VI. Problème de commande optimale.....	35
VII. Conclusion.....	36

## **Chapitre IV : Résolution par les techniques d'optimisation classique.**

I. Introduction.....	37
II. Couples ago-antagoniste.....	37
III. Optimisation classique.....	39
III.1. Domaines d'application.....	39
III.2. Formulation d'un problème d'optimisation.....	39
III.3. Optimum d'une fonction.....	40
III.4. Résolution d'un problème d'optimisation.....	41
III.4.1. Optimisation sans contrainte.....	41
III.4.1.1. Méthodes analytiques.....	41
III.4.1.2. Méthodes numériques.....	43
IV. Détermination de la thérapie optimale.....	44
V. Test de simulation.....	48
VI. Conclusion.....	52
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>53</b>

# Liste des figures

## Chapitre I :

- ✚ Figure 1.1 : Cycle de régulation du diabète dans le sang.

## Chapitre II :

- ✚ Figure 2.1 : Cycle de l'eau sur terre.
- ✚ Figure 2.2 : Modèle compartimental.
- ✚ Figure 2.3 : Système compartimental fermé.
- ✚ Figure 2.4 : Modèle compartimental de Michaelis-Menten.
- ✚ Figure 2.5 : Modèle compartimental linéaire.

## Chapitre III :

- ✚ Figure 3.1 : Modélisation insuline-glucose.
- ✚ Figure 3.2 : Modèle insuline-glucose en absence de la commande  $u(t)$ .
- ✚ Figure 3.3 : Evolution du glucose lorsque il y a production d'insuline.
- ✚ Figure 3.4 : Evolution de l'insuline dans le sang.
- ✚ Figure 3.5 : Evolution du glucose cas insulino-dépendants.
- ✚ Figure 3.6 : Evolution de l'insuline cas insulino-dépendants.

## Chapitre IV :

- ✚ Figure 4.1 : Représentation des différents optimums.
- ✚ Figure 4.2 : Modèle insuline-glucose.
- ✚ Figure 4.3 : Les doses d'insuline pour 48 heures.
- ✚ Figure 4.4 : La concentration du glucose dans le sang après administration des doses.
- ✚ Figure 4.5 : Les doses optimales pour une valeur désirée  $a_1 = 1 \text{ g/l}$ .
- ✚ Figure 4.6 : Evolution du glucose dans le sang pour la valeur désirée  $a_1 = 1 \text{ g/l}$ .



***Introduction Générale***

## *Introduction générale*

Le besoin de comprendre les causes et les mécanismes des phénomènes biologiques a incité les chercheurs à trouver des représentations simplifiées de la réalité, en utilisant implicitement ou explicitement la modélisation, afin de trouver des thérapies optimales.

La commande des systèmes consiste à déterminer une loi de commande permettant d'assurer à ce dernier un comportement désiré. La théorie du contrôle optimale a commencé dans les années 50, avec la formulation du principe du minimum de Pontriaguine.

La conception de la loi de commande nécessite la connaissance du modèle mathématique régissant la dynamique du système, lorsqu'on tient compte du modèle linéaire du système en optimisant un critère quadratique, on est alors amené à résoudre un problème de commande linéaire quadratique.

Parmi les problèmes qui préoccupent les chercheurs le domaine de la physio-pathologie humaine, les chercheurs essaient de plus en plus de trouver des thérapies optimales.

Nous on s'intéresse au système *insuline glucose* chez les diabétiques, où on constate une défaillance au niveau de l'organe principal (le pancréas) qui régule le taux de la glycémie dans le sang. Ce dernier ne produisant pas suffisamment, voir pas du tout l'insuline ce qui aboutit alors à un déséquilibre glycémique chez le patient.

L'objectif de notre travail consiste à calculer une thérapie optimale, c'est-à-dire calculer les doses optimales qu'il faut pour maintenir le taux de la glycémie à une valeur jugée optimale.

Ce mémoire est organisé en quatre chapitres :

Le premier chapitre introduit des généralités sur le diabète où on va définir les différents types de diabète et le rôle de l'insuline.

Le second chapitre a pour but de présenter le rôle et la méthode de modélisation des systèmes biologiques. On va définir les bases de l'analyse compartimentale et la démarche suivie pour la formulation mathématique du problème de contrôle optimal.

## *Introduction générale*

Le troisième chapitre est consacré à la modélisation de l'insuline-glucose et à la présentation du choix de la commande et du critère qu'il faut pour qu'on puisse formuler le problème de contrôle optimal.

Le quatrième chapitre consiste à présenter des couple ago-antagoniste et l'optimisation classique appliquée à la résolution du problème de contrôle optimal.

Le mémoire se termine par une conclusion générale.

# Chapitre I

Généralités sur la régulation insuline glucose

## **I. Introduction**

Le diabète est un problème majeur de santé publique avec, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, une progression épidémique du fait du vieillissement de population, de l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité.

Dans ce chapitre, on présente des généralités sur le diabète, les différents types du diabète, ses causes et les symptômes qu'on peut observer sur l'être humain.

Ensuite, on expose comment on peut diagnostiquer la maladie et les différents traitements qu'on peut suivre pour mieux vivre avec le diabète.

## **II. Définitions**

### **II.1. Diabète**

Le diabète est une affection chronique due soit à une insuffisance (génétique ou acquise) de production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie (concentration du glucose dans le sang) qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs [1].

### **II.2. Glucides**

Sont apportées par l'alimentation dans les féculents, les fruits, les sucreries mais aussi en moindre quantité dans les laitages et les légumes verts. Ils sont la source du glucose sanguin qui est stocké dans le foie ou dans les muscles. Le glucose est le carburant indispensable à la bonne marche de toutes les cellules. Il est en permanence disponible dans le sang. Il provient de l'alimentation ou, en dehors des repas, des réserves du foie et des muscles [2].

### **II.3. Insuline et le glucagon**

L'insuline est l'une des deux hormones (le glucagon) qui aident à maîtriser la quantité de glucose dans le sang. Ces hormones sont fabriquées par le pancréas, une glande située juste derrière l'estomac. Le pancréas renferme des petits amas de cellules appelés îlots de

Langerhans. Ces cellules à leur tour comprennent des cellules qui produisent des hormones : les cellules alpha produisent du glucagon, et les cellules beta produisent de l'insuline.

#### **II.4. Rôle de l'insuline et le glucagon**

L'insuline et le glucagon travaillent toujours de concert pour aider le corps humain à conserver une glycémie stable. Lorsque nous mangeons, notre taux de glucose dans le sang augmente, ce qui a pour effet d'amener nos cellules beta à libérer plus d'insuline. De leur côté les cellules alpha libèrent du glucagon lorsque le taux de glucose dans le sang chute (en général, quand on n'a pas mangé depuis un certain temps) [2,3].

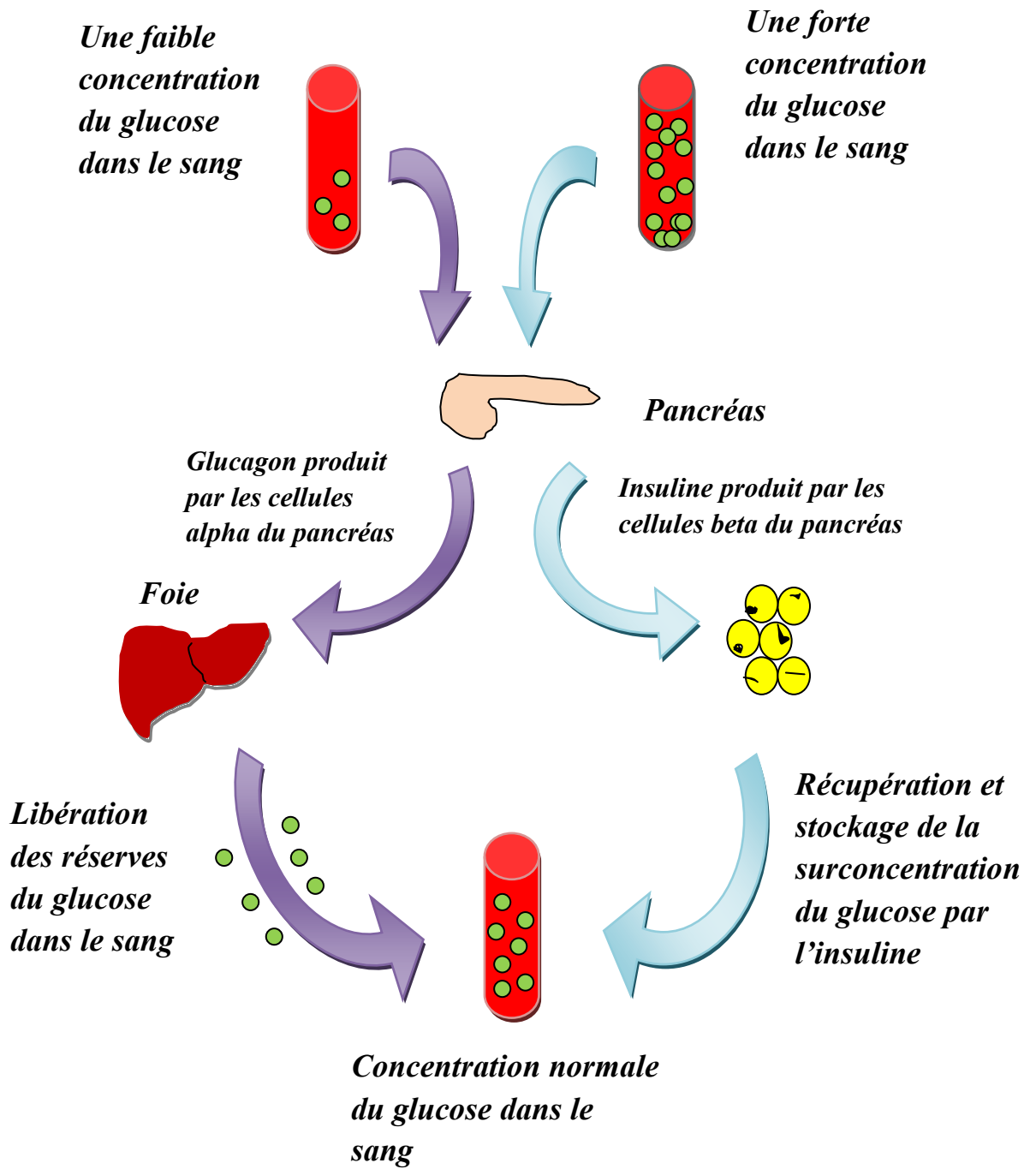


Figure 1.1 : Cycle de régulation du glucose dans le sang.

### III. Classification des diabètes

On distingue deux types principaux qui sont :

- Diabète de type 1.
- Diabète de type 2.

#### III.1. Diabète de type 1

Etait anciennement appelé diabète insulino-dépendant. Dans ce type de diabète, le pancréas est incapable de produire l'insuline.

#### III.2. Diabète de type 2

Nommé aussi non insulino-dépendant résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas.

#### Remarque 1.1

Il y a d'autre type de diabète : le diabète gestationnel qui ne dure que le temps d'une grossesse. Mais les femmes qui ont fait un diabète gestationnel courent un plus grand risque de diabète de type 2 à long terme.

### IV. Symptômes de diabète [4]

Les symptômes de diabète les plus indicateurs de la maladie sont :

- Soif intense.
- Vision trouble.
- Fatigue, faiblesse.
- Sensation de bouche sèche.
- Infection des organes génitaux.
- Faim exagérée.
- Perte de poids même si la personne mange beaucoup.
- Cicatrisation lente.

## V. Causes du diabète

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune. Pour des raisons qui restent inconnues, la personne fabrique des anticorps qui ont la caractéristique d'attaquer ses propres cellules pancréatiques, en l'occurrence celles qui fabriquent de l'insuline.

Pour le diabète de type 2, l'obésité est l'une des principales cause de la résistance a l'insuline [3].

D'autres facteurs sont :

- Un âge supérieur à 40ans.
- Un taux élevé de cholestérol.
- Des antécédents familiaux de diabète.
- Une pression artérielle élevée.

## VI. Diagnostic

### VI.1. Définition

Le diagnostic de diabète se fait sur la mesure de la glycémie au laboratoire d'analyses médicales lors d'une prise de sang.

Le niveau d'élévation du sucre dans le sang à partir duquel on parle de diabète a évolué au fil du temps, et actuellement il existe encore des controverses, on tend à retenir des élévations de plus en plus faibles.

### VI.2. Critères de diagnostic

1 - S'il existe des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie amaigrissement), alors une seule mesure de la glycémie au laboratoire au dessus de 2,00 g/l n'importe quand dans la journée, suffit à faire le diagnostic. En dessous de 2,00 g/l, on se retrouve dans le cas qui suit.

2 - En l'absence de symptômes, il faut deux mesures de la glycémie à jeun au laboratoire :

- **Au dessus de 1,26 g/l** : diagnostic de diabète.

- **En dessous de 1,26 g/l et au dessus de 1,10 g/l** : diagnostic d'hyperglycémie modérée à jeun, qui marque une prédisposition au diabète.
- Pour certains, en dessous de 1,26 g/l, on peut réaliser une hyperglycémie provoquée (HGPO) au laboratoire : on vous fait boire 75 g de glucose et l'on mesure la glycémie 2 heures après : le diagnostic d'intolérance au glucose est retenu si la glycémie deux heures après dépasse 1,40 g/l. Si la glycémie dépasse 2,00 g/l on est dans le diagnostic de diabète [2].

## VII. Traitements

Jusqu'à maintenant le diabète ne se guérit pas, il se contrôle par le maintien du niveau de sucre sanguin de l'organisme aussi près que possible de la normal. Le maintien de la glycémie est nécessaire afin de prévenir ou de réduire la gravité d'un grand nombre de complications à long terme (comme les maladies cardio-vasculaires, les accidents vasculaires cérébraux,...).

### VII.1. Traitement nutritionnel

Comme le diabète est directement relié à la façon dont l'organisme utilise les aliments ingérés, le traitement nutritionnel s'avère un outil important pour tous les types de diabète. Le traitement nutritionnel doit être conçu en fonction du type de diabète et des autres problèmes médicaux à traiter.

Dans le cas du diabète de type 1, le traitement nutritionnel vise avant tout, à encourager le patient à maintenir une continuité raisonnable quant à l'horaire de ses repas et à la quantité d'aliments consommés à chaque repas. Le type et le dosage de l'insuline sont choisis en fonction du régime alimentaire auquel ils doivent s'ajuster étroitement.

Dans le cas du diabète de type 2, la démarche dans le traitement de ce type vise la normalisation de la glycémie et le maintien de poids santé. Il s'agit d'amener le patient à modifier ses habitudes alimentaires et ses activités, et de bien le suivre jusqu'à ce qu'il ait perdu du poids ou que son diabète soit contrôlé dans la mesure voulue.

## VII.2. Activités physiques

L'activité physique joue un rôle important dans le contrôle efficace du diabète. Elle favorise le contrôle du poids, réduit le niveau de sucre sanguin, améliore la circulation et procure au diabétique de bien-être. L'activité physique devrait faire partie intégrante de la vie quotidienne de la personne diabétique. Le traitement nutritionnel devrait être bâti en fonction de l'intensité d'activités physiques régulières.

## VII.3. Médicaments

Pour certaines personnes ayant le diabète de type 2 n'ont pas besoin de médicaments, le traitement nutritionnel et l'activité physique suffisent pour normaliser la glycémie, tandis que d'autres doivent avoir recours à des médicaments ou encore à des injections d'insuline (l'insulinothérapie est rarement nécessaire).

Les diabétiques de type 1 doivent avoir recours aux injections quotidiennes d'insuline pour assurer la régulation de la glycémie, puisque leur organisme ne produit pas l'insuline.

### Remarque 1.2

- L'insuline s'injecte de différentes manières.
- Les injections d'insuline se font sous la peau, à l'aide d'un stylo à injection, d'une seringue ou d'une pompe à insuline.
- La pompe à insuline est un boîtier semblable à un téléphone portable, que l'on porte sur soi. Elle contient de l'insuline rapide et c'est le diabétique qui détermine les doses à délivrer, selon divers paramètres. Cela demande de bien connaître sa maladie et un apprentissage de l'utilisation de la pompe.

## VII.4. Auto-surveillance de la glycémie

L'auto-surveillance de la glycémie constitue l'innovation la plus importante dans le traitement du diabète depuis la découverte de l'insuline. Elle permet à la personne diabétique

de mesurer à l'aide d'un test, le taux de glucose dans son sang et de constater s'il est trop élevé ou trop bas.

Ce test consiste à prélever une goutte de sang sur le bout du doigt du diabétique et la déposer ensuite sur une bandelette, le taux du glucose dans le sang obtenue en insérant la bandelette dans un appareil appelé glucomètre.

### **VIII. Conclusion**

Dans ce chapitre on a présenté des généralités sur la régulation du diabète, ou on a défini les différents types du diabète, les hormones (insuline, glucagon) qui permettent de réguler la glycémie dans le sang, le traitement qu'il faut suivre. Le chapitre suivant est consacré à la modélisation compartimentale et l'optimisation des systèmes biologiques.

# Chapitre II

## Modélisation compartimentale

## I. Introduction

Les sciences ont toujours utilisé explicitement ou implicitement la modélisation, qui consiste à dégager une version abstraite et réduite de la réalité.

L'objectif de ce chapitre est de présenter la modélisation et l'analyse compartimentale qui permettent d'aboutir à un formalisme mathématique dans le cas des systèmes biologiques. Ensuite, on pose le problème lié à l'analyse compartimentale qu'on va résoudre en optimisant le critère choisi.

## II. Modèles mathématiques

### II.1. Définition

Un modèle mathématique est une traduction d'une observation dans le but de lui appliquer les outils, les techniques et les théories mathématiques, puis généralement, en sens inverse, la traduction des résultats mathématiques obtenus en prédiction ou opérations dans le monde réel.

### II.2. Types de modèle

Il existe plusieurs types qui ont pour objectif de décrire le système avec plus ou moins de détails. On a :

#### II.2.1. Modèles de connaissance

Ils sont élaborés à partir des lois de la physique ou de la chimie. Leur objectif principal est d'expliquer un phénomène par une relation mathématique. Ils permettent de reproduire le comportement du système réel en simulation sur un grand domaine de fonctionnement. En général, ils sont assez complexes et comportent de nombreux paramètres [5].

#### II.2.2. Modèles de comportement ou « boîte noire »

Ce sont des modèles linéaires, dont la validité reste limitée à de petites variations autour du point de fonctionnement. On les appelle aussi fonction de transfert, ou modèle ARMAX [5].

### II.2.3. Modèle intermédiaire ou « boîte grise »

Ils constituent un hybride entre les deux types précédents. On peut les considérer comme des modèles de connaissance simplifiés [5].

### II.2.4. Modèle entrées – sorties (représentation externe)

Les entrées et sorties sont liées par un ensemble de relations mathématiques : équation algébrique, équations différentielles, relations de récurrence. Dans le cas de processus continus stationnaires, les relations entrées-sorties peuvent aussi être définies par des matrices de transfert [6].

On peut écrire  $Y(s) = H(s)U(s)$

Où  $H(s)$  est la fonction de transfert et s'écrit comme suit :

$$H(s) = \frac{b_m s^m + b_{m-1} s^{m-1} + \dots + b_1 s + b_0}{a_n s^n + a_{n-1} s^{n-1} + \dots + a_1 s + a_0} \quad (2.1)$$

Où

m : degré de numérateur.

n : degré de dénominateur.

s : variable de Laplace.

### II.2.5. Modèle d'état (représentation interne)

Il s'appuie sur un ensemble de variable, en nombre minimum, regroupées dans un vecteur d'état  $x(t) \in \mathbb{R}^n$  dont la connaissance à l'instant initial  $t_0$  associée à la connaissance de l'évolution des entrées  $u(t) \in \mathbb{R}^m$ , avec  $t \in [t_0, t_1]$ , permet de prévoir l'évolution de  $x(t)$  sur l'intervalle  $[t_0, t_1]$  [6].

La représentation d'état est donnée comme suit, dans le cas linéaire:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) &= Cx(t) + Du(t) \end{aligned} \quad (2.2)$$

Où

A : matrice d'évolution.

B : matrice de commande.

C : matrice d'observation.

$D$  : matrice d'action directe.

$x(t)$  : vecteur d'état.

$u(t)$  : vecteur de commande.

$y(t)$  : vecteur de sortie.

### II.3. Utilité des modèles mathématiques [7]

Dans le domaine de biologie, ils permettent :

- De regrouper toutes les connaissances dont on dispose, à propos du système biologique étudié, dans des formules mathématiques (équations) qui sont par définition concise et précises.
- De faire des simulations (numériques) sans avoir à refaire d'expériences qui pourraient se révéler longues et coûteuses.
- De mettre en évidence, dans certains cas des résultats ou des propriétés nouveaux concernant le système. Cela résultera du fait de la prise en compte simultanée de toutes les propriétés du système.
- D'agir sur le système pour l'optimiser ou le contrôler au mieux de certains critères (coût minimal, effet maximal, énergie minimum,...).
- D'étudier les systèmes complexes où de nombreuses variables, régulations et contre régulation, interviennent. Dans ce cas, le « bon sens » de l'expérimentateur ou biologiste sera incapable de prévoir à coup sur l'évolution du système.

#### II.3.1. Modélisation d'un système biologique [7]

Il existe deux procédés principaux pour l'obtention de modèles :

➤ On traduit mathématiquement les lois physiques auxquelles obéit le système étudié. Cela suppose que les dites lois sont connues. On aboutit alors à ce que l'on appelle un modèle de connaissance. Dans la pratique on obtient souvent les équations d'un modèle. En traduisant la conservation de masse ou de l'énergie ou de la quantité de mouvement du système.

Les équations découleront alors d'un bilan (de masses) dans de petits éléments de volume.

Ce procédé de modélisation conduit à ce que l'on peut appeler des modèles sources ou modèles de bases.

C'est ainsi que, dans de nombreux systèmes issus de la biologie et de la physiologie, sont appliqués des phénomènes de diffusion, de convection et de réaction. La traduction des lois physiques qui leur sont associées aboutit à des modèles source dits de « diffusion, convection, réaction ». Les équations qui traduisent sont des équations aux dérivées partielles.

➤ A l'apposé de cette approche modélisation, on trouve la situation dans laquelle le système étudié est peu ou pas connu quant aux lois physiques auxquelles il obéit. Par contre, on dispose de données expérimentales (mesures) concernant le phénomène à modéliser. Dans ce cas on posera, à priori, un système d'équations reliant entre elles les variables importantes du système.

### III. Analyse compartimentale [7]

Cette technique de modélisation est très utilisée en biologie et en médecine. On s'en sert pour suivre l'évolution, au cours du temps, de substances biochimiques (médicaments, hormones,...) et de leurs métabolites. Bien que cette utilisation soit la plus fréquente, on peut envisager la modélisation par analyse compartimentale dans bien d'autres circonstances.

Pour obtenir les équations différentielles du modèle compartimental il est nécessaire :

- De définir le **nombre** et la **qualité** des compartiments.
- De **quantifier** les **échanges** entre les différents compartiments.

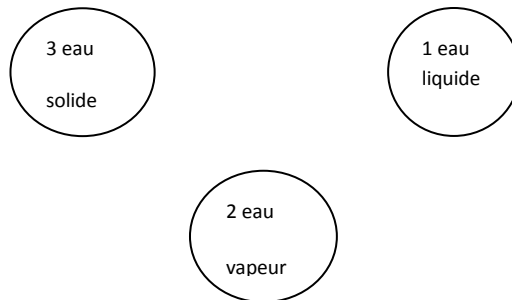
#### Définition 2. 1

Les compartiments d'un système biologique compartimental sont des classes d'équivalence définies par des propriétés physiques.

On parle souvent de système à compartiment lorsque le phénomène que l'on modélise peut être formalisé à l'aide d'un système d'équation différentiel linéaire du premier ordre à coefficient constant. Dans ces conditions,  $x_i(t)$  représente le contenu (concentration, nombre de molécule, d'individus, quantité d'énergie) du compartiment  $i$  à l'instant  $t$ . [8]

**Exemple 2.1**

Dans l'étude du cycle de l'eau sur terre, on sait que trois formes sont possibles : l'eau liquide, l'eau solide et l'eau sous forme de gaz. Cela conduit à définir trois compartiments que l'on représente généralement par des disques



**Figure 2.1 : Cycle de l'eau sur terre.**

Sous l'influence de paramètres climatiques (température,...) des « échanges » vont avoir lieu entre ces différents compartiments. Ces échanges vont devoir être « quantifiés » pour permettre l'écriture des équations du système compartimental.

**III.1. Systèmes compartimentaux linéaires**

Précisons tout d'abord qu'entre deux compartiments  $i$  et  $j$  quelconques, on peut avoir les situations suivantes :



**Figure 2.2 : Modèle compartimental.**

Où une « flèches » signifie qu'il y a « échange » dans le sens de la flèche. Sur la figure 2.2, en partant de la gauche, on voit d'abord qu'il y a un échange dans les deux sens entre  $i$  et  $j$ , puis un échange entre  $i$  et  $j$  et ensuite un échange entre  $j$  et  $i$  enfin pas d'échange du tout entre  $i$  et  $j$ .

Ce sont les seules possibilités d'interaction permises entre deux compartiments. Mais dire qu'il y a échange (ou non) ne permet pas de quantifier ces échanges. Aussi allons nous préciser

l'hypothèse d'échange linéaire qui va nous permettre de modéliser n'importe quel système compartimental linéaire :

### Définition 2.2 [7]

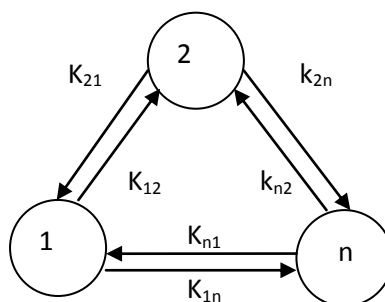
Soit un échange linéaire entre  $i$  et  $j$ . La quantité, par unité de temps, passant du compartiment ( $i$ ) au compartiment ( $j$ ) est proportionnelle (la constante de proportionnalité est notée  $k_{ij} \geq 0$ ) à la quantité  $x_i(t)$  contenue dans le compartiment de départ.

Cela implique que la quantité allant de  $i$  et  $j$  par unité de temps est égale à :  $k_{ij} x_i(t)$ . Cette hypothèse étant précisée et quantifiée, il devient facile de modéliser (modèle source) n'importe quel système compartimental. Il suffira de faire un bilan de masse au niveau de chacun des compartiments.

Autrement dit nous écrirons que : la variation instantanée de quantité au niveau du compartiment  $i =$  (Somme des quantités entrantes dans  $i$ , par unité du temps) – (Somme des quantités sortantes de  $i$ , par unité de temps).

### Exemple 2.2 :

Modélisation d'un système compartimental comportant  $n$  compartiment ou tous les compartiments sont reliés entre eux dans les deux sens, comme suit :



**Figure 2.3 :** Système compartimental fermé.

L'équation relative au compartiment  $i$  s'écrit

$$\frac{dx_i}{dt} = \dot{x}_i = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} x_j(t) - x_i(t) \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} \quad (2.3)$$

*des quantités entrant - des quantités sortant*

Cette équation différentielle est valable pour  $i = 1, \dots, n$ .

On peut la simplifier en posant :

$$k_{ii} = - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} \leq 0 \quad (2.4)$$

L'équation (2.3) conduit au système :

$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^n k_{ji} x_j(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (2.5)$$

Où l'on a donné un sens mathématique au terme  $k_{ii}$  qui n'avait pas de signification biologique au départ car ce coefficient correspondrait à une quantité sortant de  $i$  pour y rentrer. En fait  $k_{ii}$  « résumé » toutes les sorties de  $i$  vers les autres compartiments.

Un système compartimental tel que celui de La figure 2.3 est dit système compartimental fermée car il n'a pas d'échange avec l'extérieur du système.

Généralement, les conditions initiales du système différentiel (2.5) peuvent être précisées. Par exemple, en médecine, en pharmacologie et en biologie on administre souvent une quantité  $\alpha$  de substance, de façon instantanée, dans l'un des compartiments (le compartiment 1, par exemple). Cela donne des conditions initiales de la forme :

$$x_1(0) = \alpha, \quad x_i(0) = 0 \quad \text{pour } i \neq 1 \quad (2.6)$$

Dans beaucoup de problèmes on est amené à travailler non pas avec des quantités mais avec des concentrations. On passe des unes aux autres par la relation :

$$x_i = c_i v_i \quad (2.7)$$

Où  $c_i$  est la concentration de substance dans le compartiment  $i$  et où  $v_i$  est le volume du compartiment  $i$  qui peut généralement être suppose constant.

### III.2. Systèmes compartimentaux non linéaires

Il est clair que le choix de l'hypothèse d'échange permet de s'adapter à toutes les circonstances et à toutes les non linéarités, ce qui fait dire que l'analyse compartimentale permet de modéliser tout phénomène où seul le temps intervient.

Dans la réalité, on trouve toujours les mêmes types de non linéarités. C'est ainsi que beaucoup de phénomènes font appel à des réactions enzymatiques régies par les lois d'échange de **Michaelis-Menten**. Un échange de ce type entre un compartiment  $i$  et un compartiment  $j$  se traduit par une quantité (par unité de temps) passant du compartiment  $i$  au compartiment  $j$  égale à :

$$\frac{V_i x_i}{k_i + x_i} \quad (2.8)$$

Où  $V_i$  et  $k_i$  sont les constantes de **Michaelis-Menten**. Par exemple le modèle ci-dessous :

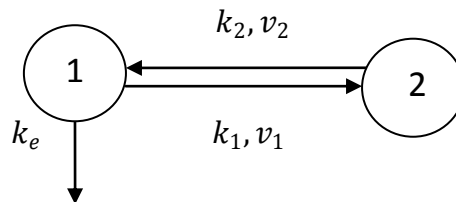


Figure 2.4 : Modèle compartimental de Michaelis-Menten.

Est traduit par le système différentiel suivant :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= - \left( k_e + \frac{V_1}{k_1 + x_1} \right) x_1 + \frac{V_2 x_2}{k_2 + x_2} \\ \dot{x}_2 &= \frac{V_1 x_1}{k_1 + x_1} - \frac{V_2 x_2}{k_2 + x_2} \end{aligned} \quad (2.9)$$

Où apparaissent des non linéarités de type « homographique ».

Mais quelle que soit la complexité d'un modèle compartimental, la difficulté sera, non pas d'écrire les équations différentielles du modèle, mais de quantifier l'hypothèse d'échange «inter-compartiments».

### III.3. Problèmes mathématiques liés à l'analyse compartimentale [7]

L'analyse compartimentale conduit à des systèmes différentiels (linéaires ou non). On dispose dans la littérature classique de nombreuses méthodes pour résoudre (exactement ou de façon approchée) de tels systèmes lorsque les conditions initiales sont fixées.

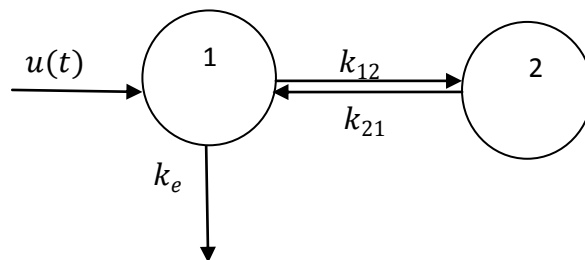
Mais ce problème de résolution ne se posera à nous que de façon accessoire. En fait, ce qui va nous préoccuper c'est la détermination (= l'identification) des paramètres  $k_{ij}$  (appelés coefficients d'échanges ou constantes de vitesse) d'un système linéaire ou des  $k_i, v_i$  d'un système de Michaelis-Menten.

Pour cela nous aurons besoin de méthodes spécifiques permettant de déterminer les minima de fonctions de plusieurs variables.

Les inconnues du modèle étant calculées, nous pourrions envisager de «commander» le système de façon à optimiser certains critères définis à partir des souhaits du biologiste ou en fonction des contraintes de fonctionnement du système (phénomènes régulés).

### IV. Optimisation des systèmes compartimentaux linéaires [7]

Considérons le modèle linéaire suivant :



**Figure 2.5:** Modèle compartimental linéaire.

Où  $u(t)$  est la variable de contrôle (entrée au niveau du compartiment 1). En pharmacologie, le modèle de la **figure 2.5** modèle compartimental linéaire pourrait correspondre à l'étude d'un médicament agissant au niveau du compartiment 2 (cœur,...). Le compartiment 1 est le compartiment sanguin et l'on administre le médicament selon la fonction  $u(t)$  (qui a les dimensions d'un débit) dans le compartiment sanguin.

Les équations d'un modèle, reliant les variables d'état  $x_i(t)$  à la variable de contrôle, dans l'hypothèse d'échange linéaire, sont les suivantes :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -(k_{12} + k_e)x_1 + k_{21}x_2 + u(t) \\ \dot{x}_2 &= k_{12}x_1 - k_{21}x_2 \\ x_1(0) &= x_2(0) = 0 \end{aligned} \quad (2.10)$$

Remarquons qu'un tel système n'admet pas la solution triviale  $x_1 \equiv x_2 \equiv 0$  car nous avons la fonction  $u(t)$  dans le second membre de  $\dot{x}_1$ .

Les conditions initiales (toutes nulles) constituent le cadre général pour un système compartimental « commandé ». En effet, on peut considérer qu'avant de contrôler le système aucune substance chimique n'a été introduite.

Nous supposons que le système (2.10) a été préalablement identifié (ce qui implique que les  $k_{ij}$  sont connus) et nous nous proposons d'associer le problème de contrôle suivant au modèle représenté par (2.10).

Détermination du contrôle  $u(t)$  de telle sorte que la fonctionnelle :

$$\int_0^{\infty} (x_1(t) - a)^2 dt \text{ soit minimum (} a \text{ est une constante)} \quad (2.11)$$

Concrètement cela correspond au fait que l'on souhaite maintenir  $x_1(t)$  autour de la valeur  $a$ . Comme on sait que l'effet du médicament est fonction de  $x_1$  ou  $C_1 = x_1/V_1$  cela signifie que l'on veut que l'effet du produit soit maintenu constant au cours du temps. On peut choisir cette constante, il suffira de préciser  $a$  en conséquence grâce à la relation  $E = f(x_1)$  où  $E$  désigne l'effet du produit.

Notre problème de contrôle optimal se pose donc sous la forme suivante :

$$\text{Min}_{u(t)} \int_0^{\infty} (x_1(t) - a)^2 dt \quad (2.12)$$

Sachant que  $x_1$  et  $u$  satisfont le système différentiel (2.10).

Ce problème admet une solution simple qui sera obtenue sans approximation.

### ➤ Cas particulier

Considérons d'abord le cas particulier pour lequel on prend comme condition initiales :

$$x_1(0) = a \quad , \quad x_2(0) = 0 \quad (2.13)$$

On remarque que le minimum de (2.12) est obtenu lorsque  $x_1(t) = a$  pour  $t \geq 0$ .

Il s'agit d'ailleurs d'un minimum absolu. Reportons cette valeur de  $x_1$  dans la seconde équation qui s'écrit alors :

$$\dot{x}_2 = k_{12}a - k_{21}x_2 \quad , \quad x_2(0) = 0. \quad (2.14)$$

L'intégration de (2.14) est immédiate et donne :

$$x_2(t) = -((ak_{12})/k_{21})(e^{-k_{21}t} - 1). \quad (2.15)$$

En reportant  $x_1(t) = a$  et (2.15) dans la première équation de (2.10), on tire le contrôle optimal  $u(t)$  :

$$u(t) = a(k_e + k_{12}e^{-k_{21}t}) \quad (2.16)$$

### ➤ Cas général

Où l'on a  $x_1(0) = 0$  ,  $x_2(0) = 0$

On remarque encore que le critère atteint son minimum absolu lorsque  $x_1(t) = a$ , pour  $t > 0$ .

On peut encore obtenir  $x_2(t)$  par la formule (2.15).

Mais c'est au niveau du report de  $x_1(t) = a$ , pour  $t > 0$ , dans l'équation 1 de (2.10) que des difficultés surgissent. On ne peut plus dériver  $x_1$  au sens usuel mais au sens des distributions.

On a le résultat suivant :

**Lemme 2.1** : la dérivée, au sens des distributions, de la fonction

$f(t) = \begin{cases} a & \text{si } t > 0 \\ 0 & \text{si } t = 0 \end{cases}$ , est égale à  $a\delta_{(0)}$  (où  $\delta_{(0)}$  est la masse de Dirac en  $t = 0$ ).

Il en résulte que l'on a :

$$a\delta_{(0)} = -(k_{12} + k_e)a + k_{21} a \frac{k_{12}}{k_{21}} (1 - e^{-k_{21}t}) + u(t) \quad (2.17)$$

D'où le contrôle optimal :

$$u(t) = a(\delta_{(0)} + k_e + k_{12}e^{-k_{21}t}). \quad (2.18)$$

Et le résultat :

Le problème de contrôle (2.10), (2.12) admet une solution unique donnée par :

$$u(t) = a(\delta_{(0)} + k_e + k_{12}e^{-k_{21}t}) \quad (2.19)$$

En d'autres termes, la solution du cas général s'obtient en ajoutant  $a\delta_{(0)}$  à la solution du cas particulier.

### Remarque 2.1

Le terme  $a\delta_{(0)}$  correspond à une administration instantanée (injection) de la quantité  $a$  à l'instant  $t = 0$ , dans le compartiment 1. Lorsque  $t$  devient grand,  $u(t)$  tend vers la constante  $k_e$ .

Nous allons maintenant démontrer le résultat général suivant :

**Théorème 2.1**: le problème de contrôle optimal ci-après

$$\min_{u(t)} \int_0^{\infty} (x_1(t) - a)^2 dt \quad (2.20)$$

Où  $x_1$  et  $u$  vérifient le système différentiel

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) + u(t) \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\cdot \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n)\end{aligned}\tag{2.21}$$

$$x_i(0) = 0 \text{ pour } i = 1, \dots, n,$$

Où les  $f_i$  sont linéaires.

Admet une solution unique donnée par la relation

$$u(t) = a\delta_{(0)} - f_1(a, x_2^*, \dots, x_n^*)\tag{2.22}$$

Où les  $x_i^*(t), i = 2, \dots, n$  sont solution du système constitué des  $(n - 1)$  dernières équations (2.21) où l'on a posé  $x_1(t) \equiv a$

La démonstration va tout simplement généraliser ce que nous avons fait dans le cas particulier. Il suffit de remarquer que  $x_1(t) = a$  pour  $t > 0$  réalise le minimum global du critère. Reportant cette expression dans les  $(n - 1)$  dernières équations on obtient un système différentiel linéaire ne dépendant que de  $x_2, x_3, \dots, x_n$ . On résoud ce problème (par une méthode exacte ou numérique) et l'on obtient  $x_2^*, \dots, x_n^*$ . Il ne reste plus alors qu'à reporter ces fonction identifiées dans la première équation du système (2.21) pour obtenir la solution optimale (2.22).

## V. Commande optimale des systèmes compartimentaux non linéaires [7]

Considérons d'abord un modèle simple dans lequel une seule non linéarité est présentée dans la première équation :

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= g(x_1) + k_{21}x_2 + u(t) \\ \dot{x}_2 &= k_{12}x_1 - k_{21}x_2 \\ x_1(0) &= 0, \quad x_2(0) = 0\end{aligned}\tag{2.23}$$

Où  $g$  est non linéaire.

Dans ce cas, on a le lemme suivant :

### Lemme 2.2

Soit le problème de contrôle suivant :

$$\text{Min}_{u(t)} \int_0^T (x_1(t) - a)^2 dt, \quad a \text{ constante}, \quad (2.24)$$

Sous les contraintes (2.20), admet une solution unique donnée par :

$$u(t) = a\delta_{(0)} - g(a) + ak_{12}(e^{-k_{21}t} - 1). \quad (2.25)$$

### Démonstration

Comme dans le cas linéaire, on remarque que le critère est minimum absolu pour  $x_1(t) = a$  pour  $t > 0$ . en reportant cette valeur dans la seconde équation de (2.10), on tire

$$x_2(t) = -ak_{12}(e^{-k_{21}t} - 1)/k_{21} \quad (2.26)$$

La première équation de (2.23) donne alors, en utilisant les résultats sur les dérivées au sens des distributions, le résultat devient :

$$u(t) = a\delta_{(0)} - g(a) + ak_{12}(e^{-k_{21}t} - 1). \quad (2.27)$$

## VI. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté quelques notions sur les modèles mathématiques et on a mentionné leur utilité dans le domaine de la biologie. On a vu aussi, l'analyse compartimentale qui nous permet d'aboutir à un modèle d'état. Puis, on a formulé quelques problèmes de contrôle optimal des systèmes biologiques modélisés par l'approche de l'analyse compartimentale.

Dans le chapitre suivant, on va appliquer ces notions pour le système insuline-glucose.

# Chapitre III

Formalisation du problème de commande optimale

## I. Introduction

Dans ce chapitre, on va étudier et modéliser le couple insuline-glucose afin de bien comprendre le phénomène. Nous allons aussi présenter quelques notions relatives à l'optimisation et la démarche à suivre pour la détermination d'une commande optimale en utilisant l'optimisation statique.

## II. Généralités

### II.1. Commande optimale [9]

La commande optimale consiste à déterminer une commande permet de transférer l'état du système  $x(t)$  de l'état initial  $x(t_0)$  à l'état final  $x(t_f)$  tout en optimisant un critère de performance.

Le temps de transfert  $t_f - t_0 = T$  est appelé « horizon » de commande. Ce dernier peut être fini ou infini.

### II.2. Formulation mathématique d'un problème de commande optimale

La formulation mathématique d'un problème de commande optimale exige une description mathématique du problème à contrôler, la définition des conditions terminales, la spécification des contraintes physiques et la détermination du critère de performance.

#### II.2.1. Mise en équation du système (modèle du procédé)

C'est un objet mathématique (sous forme d'un système d'équations différentielles ou des dérivées partielles), destiné à représenter le comportement dynamique d'un système et à simuler son évolution. L'équation est sous la forme suivante :

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t), t) \quad t \in R, \quad x(t) \in R^m, \quad u(t) \in R^n \quad (3.1)$$

Où

$x(t)$  est l'état de système a l'instant t.

$u(t)$  représente la commande excitant le système a l'instant t.

$f$  est une fonction vectorielle.

### II.2.2. Conditions finales

Les conditions terminales caractérisent à la fois l'état du système à l'instant initial  $t_0$  noté  $x_0 = x(t_0)$  et son état à l'instant final  $t_f$  noté  $x_f = x(t_f)$ .

### II.2.3. Contraintes

On distingue deux types de contraintes :

#### II.2.3.1. Contraintes instantanées

Ces contraintes doivent être respectées à chaque instant  $t$ .

Ce type de contraintes s'exprime par des inégalités de la forme suivante :

$$s(x(t), u(t), t) \leq 0, \quad s \in R^{n_s} \quad (3.2)$$

Où  $n_s$  est le nombre de contraintes.

#### II.2.3.2. Contraintes intégrales

Ces contraintes doivent être vérifiées sur tout l'horizon de commande.

Ce type de contraintes sont exprimées sous la forme :

$$\int_{t_0}^{t_f} v(x(t), u(t), t) dt \leq 0; \quad v \in R^{n_v} \quad (3.3)$$

Où  $n_v$  est le nombre de contraintes.

### II.2.4. Critère de performance

Ce critère doit être choisi selon les objectifs désirés (Poursuite, Régulation, Temps minimal, Energie minimale, ...). Il est donné sous la forme suivante :

$$J(u(t)) = \underbrace{\psi(x(t_f), t_f)}_{\text{partie terminale}} + \underbrace{\int_{t_0}^{t_f} \varphi(x(t), u(t), t) dt}_{\text{partie intégrale}} \quad (3.4)$$

La partie terminale s'exprime l'objectif à optimiser à l'instant final et la partie intégrale s'exprime les objectifs à optimiser sur l'horizon de commande.

### III. Modélisation insuline-glucose

Les modèles les plus simples qui régissent l'évolution couplée de l'insuline et du glucose sont issus à partir de l'analyse compartimental du modèle suivant :

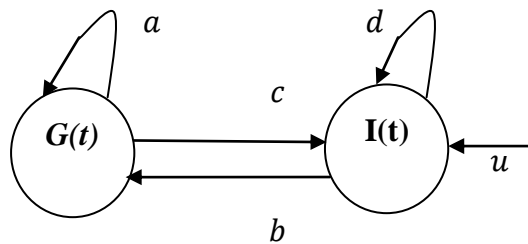


Figure 3.1 : modèle insuline-glucose.

On suppose que l'hypothèse des échanges soit linéaire. On sait que la variation de la quantité d'un compartiment égale à la somme des quantités entrant moins la somme des quantités sortant. En appliquant la loi d'échange sur le modelé de la figure 3.1 on obtient le modèle différentiel suivant :

$$\begin{aligned} \dot{G}(t) &= aG(t) + bI(t) \\ \dot{I}(t) &= cG(t) + dI(t) + u(t) \end{aligned} \quad (3.5)$$

Où, b, c, d sont les coefficients d'échange.

Avec les conditions initiales  $I(0) = I_0$ ,  $G(0) = G_0$ .

Dans ce modèle différentiel  $G(t)$  est la concentration de glucose et  $I(t)$  celle de l'insuline. La fonction  $u(t)$  correspond à l'insuline exogène qui sera administrée en pratique (la variable de contrôle).

### III.1. Etude des différents cas des diabètes

Ces études se feront sans administration de l'insuline exogène c'est-à-dire sans la fonction  $u(t)$  et le modèle représentant est le suivant :

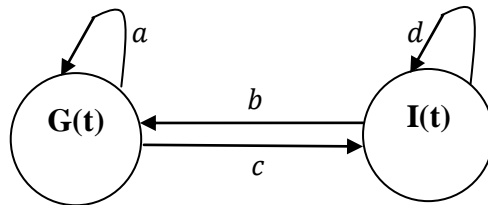


Figure 3.2 : modèle insuline-glucose en absence de la commande  $u(t)$ .

Dans ce modèle on met  $c = 0$ , donc le glucose n'influe pas sur l'insuline (y a pas d'échange du compartiment G(t) vers le compartiment I(t)).

Le modèle différentiel du système est :

$$\begin{aligned} \dot{G}(t) &= aG(t) + bI(t) \\ \dot{I}(t) &= cG(t) + dI(t) \end{aligned} \quad (3.6)$$

Pour la simulation, on prend Les données suivantes :

\*/La matrice d'évolution suivante :

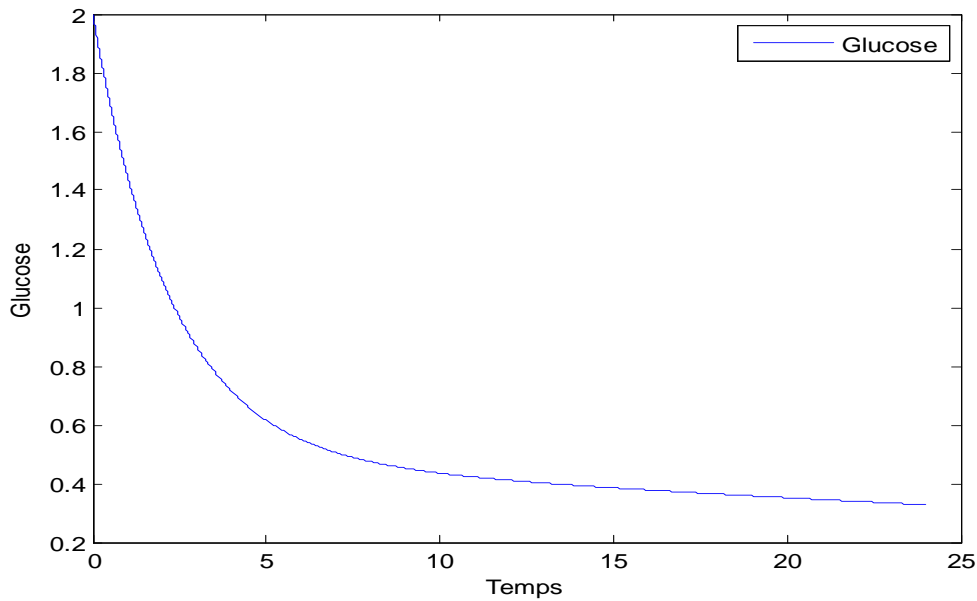
$$A = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.0343 & -0.05 \\ 0 & -0.5 \end{bmatrix}$$

\*/ Les conditions initiales :  $G(0) = 2$  ,  $I(0) = 15$

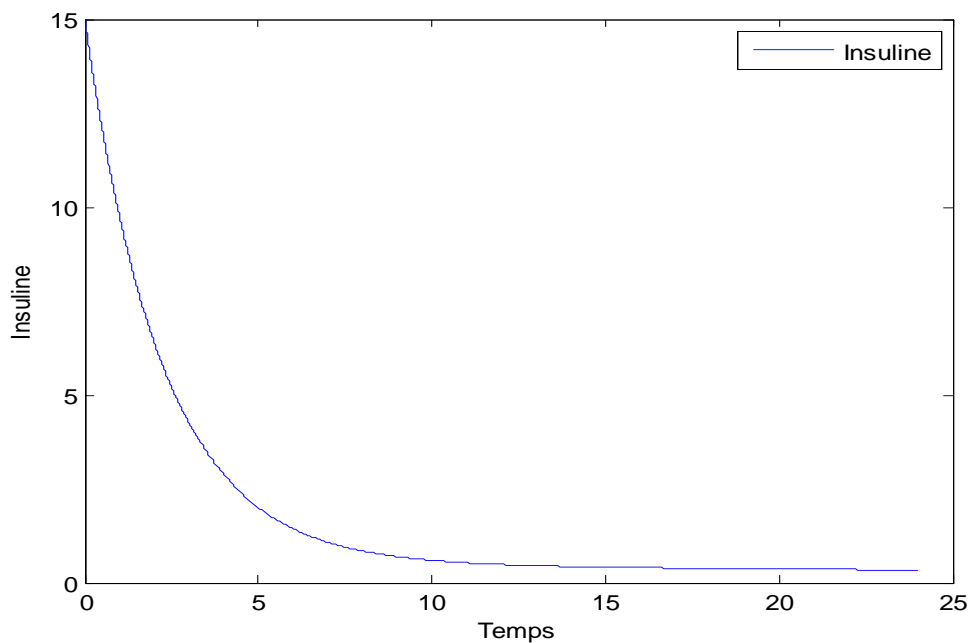
#### III.1.1. Cas des diabétiques non insulino-dépendants (type 2)

Dans ce cas les patients produisent un peu d'insuline, on va prendre  $c = 0.5$  dans les équations (3.6).

Les résultats obtenus sont représentés par les figures 3.3 et 3.4 suivantes :



**Figure 3.3 :** Evolution du glucose lorsque il y a production d'insuline.



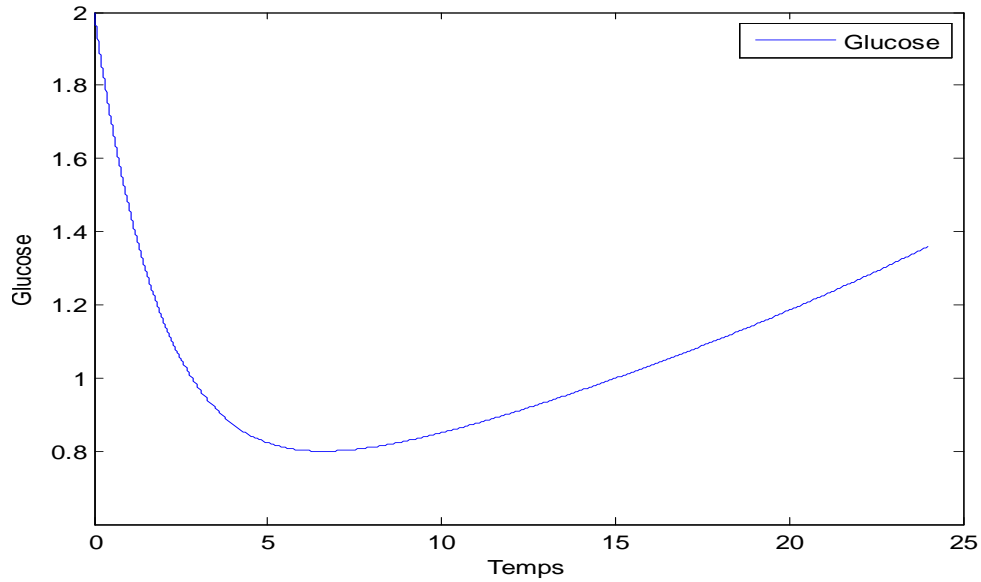
**Figure3.4 :** Evolution de l'insuline dans le sang.

### III.1.2. Cas des diabétiques insulino-dépendants (type 1)

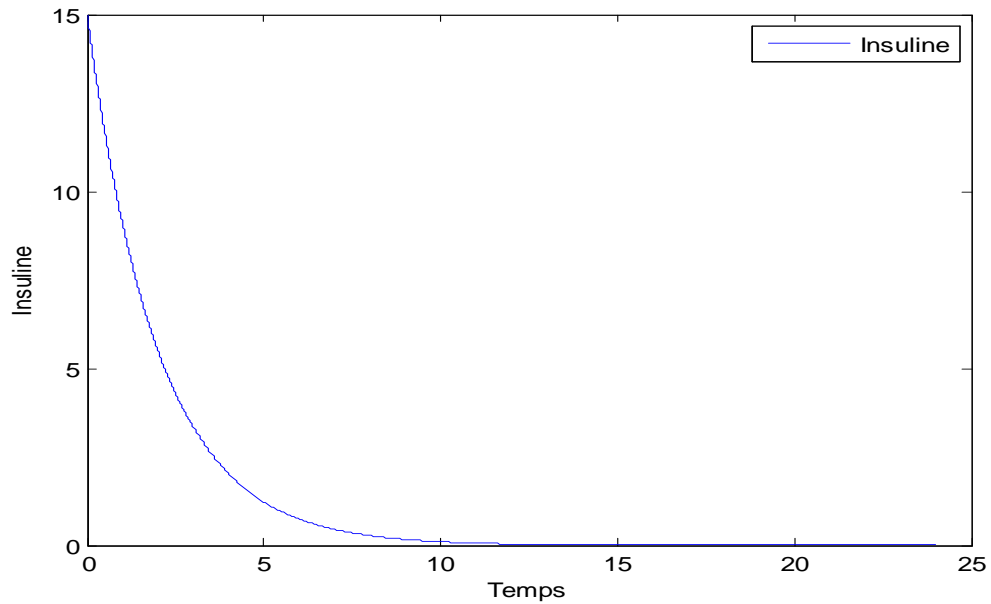
Dans ce cas les patients ne produisent pas du tout de l'insuline on va prendre  $c = 0$  dans les équations (3.6).

\*/ les conditions initiales :  $G(0) = 2$  ,  $I(0) = 15$  ;

Les résultats obtenus sont donnés par les figures 3.5 et 3.6 suivantes :



**Figure 3.5 :** Evolution du glucose cas insulino-dépendant.



**Figure 3.6 :** Evolution de l'insuline cas insulino-dépendants.

**Discussion :**

- Dans le cas non insulino-dépendant (Figure 3.3 et Figure 3.4), on remarque que la présence de l'insuline secrétée par le pancréas dans le sang permet d'assurer l'absorption du sucre par les cellules musculaires et de maintenir un taux normal de glucose dans le sang ce qui justifie la diminution du taux du glucose pendant 24 heures.
- Dans le cas insulino-dépendant (Figure 3.5 et Figure 3.6), on remarque que lorsqu'il y a présence d'une quantité d'insuline, la concentration du glucose diminue mais après épuisement de cette quantité, on remarque que la concentration du glucose augmente ce qui signifie que la production d'insuline par le pancréas est quasi nulle.

Les diabétiques ont un taux d'insuline insuffisant, ce qui nécessite des injections régulières de cette hormone, afin de réguler l'équilibre glycémique.

**IV. Choix de la commande**

Les patients diabétiques doivent recevoir des injections d'insuline plusieurs fois par jour sous forme d'impulsions avec des doses et des instants bien déterminés afin d'assurer une bonne régulation de la glycémie. L'injection peut être modélisée par une impulsion d'amplitude finie.

L'impulsion est exprimée mathématiquement comme suit :

$$\delta(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t \neq 0 \\ 1 & \text{si } t = 0 \end{cases} \quad (3.7)$$

Où  $\delta(t)$  est un pic de Dirac.

Cette impulsion est injectée à un instant bien précis  $t_1$ , avec une amplitude  $c_1$  qui signifie la dose d'insuline qu'on doit injecter.

Soit  $u(t)$  la fonction correspondant à l'insuline exogène administrée au temps  $t_1$ , elle est sous la forme :

$$u(t) = c_1 \delta(t - t_1) \quad (3.8)$$

D'une manière générale,  $u(t)$  est la somme des injections effectuées par jour :

$$u(t) = \sum_{j=1}^m c_j \delta(t - t_j) \quad (3.9)$$

Cette formule signifie que l'on injecte la dose  $c_j$  au temps  $t_j$  ( $j = 1 \dots m$ ) avec  $m$  est le nombre d'injections par jour.

Si l'on considère le cas des diabétiques insulino-dépendants (malades ne produisant pas du tout d'insuline), on doit prendre  $c = 0$  dans les équations (3.5).

Il est facile de montrer que l'on a :

$$G(t) = e^{at} \cdot G_0 + \frac{b}{d-a} \sum_{j=1}^m c_j H(t - t_j) (e^{d(t-t_j)} - e^{a(t-t_j)}) \quad t \in [0, L] \quad (3.10)$$

### Rappel : [6]

La solution de l'équation d'état est la somme de la solution générale obtenue lorsque le système est en régime libre ( $u(t) = 0$ ) et d'une solution particulière de l'équation complète.

On a:

$$x(t) = x_g(t) + x_p(t) \quad (3.11)$$

Expression de  $x_g(t)$  :

$$x_g(t) = \Phi(t_0, t) x_g(t_0) \quad (3.12)$$

### Définition 3.1

On appelle matrice de transition d'état la matrice  $\Phi(t_0, t)$  de dimension  $(n, n)$  définie par :

$$\Phi(t_0, t) = e^{A(t-t_0)} \quad (3.13)$$

Expression de  $x_p(t)$  :

$$x_p(t) = \int_{t_0}^t \Phi(\tau, t) Bu(\tau) d\tau \quad (3.14)$$

La solution générale de l'équation différentielle d'état s'obtient en reportant dans (3.11) les expressions des équations (3.12) et (3.14). On a :

$$x(t) = \Phi(t_0, t)x(t_0) + \int_{t_0}^t \Phi(\tau, t) Bu(\tau) d\tau \quad (3.15)$$

• **Démonstration**

La matrice de transition :

$$e^{At} = \mathcal{L}^{-1}(SI - A)^{-1} \quad (3.16)$$

$$(SI - A)^{-1} = \begin{pmatrix} S & 0 \\ 0 & S \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} a & b \\ 0 & d \end{pmatrix} \quad (3.17)$$

$$(SI - A)^{-1} = \begin{pmatrix} S - a & -b \\ 0 & S - d \end{pmatrix}^{-1} = \frac{1}{(S - a)(S - d)} \begin{pmatrix} S - d & 0 \\ b & S - a \end{pmatrix}^T \quad (3.18)$$

$$(SI - A)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{S - a} & \frac{b}{(S - a)(S - d)} \\ 0 & \frac{1}{S - d} \end{pmatrix} \quad (3.19)$$

$$e^{At} = \begin{pmatrix} e^{at} & \frac{b}{d-a}(e^{dt} - e^{at}) \\ 0 & e^{dt} \end{pmatrix} \quad (3.20)$$

$$\begin{pmatrix} G(t) \\ I(t) \end{pmatrix} = e^{At} \begin{pmatrix} I_0 \\ G_0 \end{pmatrix} + \int_0^t e^{A(t-\tau)} Bu(\tau) d\tau \quad (3.21)$$

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

On remplace B et (3.20) dans (3.21), on obtient :

$$\frac{G(t)}{I(t)} = e^{at} \frac{b}{d-a} \frac{(e^{dt} - e^{at})}{e^{dt}} \left[ \frac{G_0}{I_0} \right] + \int_0^t e^{a(t-\tau)} \frac{b}{d-a} \frac{(e^{d(t-\tau)} - e^{a(t-\tau)})}{e^{d(t-\tau)}} \sum_{j=1}^m c_j \delta(\tau - t_j) d\tau \quad (3.22)$$

$$\frac{G(t)}{I(t)} = e^{at} \cdot G_0 + \frac{b}{d-a} \frac{e^{dt} - e^{at}}{e^{dt} \cdot I_0} + \int_0^t \left[ \frac{b}{d-a} \frac{(e^{d(t-\tau)} - e^{a(t-\tau)})}{e^{d(t-\tau)}} \right] \sum_{j=1}^m c_j \delta(\tau - t_j) d\tau \quad (3.23)$$

$$G(t) = e^{at} \cdot G_0 + \frac{b}{d-a} \frac{(e^{d(t-\tau)} - e^{a(t-\tau)})}{e^{d(t-\tau)}} \sum_{j=1}^m c_j \delta(\tau - t_j) d\tau \quad (3.24)$$

$$G(t) = e^{at} \cdot G_0 + \frac{b}{d-a} \sum_{j=1}^m c_j \int_0^t H(t - t_j) (e^{d(t-\tau)} - e^{a(t-\tau)}) \delta(\tau - t_j) d\tau \quad (3.25)$$

### • Propriété 3.1 [10]

L'intégrale du produit d'une fonction fois  $\delta(t)$  sur l'intervalle  $[a, b]$

Tel que  $a < 0$  et  $b > 0$  :

$$\int_a^b f(t) \cdot \delta(t - t_0) dt = f(t_0) \quad (3.26)$$

En appliquant cette propriété, l'équation (3.25) devient :

$$G(t) = e^{at} \cdot G_0 + \frac{b}{d-a} \sum_{j=1}^m c_j H(t - t_j) (e^{d(t-t_j)} - e^{a(t-t_j)}) \quad (3.27)$$

## V. Choix du critère

Le but est d'amener le taux de la glycémie à une valeur jugée optimale, dans ce cas on a un problème de poursuite. On souhaite que la sortie du système  $G(t)$  suit le mieux possible la consigne désirée  $a1 = 1.26g/l$ .

En général, le problème de poursuite est exprimé par la formule suivante :

$$J = \int_{t_0}^{t_f} [G(t) - a1]^2 dt \quad (3.28)$$

On s'intéresse dans ce cas à avoir :

$$G(t) - a1 \rightarrow 0 \quad \forall t \in [t_0, t_f]$$

Où  $[t_0, t_f]$  est l'horizon de commande.

## VI. Problème de commande optimale

Pour définir une thérapie optimale des diabétiques, on cherche à maintenir la concentration de glucose  $G(t)$  autour d'une constante  $a1 = 1.26g/l$  jugée optimale.

Nous sommes conduits au problème de control optimal suivant :

Détermination des  $c_j$  qui minimisent :

$$\min_{c_j} J = \int_{t_0}^{t_f} [G(t) - a1]^2 dt \quad (3.29)$$

Où  $G(t)$  est donnée par l'expression (3.27).

La fonctionnelle  $J(3.28)$  est fortement non linéaire mais elle dépend explicitement des  $c_j$ .

Les essais numériques conduisent à la détermination de doses « meilleurs » que ceux préconisés par le médecin avec son seul « bon sens ». Par « meilleur » on entend que la valeur de la fonctionnelle sera beaucoup plus petite donc mieux minimiser.

Le modèle (3.1) est plutôt simple mais la réalité du phénomène biologique correspond plutôt à système non linéaire.

**Remarque 3.1**

Le fait d'introduire des non linéarités dans le modèle permet de mieux se « coller » à la réalité biologique du système. C'est ce que l'on constate numériquement, car la valeur de  $J_{\text{au}}$  minimum absolu est beaucoup plus petite qu'avec le modèle linéaire.

**VII. Conclusion**

Dans ce chapitre, on a vu la modélisation d'un système biologique (couple insuline-glucose) et la formulation du problème de commande optimale. Dans le chapitre qui suit on présente la résolution du problème optimal en utilisant les techniques de l'optimisation classique.

# Chapitre IV

Résolution par les techniques d'optimisation  
classique

## I. Introduction

Dans ce chapitre on va présenter la notion des couples ago-antagoniste et un bref rappel sur l'optimisation classique qui sera utilisée pour la conception d'un contrôle optimal.

Ensuite, on va formuler le problème de contrôle optimal du couple insuline-glucose puis le résoudre par optimisation suivant la méthode analytique. L'objectif est de déterminer une thérapie optimale permettant de garantir un taux de glucose proche de la norme imposée pour les diabétiques

## II. Couples ago-antagoniste

De nombreux systèmes issus de la physiologie humaine ou animale font intervenir des couples d'hormones qui agissent tantôt dans le même sens contraire (action antagoniste).

D'où l'intérêt de représenter mathématiquement de tels système qui joueront le rôle de modèle source pour de nombreux phénomène biologiques. Ce sera le cas par exemple

- L'évolution de cancer.

On prend un exemple de modélisation du système hormonal complexe qui joue un rôle fondamental dans l'évolution des cancers. Où deux hormones, de concentrations respectives  $p(t)$  et  $r(t)$  interviennent.

Les variables  $p(t)$  et  $r(t)$ , qui correspondent respectivement à la cortisone et à la vasopressine seront reliées entre elles par des équations différentielles couplées. Chez un individu sain, avec des unités bien choisies, les deux hormones sont en équilibre ce qui se traduit par les relations

$$p = r, \quad p + r - m = 0 \quad (4.1)$$

Ce qui est équivalent

$$p = r = m/2 \quad (4.2)$$

Dans (4.1) et (4.2) le paramètre  $m$  est une constante connue.

Chez l'individu cancéreux, on constate toujours un déséquilibre hormonal qui est traduit par

$$p \neq r, \quad p + r - m \neq 0 \quad (4.3)$$

L'idée de bon sens qui vient alors à l'esprit pour soigner le malade va consister à tenter de rétablir l'équilibre en administrant l'hormone qui manque.

Dans le cas présent, il se trouve que cette hormone est la cortisone  $p(t)$ . Si l'on l'injecte des quantités de cortisone au malade et on va constater une amélioration de l'état de santé [7].

➤ Régulation « insuline-glucose » en physio-pathologie humaine.

Pour ce cas, on va étudier un système hormonal complexe qui joue un rôle fondamental dans l'évolution de la glycémie dans le corps humain où deux concentrations interviennent  $z(t)$  et  $y(t)$ . Les variables  $z(t)$  et  $y(t)$  correspondent au glucose et à l'insuline, seront reliées entre elles par des équations différentielles couplées. Chez un individu sain la concentration du glucose et de l'insuline sont en équilibre ce qui se traduit par les relations suivante :

$$z = y, \quad y + z - m = 0 \quad (4.4)$$

Ce qui est équivalent

$$z = y = m/2 \quad (4.5)$$

Donc la présence d'une quantité d'insuline dans le sang permet de diminuer la concentration du glucose à un taux jugé optimal.

Chez les individus diabétiques, on constate toujours un déséquilibre hormonal qui se traduit Par les équations suivantes :

$$z \neq y, \quad z + y - m \neq 0 \quad (4.6)$$

Donc pour soigner le malade, on va lui administrer l'hormone qui manque pour tenter de rétablir l'équilibre.

### III. Optimisation classique

L'optimisation est un sujet très ancien qui connaît un nouvel essor depuis l'apparition des ordinateurs et dont les méthodes s'appliquent dans très nombreux domaines [11].

Dans ce qui suit, on utilisera l'optimisation classique pour résoudre le problème de contrôle optimal de diabétique.

L'optimisation est une branche mathématique, cherchant à analyser et à résoudre analytiquement ou numériquement les problèmes qui consistent à déterminer le meilleur élément d'un ensemble, au sens critère quantitatif donné. Ce mot vient du latin optimum qui signifie le meilleur.

#### III.1. Domaines d'application

Les domaines d'application sont extrêmement variés : optimisation d'un trajet, de la forme d'un objet, d'un prix de vente, d'une réaction chimique, du contrôle aérien, du rendement d'un appareil, du choix des investissements économiques, de la construction d'un navire, etc. L'optimisation de ces systèmes permet de trouver une configuration idéale, d'obtenir un gain d'effort, de temps, d'argent, d'énergie, de matière première, ou encore de satisfaction.

#### III.2. Formulation d'un problème d'optimisation

Un problème d'optimisation est exprimé comme une fonction objectif à une ou plusieurs variables, pour être maximisée ou minimisée sous une certaine contrainte indiquée.

Les fonctions de contraintes définissent le domaine acceptable (espace de recherche) des variables pour le processus d'optimisation. Les contraintes peuvent être de type égalité ou inégalité, elles permettent la limitation des domaines sur les variables, dans la recherche de la solution optimale.

Un problème d'optimisation (s) de type minimisation et de dimension  $n$  peut être formulé de façon générale comme suit :

$$(s) \begin{cases} \min_x f(x) \quad x \in D \subset \mathbb{R}^n \\ h_j(x) \leq 0 \quad 1 \leq j \leq p \\ g_i(x) = 0 \quad 1 \leq i \leq q \end{cases} \quad (4.7)$$

$f(x)$  : fonction objectif.

$D$  : domaine admissible(ou espace de recherche).

$x$ : vecteur des variables de décision  $(x_1, x_2 \dots x_n)$ .

$h_j(x)$  : Contraintes inégalité.

$g_i(x)$  : Contraintes égalité.

### III.3. Optimum d'une fonction

On distingue deux types d'optimum

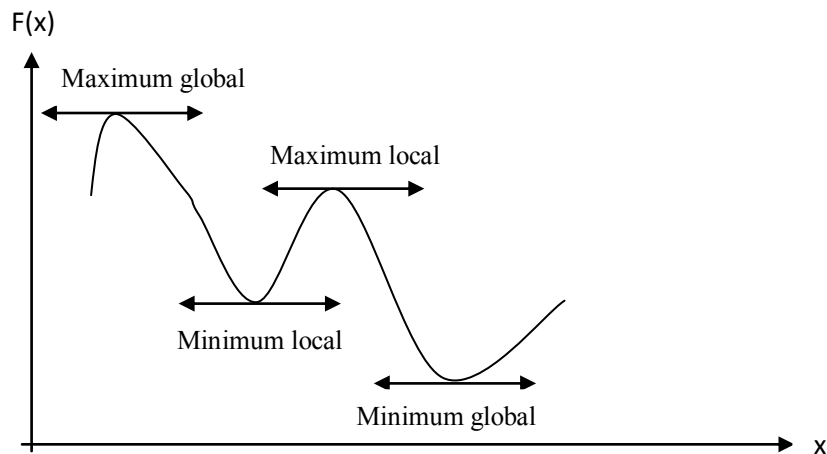


Figure 4.1 : Représentation des différents optimums.

On distingue deux types d'optimum :

- Optimum global.
- Optimum local.

- **Optimum global (maximum)**

Soit  $f(x)$  une fonction le point  $x^*$  est appelé maximum global si et seulement si :

$$\forall x \in D \text{ on a } f(x^*) \geq f(x) \quad (4.8)$$

- **Optimum local (maximum)**

Soit  $f(x)$  une fonction. Le point  $\hat{x}$  est appelée maximum local si seulement si :

$$\forall x \in K \subset D \quad \text{on a } f(\hat{x}) \geq f(x) \quad (4.9)$$

### III.4. Résolution d'un problème d'optimisation

L'optimisation se divise en deux types de problèmes : l'optimisation sans contrainte et l'optimisation avec contrainte. Dans les deux cas, le but consiste à trouver les valeurs qui maximisent ou minimisent une fonction.

Dans notre étude, on s'intéresse à l'optimisation sans contrainte.

#### III.4.1. Optimisation sans contrainte

Pour la résolution des problèmes d'optimisation sans contrainte, de nombreuses méthodes de recherche de l'optimum ont été développées, on trouve

##### III.4.1.1. Méthodes analytiques

Ces méthodes sont basées sur l'existence de dérivées, donc sur la continuité de la fonction objectif. Le point principal consiste à rechercher d'un extremum hypothétique en déterminant les points de pente nulle dans toutes les directions dépendent du gradient de la fonction objectif.

La première étape dans la recherche d'un extremum consiste à rechercher les points critiques qu'on obtient par l'annulation des dérivées partielles de la fonction objectif.

Soit  $f(x)$  une fonction des variables réelles, l'optimum est obtenu en résolvant l'équation suivante :

$$\nabla f(x) = 0 \quad (4.10)$$

Où  $\nabla f(x)$  est le gradient de  $f(x)$ .

**Définition 4.1 (gradient) [12]**

Soit  $f: R^n \rightarrow R$  une fonction continue. La fonction notée  $\nabla f(x) : R^n \rightarrow R^n$  est appelée le gradient de  $f$  et il est définie par :

$$\nabla f(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f(x)}{\partial x_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial f(x)}{\partial x_n} \end{pmatrix} \quad (4.11)$$

La deuxième étape consiste à calculer la matrice Hessienne (deuxième dérivée) pour déterminer la nature des points critiques (minimum ou maximum).

$$\nabla^2 f(x^*) \quad (4.12)$$

- $\nabla^2 f(x^*) > 0$ , il s'agit d'un minimum.
- $\nabla^2 f(x^*) < 0$ , il s'agit d'un maximum.

Où  $x^*$  est le point critique.

**Définition 4.2 (la matrice Hessienne) [12]**

Soit  $f: R^n \rightarrow R$  une fonction deux fois différentiable. La fonction notée  $\nabla^2 f(x) : R^n \rightarrow R^{n \times n}$  est appelée matrice hessienne, elle est définie par :

$$\nabla^2 f(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_1 \partial x_2} & \cdots & \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_1 \partial x_n} \\ \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_2 \partial x_1} & \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_2^2} & \cdots & \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_2 \partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_n \partial x_1} & \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_n \partial x_2} & \cdots & \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_n^2} \end{pmatrix} \quad (4.13)$$

L'inconvénient des méthodes analytiques est ne sont pas capable de s'adapter aux différents types de problèmes, alors on doit utiliser d'autres méthodes plus développées comme les méthodes globales.

### III.4.1.2. Méthodes numériques

Le principe de ces méthodes consiste à choisir le point de départ  $x^{(k)}$  et faire des itérations suivantes :

$$x^{(k+1)} = x^{(k)} + \Delta x^{(k)} \quad (4.14)$$

$\Delta x^{(k)}$  dépend de la méthode à utiliser, on trouve :

- **Méthode du gradient**

$$x^{(k+1)} = x^{(k)} - \alpha^{(k)} \nabla_x f(x^{(k)}) \quad (4.15)$$

- **Méthode du gradient conjugué**

$$x^{(k+1)} = x^{(k)} + \alpha^{(k)} P(x^{(k)}) \quad (4.16)$$

Avec :

$$P(x^{(k)}) = -\nabla_x f(x^{(k)}) + \beta^{(k)} P(x^{(k-1)})$$

$$\beta^{(k)} = \begin{cases} 0 & \text{si } k = 0 \\ \frac{\|\nabla_x f(x^{(k)})\|^2}{\|\nabla_x f(x^{(k-1)})\|^2} & \text{si } k \geq 1 \end{cases}$$

- **Méthode de newton**

$$x^{(k+1)} = x^{(k)} + P(x^{(k)}) \quad (4.17)$$

Avec :

$$P(x^{(k)}) = -[\nabla_x^2 f(x^{(k)})]^{-1} \nabla_x f(x^{(k)})$$

- **Méthode de newton modifié**

$$x^{(k+1)} = x^{(k)} + \alpha^{(k)} P(x^{(k)}) \quad (4.18)$$

Avec :

$$P(x^{(k)}) = -[\nabla_x^2 f(x^{(k)})]^{-1} \nabla_x f(x^{(k)})$$

Où  $\alpha^{(k)}$  est le pas de descente (pour toutes les méthodes).

Critère d'arrêt :

$$\text{si } \|\nabla f(x^{(k)})\| \leq \varepsilon, \text{ alors } x^* = x^{(k)}$$

Autrement dit, si  $x^{(k+1)} \cong x^{(k)}$  alors  $x^* = x^{(k+1)}$

#### IV. Détermination de la thérapie optimale

Nous considérons le problème de contrôle optimal avec une commande impulsive pour obtenir une thérapie de traitement du diabète qui fournit un bon contrôle de la glycémie sur un intervalle de temps. On note  $a1$  le niveau du glucose désiré. Le patient va recevoir  $m$  injections de l'insuline à des instants déferents

$$0 = t_1 < t_2 < t_3 \dots t_m = L$$

Le modèle compartimentale correspondant est donné par la figure 4.2

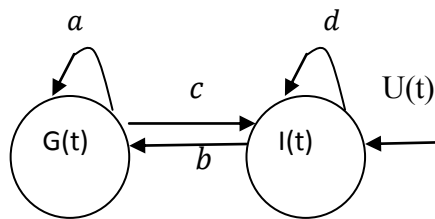


Figure 4.2 : modèle insuline-glucose.

Où la fonction  $u(t)$  correspond à l'insuline exogène qui sera administrée en pratique.

Le modèle différentiel :

$$\dot{G}(t) = aG(t) + bI(t) \quad (4.19)$$

$$\dot{I}(t) = cG(t) + dI(t) + u(t)$$

D'après le chapitre III la forme de  $u(t)$  est la suivante :

$$u(t) = \sum_{j=1}^m c_j \delta(t - t_j) \quad (4.20)$$

Avec les quantités correspondantes  $c_j = c(t_j), j = 1, 2, \dots, m$ .

Les moments des injections sont fixé et nous avons  $t_{j+1} - t_j = dt$  pour  $j = 1, 2, \dots, m - 1$ .

On reprend l'équation de  $G(t)$  du chapitre précédent donnée comme suit :

$$G(t) = e^{at} \cdot G_0 + \frac{b}{d-a} \sum_{j=1}^m c_j H(t-t_j) [e^{d(t-t_j)} - e^{a(t-t_j)}] \quad (4.21)$$

- **a1** la valeur désire.
- **H** est la fonction de Heaviside.

#### Propriété 4.1

La fonction de Heaviside est définie

$$H(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } t \geq 0 \\ 0 & \text{si } t < 0 \end{cases} \quad (4.22)$$

Donc la fonction  $t \mapsto H(t-t_j)$  dans l'équation (4.21) est définie sur  $t \in [0, L]$  comme suit :

$$H(t-t_j) = \begin{cases} 1 & \text{si } t \in [t_j, L] \\ 0 & \text{si } t \in [0, t_j]. \end{cases} \quad (4.23)$$

Le problème de contrôle optimal est donné comme suit :

$$J(c) = \frac{1}{2} \int_0^L [G(t) - a1]^2 dt \quad (4.24)$$

Afin de minimiser les doses  $c = (c_1, \dots, c_m) \in \mathbb{R}^m$ .

La fonctionnel  $J$  est quadratique ce qui implique l'existence d'au moins d'un contrôle optimal

$c = (c_1, \dots, c_m) \in \mathbb{R}^m$ .

Le contrôle optimal satisfait l'équation (4.10), c'est-à-dire

$$\frac{\partial J}{\partial c_j}(c) = 0, \quad j = 1, \dots, m. \quad (4.25)$$

Ce qui donne un système linéaire algébrique avec les inconnus  $c_j, j = 1, \dots, m$ ,

$$J(c) = \frac{1}{2} \int_0^L \left( \sum_{j=1}^m c_j H(t - t_j) e_j(t) + (e^{at} G_0 - a1) \right)^2 dt \quad (4.26)$$

Où  $e_j(t) = e^{d(t-t_j)} - e^{a(t-t_j)}, \quad t \in [0, L], \quad j \in \{1, \dots, m\}$ .

$$\alpha = \frac{b}{d - a}$$

Et nous calculons les dérivées partielles et nous utilisons l'équation (4.25) pour obtenir le système linéaire algébrique suivant :

$$(e^{at} G_0 - a1) \alpha \sum_{j=1}^m H(t - t_j) e_j(t) dt + \int_0^L \left( \alpha \sum_{i=1}^m c_i H(t - t_i) e_i(t) \right) \left( \alpha \sum_{j=1}^m H(t - t_j) e_j(t) \right) dt = 0$$

$$\alpha \int_0^L H(t - t_i) H(t - t_j) e_i(t) e_j(t) dt c_i = \int_0^L H(t - t_j) e_j(t) (a1 - e^{at} G_0) dt$$

Exemple 4.1

On prend  $m=3$

$$q_{ij} = \alpha \int_0^L H(t - t_i) H(t - t_j) e_i(t) e_j(t) dt = \alpha \int_{t_i}^L e_i(t) e_j(t) dt \quad (4.27)$$

$$q = \alpha \begin{matrix} & \int_{t_1}^L e_1(t)e_1(t)dt & \int_{t_1}^L e_1(t)e_2(t)dt & \int_{t_1}^L e_1(t)e_3(t)dt \\ \int_{t_2}^L & e_2(t)e_1(t)dt & e_2(t)e_2(t)dt & e_2(t)e_3(t)dt \\ \int_{t_3}^L & e_3(t)e_1(t)dt & e_3(t)e_2(t)dt & e_3(t)e_3(t)dt \end{matrix} \quad (4.28)$$

$$B_j = \int_0^L H(t - t_j)e_j(t)(a1 - G_0e^{at})dt = \int_{t_j}^L e_j(t)(a1 - G_0e^{at})dt \quad (4.29)$$

$$B = \begin{matrix} \int_{t_1}^L e_1(t)(a1 - G_0e^{at})dt \\ \int_{t_2}^L e_2(t)(a1 - G_0e^{at})dt \\ \int_{t_3}^L e_3(t)(a1 - G_0e^{at})dt \end{matrix} \quad (4.30)$$

Donc les doses optimale sont obtenues à partir de l'équation suivante :

$$c = [q^T]^{-1}B \quad (4.31)$$

Maintenant, On va poser le problème d'une manier générale

$$q_{ij} c_i = B_j, \quad j \in \{1, \dots, m\}. \quad (4.32)$$

Où

$$q_{ij} = \alpha \int_0^L H(t - t_i)H(t - t_j)e_i(t)e_j(t)dt. \quad (4.33)$$

$$B_j = \int_0^L H(t - t_j) e_j(t) (a_1 - G_0 e^{at}) dt = \int_{t_j}^L e_j(t) (a_1 - G_0 e^{at}) dt \quad (4.34)$$

Pour  $i, j \in \{1, \dots, m\}$ .

Si  $i > j$ , alors  $t_i > t_j$  donc l'équation (4.21) devient :

$$q_{ij} = \alpha \int_{t_i}^L e_i(t) e_j(t) dt \quad (4.35)$$

A partir de l'équation  $Q^T c = B$ , on obtient le contrôle optimal  $c$  comme suit :

$$c = [Q^T]^{-1} B \quad (4.36)$$

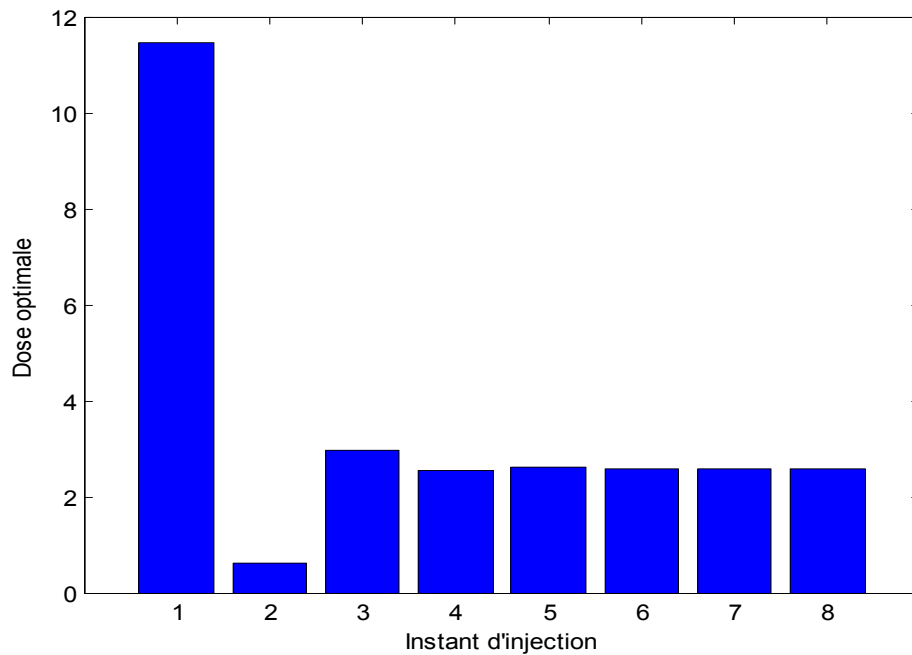
## V. Tests de simulation

Pour la simulation on prend l'intervalle de temps  $L = 48$  heures,  $m = 9$  le nombre d'injection et  $h = 6$  heures l'intervalle entre chaque injection, la valeur désirée  $a_1 = 1.26$  g/l et la concentration initiale du glucose  $G(0) = 2$  g/l .

- Après simulation on obtient les doses optimales suivantes

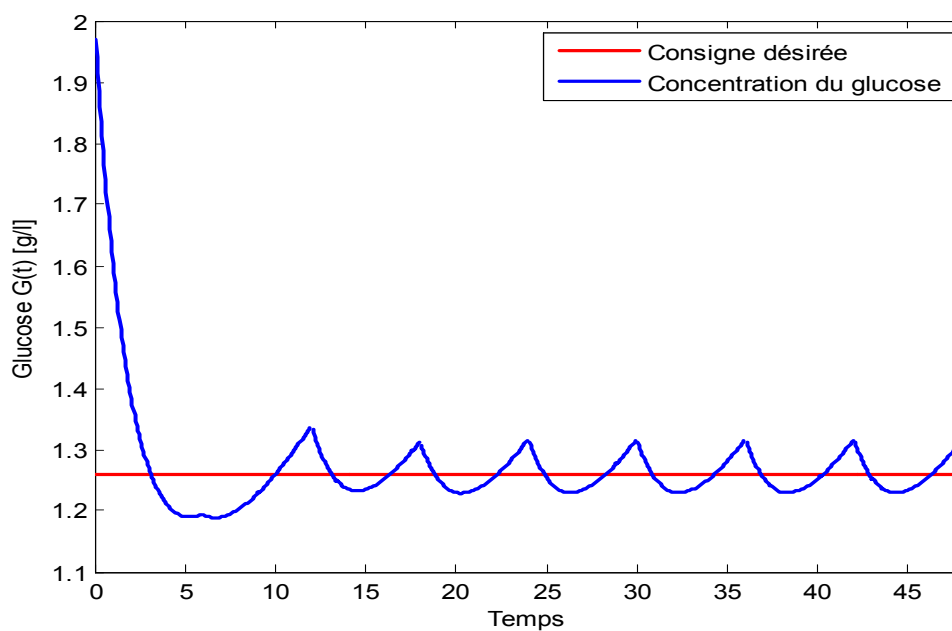
$$c = \begin{bmatrix} 11.4453 \\ 0.5988 \\ 2.9484 \\ 2.5282 \\ 2.6034 \\ 2.5899 \\ 2.5923 \\ 2.5919 \end{bmatrix}.$$

La figure qui représente les doses optimales est la suivante :



**Figure 4.3:** Les doses d'insuline pour 48 heures.

- L'évolution de la concentration du glucose à chaque administration d'une dose est donnée par la figure 4.4.



**Figure 4.4 :** La concentration du glucose dans le sang après administration des doses.

**Interprétation des figures :**

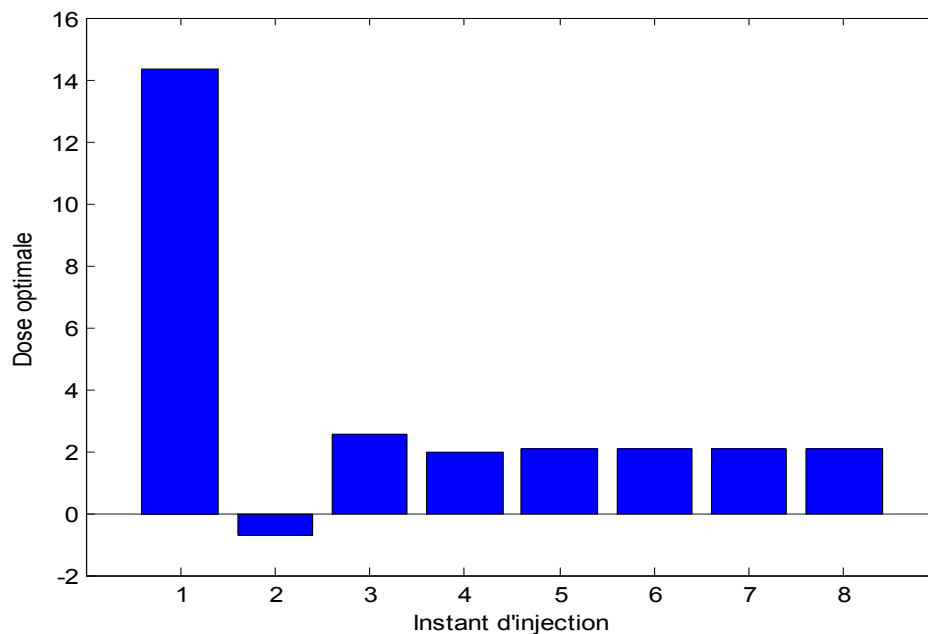
A partir de la figure 4.4 de l'évolution de la concentration du glucose dans le sang après administration des doses, on remarque que le niveau du glucose descend de  $G(0) = 2$  jusqu'au niveau désiré  $a_1 = 1.26 \text{ g/l}$  et oscille autour de la valeur désiré en fonction des injections.

On va faire une deuxième simulation et on prend les mêmes conditions sauf la valeur désiré et on va la prendre  $a_1 = 1 \text{ g/l}$

Les doses obtenues après simulation

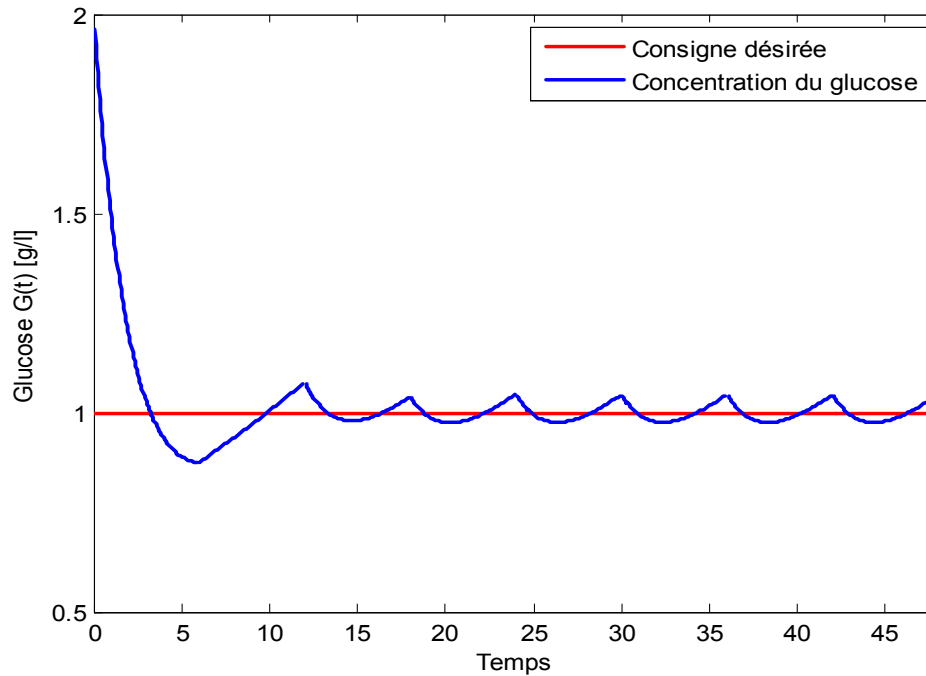
$$c = \begin{bmatrix} 14.3491 \\ -0.7286 \\ 2.5553 \\ 1.9680 \\ 2.0730 \\ 2.0543 \\ 2.0576 \\ 2.0570 \end{bmatrix}$$

Les doses optimales sont représentées par la figure 4.5



**Figure 4.5 :** Les doses optimales pour une valeur désirée  $a_1 = 1$

- L'évolution du glucose dans le sang pour la valeur désirée  $a_1 = 1g/l$  est donné la figure suivante :



**Figure 4.6 :** Evolution du glucose dans le sang pour la valeur désirée  $a_1 = 1g/l$ .

A partir de la figure 4.6 on remarque que le taux du glucose descend de  $G_0 = 2$  jusqu'à la valeur  $a_1 = 1g/l$  et oscille autour de la valeur désirée ( $a_1$ ).

#### Remarque 4.1

A partir de la figure 4.5 on remarque la deuxième dose est négative cela veut dire qu'elle n'a pas de sens au point de vue médical donc il faut la mettre à zéro

$$c_i < 0 \quad \mapsto \quad c_i = 0$$

Et le patient doit compenser le manque du glucose par la nutrition.

## **VI. Conclusion**

Dans ce chapitre, on a présenté une approche pour déterminer une thérapie optimale sur les couples ago-antagoniste basée sur l'optimisation classique. Ensuite, on a formulé et résolu le problème de contrôle optimal en utilisant la méthode analytique permettant de minimiser le critère.

Les résultats de simulation montrent que la commande calculée offre une bonne régulation de la glycémie. En effet, le taux du glucose descend jusqu'au niveau désiré.



***Conclusion Générale***

## *Conclusion générale*

Le travail réalisé dans ce mémoire s'inscrit dans le cadre de la commande optimale des systèmes biologiques.

L'objectif de ce travail est de synthétiser une loi de contrôle optimale en boucle ouverte en utilisant la modélisation et les techniques d'optimisation classique, notamment la méthode analytique, pour le calcul des doses de l'insuline à injecter.

En premier lieu, nous avons introduit des généralités sur le diabète, les différents types, les causes ainsi que le traitement optimal pour une bonne maîtrise du diabète. En second lieu, on a présenté la modélisation et l'analyse compartimentale des systèmes biologiques, précisément le couple insuline-glucose et la mise en équations de ce dernier. Ensuite, on a exposé la démarche à suivre pour la formulation du problème de commande optimale. A la fin, nous avons exploité la méthode analytique pour la résolution du problème et la détermination de la thérapie optimale validée par un test de simulation.

Les résultats obtenus démontrent la justesse de l'approche proposée, l'intérêt et l'apport du contrôle optimal qui a permis le calcul des doses d'insuline qui assurent le maintien du taux de glucose autour d'une valeur jugée optimale.

En perspectives, il est intéressant de poursuivre ce présent travail en calculant les instants optimaux de cette thérapie, aussi de calculer un control optimal des phénomènes épidémiologiques.

## Bibliographie

[1] [www.who.int](http://www.who.int). Le site de l'organisation mondiale de la santé, date de la dernière visite : 20 avril 2015

[2] [www.hegp.fr/diabéto](http://www.hegp.fr/diabéto). Site du service de diabétologie du professeur Jean-Jacques ALTMAN. Date de la dernière consultation : 14 avril 2015

[3] [www.afd.asso.fr/diabete](http://www.afd.asso.fr/diabete). Date de la dernière consultation : 29 mars 2015

[4] [www.dabger.sante.org](http://www.dabger.sante.org). Un site participatif dans le domaine de la santé, date de la dernière visite : 22 avril 2015.

[5] : Jean-Marie-Flaus. La Régulation Industrielle. Editions Hermes, Paris, 1994.

[6] : André Crousner, Gabriel Abba, Bruno Jouvencel, René Zapata. Ingénierie de la Commande des Systèmes. Edition Ellipses, paris, 2001.

[7] : Yves Cherruault. Modèles et Méthodes Mathématiques pour les Sciences du Vivant. Editions presses universitaires de France, France, 1998.

[8] : Emmanuel JOLIVET. Introduction aux modèles mathématiques en Biologie. Editions INRA et Masson, paris, 1982.

[9]: D.E.KRIK. Optimal control theory an introduction. Prentice-hall, 1970.

[10] : Laurent Schwartz, Denise Huet. Méthodes Mathématiques pour les Sciences Physiques. Editions Hermann, Paris, 1997.

[11]: G. Allaire. Analyse numérique et optimisation. Editions de l'école polytechnique de Paris, cedex, 2005.

[12] : Michel Bierlaire. Introduction à l'optimisation différentiable. Edition Presses polytechniques et universitaires romandes, 2006.