



Mémoire de Projet de fin d'étude

Préparé par

RADOUANE Fakri

Pour l'obtention du diplôme

Master Sciences et Techniques

Electronique, Signaux et Systèmes Automatisés

(E.S.S.A)

Intitulé

**Commande d'un système
biologique**

Encadré par :

Pr. ERRAHIMI FATIMA

Pr. ES-SBAI NAJIA

Soutenu le 13 Juin 2016, devant le jury composé de :

Pr. ES-SBAI NAJIA : Encadrante

Pr. ERRAHIMI FATIMA: Encadrante

Pr. MFADDAL BOUAYAD.....: Examineur

Pr. RAZI MOUHCINE..... : Examineur

Remerciement

Nous tenons à remercier dans un premier temps Dieu qui m'a donné la force et la patience pour compléter ce modeste travail.

*Avant d'entamer ce rapport, je profite de l'occasion pour remercier tout d'abord mes professeurs Mme **ERRAHIMI Fatima** et Mme **ES-SBAI Najia** qui n'ont pas cessé de m'encourager pendant la durée du projet, ainsi pour leurs générosités en matière de formation et d'encadrement. Je les remercie également pour leur aide, leurs conseils, et la confiance qu'elles m'ont témoignée durant cette période de stage au sein du Laboratoire **Energies Renouvelables et Systèmes Intelligents (LERSI)** du département génie électrique, à la faculté des Sciences et Techniques de Fès.*

Mes remerciements vont également aux membres de jury, d'avoir accepté d'être examinateur de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail,

A Mes parents,

A Mes frères,

A Mes sœurs,

A Mes amis.

Résumé

Le traitement d'un processus pathologique est considéré comme un problème de contrôle d'un système dynamique. Un modèle mathématique non linéaire décrivant la dynamique immunologique humaine est utilisé pour concevoir un système efficace pour l'administration automatique du médicament. Le modèle est caractérisé par une équation différentielle ordinaire du quatrième ordre qui décrit les effets de divers médicaments sur le système dynamique. Sans contrôle, le modèle dynamique met en évidence selon les concentrations initiales de l'infection une croissance illimitée de l'agent pathogène qui peut être mortel.

Le contrôleur conçu en se basant sur le principe de l'inversion dynamique se révèle efficace pour immuniser le patient malade en tuant les microbes envahisseurs et guérir l'organe affecté. Par ailleurs, la commande optimale qui minimise une fonction de coût quadratique est appliquée sur un intervalle de temps fixe. En considérant des conditions initiales de concentrations de l'agent pathogène mortel, les solutions de commande optimale qui permet de se débarrasser de l'agent pathogène et préserver la santé du patient sont démontrées pour deux cas différents. Finalement, la commande optimale avec retard a été appliquée. Une telle approche s'est avérée efficace dans le traitement de la maladie permettant de guérir l'organe malade et d'améliorer le système immunitaire.

Ainsi, La théorie du contrôle peut conduire à de nouveaux protocoles pour le traitement et la désinfection des maladies humaines.

Abstract

Treatment of a pathogenic disease process is interpreted as the optimal control of a dynamic system. A generic nonlinear mathematical model describing the human immunological dynamics is used to design an effective automatic drug administration scheme. The evolution of the disease is characterized by a non-linear ordinary differential equation of the fourth order, The model describes the effects of various drugs on the dynamic system. Without control, the dynamic model highlights the unrestrained lethal growth of the pathogen, according to the original terms of the infection. The controller is designed based on the principle of dynamic inversion and is found to be effective in curing the 'nominal model patient' by killing the invading microbes and healing the damaged organ.

Then, optimal control that minimize a quadratic cost function are generated by numerical optimization over a fixed time interval, given otherwise lethal initial conditions. Optimal control solutions that defeat the pathogen and preserve organ health are demonstrated for two different approaches to therapy. Finally the optimal control with delay implementation has proved effective to kill the pathogen and improve the immune system.

It is shown that control theory can point the way toward new protocols for treatment and remediation of human diseases.

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: problème de contrôlabilité | 28 |
| Figure 2: le problème du temps minimal, $x^*(t)$ représente une trajectoire optimale | 30 |
| Figure 3: les allures d'états et de commande | 34 |
| Figure 4: Réponse immunitaire innée améliorée à une attaque des agents pathogènes..... | 39 |
| Figure 5: Implémentation du modèle sous Simulink | 42 |
| Figure 6: Concentration du pathogène x_1 dans le cas(1) | 43 |
| Figure 7: la concentration des cellules plasmatiques x_2 | 43 |
| Figure 8 : la concentration d'anticorps x_3 | 44 |
| Figure 9: l'organe x_4 | 44 |
| Figure 10: Réponses immunitaires à des agents pathogènes dans le cas clinique | 45 |
| Figure 11: la réponse immunitaire innée dans le cas chronique | 46 |
| Figure 12: Réponse immunitaire innée dans le cas mortel..... | 46 |
| Figure 13 : Réponse immunitaire naturelle innée de tous les cas | 47 |
| Figure 14: Caractéristiques de l'état du patient sous traitement | 50 |
| Figure 15: la dose de médicament nécessaire pour le patient. | 50 |
| Figure 16: Trajectoires de l'état de patients ayant des valeurs de paramètres perturbées. | 51 |
| Figure 17: Dosage des médicaments nécessaires pour les patients ayant des valeurs de paramètres perturbées..... | 52 |
| Figure 18: Thérapie optimale avec tous les coefficients unitaires | 55 |
| Figure 19: les commandes..... | 55 |
| Figure 20: Equations d'états du système | 56 |
| Figure 21: Les commandes du système..... | 56 |
| Figure 22: Solution optimale des équations d'états et de commande avec retard égale à un .. | 59 |
| Figure 23: Solution optimale des équations d'états avec des retards égale à 2.5..... | 60 |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Remerciement | 1 |
| Dédicace | 2 |
| Résumé | 3 |
| Abstract | 3 |
| Liste des figures | 4 |
| Sommaire | 5 |
| INTRODUCTION GENERALE | 7 |
| Chapitre 1 : Théorie de Contrôle des systèmes biologiques | 12 |
| 1. Introduction | 13 |
| 2. Biologie des systèmes | 13 |
| 3. Modélisation et analyse | 13 |
| 4. Comportement stochastique | 14 |
| 5. Système dynamique, Rétroaction et Contrôle | 14 |
| 6. Exemples des applications de Contrôle dans le domaine de la Biologie | 15 |
| 6.1 Système cardio-vasculaire | 15 |
| 6.2 Pancréas artificiel | 16 |
| 6.3 Neurosciences | 17 |
| 6.4 D'autres applications médicales | 17 |
| 7. Des systèmes à la biologie synthétique | 18 |
| 8. Conclusion | 19 |
| Chapitre 2 : Système immunitaire | 20 |
| 1. Introduction | 21 |
| 2. Que fait le système immunitaire? | 21 |
| 3. Où se trouve le système immunitaire dans ton corps ? | 22 |
| 4. Réponse immunitaire | 24 |
| 5. Immunité innée | 24 |
| 6. Immunité adaptative | 25 |
| 7. Soigner le cancer avec l'immunothérapie | 25 |
| 8. Conclusion | 26 |
| Chapitre 3 : Commande optimale | 27 |
| 1. Introduction | 28 |
| 2. Généralités | 28 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 2.1 | Contrôlabilité | 28 |
| 2.2 | Origine du contrôle optimal | 29 |
| 2.3 | Contrôle optimal moderne et applications | 29 |
| 3. | Commande optimale | 29 |
| 3.1. | Position du problème | 29 |
| 3.2. | Hamiltonien et Principe du minimum de Pontriaguin | 31 |
| 3.3. | Exemple [18]..... | 32 |
| 3.4. | Le calcul des variations..... | 34 |
| 3.5. | Equation d'Euler-Lagrange..... | 35 |
| 4. | Commande Linéaire Quadratique a horizon fini..... | 36 |
| 5. | Conclusion..... | 37 |
| Chapitre 4 : Commande de la réponse immunitaire innée..... | | 38 |
| 1. | Introduction | 39 |
| 2. | Le modèle dynamique de la maladie..... | 39 |
| 3. | Réponse du modèle sans commande | 42 |
| 3.1 | Cas (1) : cas sub-clinique | 43 |
| 3.2 | Cas (2) : cas clinique..... | 45 |
| 3.3 | Cas (3) : cas chronique..... | 45 |
| 3.4 | Cas (4) : cas mortel | 46 |
| 4. | Linéarisation par retour d'état de la réponse immunitaire innée..... | 48 |
| 4.1 | Généralités sur la commande linéarisante..... | 48 |
| 4.2 | Application au système immunitaire | 49 |
| 4.3 | Etude de la robustesse commande linéarisante | 51 |
| 5. | Commande optimale de la réponse immunitaire innée | 52 |
| 6. | Commande optimale avec retards | 56 |
| 7. | Conclusion..... | 61 |
| Conclusion générale | | 62 |
| Références | | 64 |

INTRODUCTION GENERALE

Durant cette dernière décennie, la biologie a connu une nette révolution. En effet, les nouvelles techniques expérimentales en biologie moléculaire, biophysique, biochimie, produisent une avalanche de données qui ont besoin d'être traitées, analysées, et comprises.

L'exploitation de ces données requiert à la fois des modèles mathématiques et physiques qui représentent les lois complexes du vivant, ainsi que l'informatique pour simuler ou estimer ces modèles, analyser les données, et pour intégrer toutes ces sources d'informations hétérogènes au sein de bases de données. Ces bases de données seront traitées par la suite pour en sortir les informations pertinentes.

Ainsi, la modélisation devient une partie du raisonnement biologique. Il s'agit, de permettre l'exploration, la collecte ainsi que la compréhension de nouvelles données au travers la production de modèles mathématiques afin d'expliquer, de prédire, voire de contrôler, des fonctions biologiques. L'objectif étant une meilleure compréhension du vivant, avec des enjeux dans plusieurs domaines, médicaux, pharmaceutiques, environnementaux et agronomiques.

La recherche biologique a rassemblé une énorme quantité d'informations sur les processus biochimiques qui se produisent dans les organismes vivants et qui permettent la vie, la croissance et la reproduction. La complexité des interactions, même dans le plus simple de ces organismes, les organismes unicellulaires est très grande et la plupart des informations disponibles sont encore semi-quantitatives (décrivant seulement l'existence et la force relative des interactions) et statique. Pour une meilleure compréhension et pour une conception systématique des médicaments ou des microorganismes pour la production de substances pharmaceutiquement ou techniquement efficaces et acceptables, une interaction accrue entre l'automatique et la recherche biologique est fortement nécessaire. Seule la création de modèles mathématiques qui peuvent être simulés et (au moins partiellement) analysés, permettra de comprendre complètement les dépendances des différents mécanismes et de faire la distinction entre les interactions dominantes ou subordonnées, rapides ou lentes.

L'Automatique offre des outils pour analyser les comportements dynamiques, non linéaires et discontinus des systèmes complexes, et à son tour bénéficie de nouveaux défis théoriques à relever, posés par la communauté biologique. La construction de modèles mathématiques fournit également une référence commune pour l'intégration des résultats des divers travaux en laboratoire et la détermination des questions ouvertes cruciales. La recherche biologique évolue de l'analyse des organismes naturels vers la re-conception des systèmes biologiques, appelée la biologie synthétique, qui consiste à supprimer des composants existants et à ajouter de nouveaux composants dans la cellule vivante. Encore une fois, l'Automatique fournit un cadre utile pour étudier cette re-conception. Les commandes sont essentielles à la viabilité d'un tel système biochimique artificiel et le domaine de l'Automatique est en excellente position pour contribuer efficacement à ce domaine.

Le système biologique considéré dans ce travail est le système immunitaire inné. C'est l'un des systèmes les plus importants et des plus étonnants qui opèrent dans nos corps, se chargeant d'une des plus vitales missions de la vie. Tous les éléments du système immunitaire protègent notre corps comme les soldats d'une immense armée. Les cellules immunitaires qui protègent le corps humain contre les envahisseurs, tels que : les bactéries, les virus et les micro-organismes similaires, sont pourvues de capacités extraordinaires. Quand il y a une invasion de pathogènes dans un organe, le système immunitaire réagit par la production de cellules plasmiques, qui produisent des anticorps qui combattent l'agent pathogène. Si la concentration de l'agent pathogène envahisseur est élevée, il y a des dommages considérables à l'organe et le corps ne parvient pas à lancer une forte réponse immunitaire. Par conséquent, le système immunitaire devient faible, ce qui conduit à une production réduite de cellules plasmiques et d'anticorps. Dans ce cas, l'organe affecté ne parvient pas à se redresser naturellement et il y a donc un besoin de médicaments à usage externe. Les options disponibles pour le traitement d'une maladie infectieuse permettent de tuer les microbes envahisseurs directement, en améliorant l'efficacité du système immunitaire (production de cellules plasmiques et anticorps) ou de guérir l'organe affecté directement. Ces médicaments augmentent généralement la capacité naturelle du corps à combattre l'infection et éventuellement guérir l'organe endommagé.

L'objectif de ce travail est de concevoir un système automatique et efficace pour l'administration du médicament. Pour cela, un modèle mathématique non linéaire décrivant la dynamique immunologique humaine est utilisée. D'un point de vue théorique, les médicaments peuvent être interprétés comme des entrées de commande, qui peuvent être conçues en se basant sur des concepts théoriques de contrôle. Le contrôleur est conçu dans un premier temps en s'appuyant sur le principe de l'inversion dynamique, ensuite la commande linéaire quadratique à horizon fini est utilisée. Enfin, la commande optimale avec retard basée sur le principe du maximum de Pontriaguine est appliquée.

Le rapport est structuré comme suit :

Le chapitre 1 fournit un bref aperçu aux concepts de la biologie des systèmes, les approches de modélisation, l'analyse et la conception de systèmes de rétroaction. Nous commençons par une discussion sur le rôle de la modélisation, l'analyse et la rétroaction dans les systèmes biologiques. Suivi par quelques applications de contrôle dans le domaine de la biologie. Enfin, nous donnons une introduction de la biologie synthétique.

Le chapitre 2 est dédié au système immunitaire. Après un aperçu général sur le système immunitaire son rôle et ses mécanismes de défense, une brève présentation de ces deux types: innée et adaptative est exposée et on termine par l'opportunité qu'offre l'immunothérapie pour soigner des maladies.

Le chapitre 3 est destiné à la commande optimale. L'objectif de ce chapitre est de présenter, du point de vue mathématique, les bases théoriques du contrôle optimal pour des systèmes de contrôle généraux (non linéaires), avec notamment le principe du maximum de Pontryagin, ainsi que la théorie d'Hamilton-Jacobi. Ensuite, la théorie du contrôle optimal pour des systèmes de contrôle linéaires est étalée, la théorie dite linéaire-quadratique.

Enfin, le chapitre 4 regroupe les différentes commandes appliquées à notre système biologique, le système immunitaire inné. Après avoir simulé le modèle sans commande, une commande simple à savoir la commande linéarisante est appliquée. Ensuite la commande optimale linéaire quadratique à horizon fini est mise en œuvre. Enfin un contrôleur est conçu en se basant sur la commande optimale avec retard.

Nous achevons ce rapport par une conclusion générale qui résume le travail effectué.

Ce stage a été effectué au laboratoire Energies renouvelables et Systèmes intelligents. Ce laboratoire de la faculté des sciences et Technique couvre différents domaines de recherches complémentaires et innovants. Il est dirigé par le professeur Ali Ahaitouf. J'ai effectué ce stage au sein de l'équipe 2.

Le Laboratoire LERSI est constitué de 3 équipes de recherches à savoir :

❖ **Equipe 1 : Microélectronique et Systèmes Embarqués (MSE)**

Responsable de l'équipe : Pr Ali AHAITOUF

Adresse mail : ali.ahaitouf@usmba.ac.ma

Thèmes de recherche :

- Microélectronique, Electronique des composants
- CEM des circuits intégrés
- Systèmes embarqués, Description matériel
- Traitements et compression d'images et de vidéo
- Antennes et propagation
- Photovoltaïque à concentration

❖ **Equipe 2 : Système à Energies Renouvelables : Intégration & Gestion Intelligence (SERIGI)**

Responsable de l'équipe : Pr Abdallah MECHAQRANE

Adresse mail : abdallah.mechaqrane@usmba.ac.ma

Thèmes de recherche :

- Energie solaire et énergie éolienne, gisements et valorisation
- Traitement de signaux et modélisation des réseaux intelligents
- Algorithme d'optimisation
- Smart grid et développement des systèmes multisources

❖ **Equipe 3 : Réseaux, Télécommunications et Ingénierie Logicielle (RTL)**

Responsable de l'équipe : Pr BENNANI DOSSE Saad

Adresse mail : saad.d.bennani@gmail.com

Thèmes de recherche :

- Théorie, conception et expérimentation des antennes micro-ondes pour des applications RFID
- Solving the Continuous Multifacility Ordered Median Location Problems
- Services Web, Ingénierie dirigée par les Modèles, Adaptation
- Conception et mise en place de systèmes intelligents améliorant le concept ABC (Always Best Connected) pour la prochaine génération de véhicules connectés
- Scientific computing, Numerical analysis, Polynomial optimization and location theory
- Multiobjective and multi criteria optimization

Membres permanents :

| Nom & prénom | e.mail | Equipe de recherche |
|-------------------------|--|----------------------------|
| AHAITOUF Ali | ali.ahaitouf@usmba.ac.ma | MSE |
| JORIO Mohammed | m_jorio@yahoo.fr | MSE |
| RAZI Mouhcine | mouhcine.razi@gmail.com | MSE |
| Moghamir Khadija | Khadija.moghamir@usmba.ac.ma | MSE |
| MANSOURI Anas | anas_mansouri@yahoo.fr | MSE |
| Mechaqrane Abdellah | abdellah.mechaqrane@usmba.ac.ma | SERIGI |
| ERRAHIMI Fatima | errahimifatima@yahoo.fr | SERIGI |
| ES-SBAI Najia | najia.essbai@usmba.ac.ma | SERIGI |
| BENNANI DOSSE Saad | saad.d.bennani@gmail.com | RTL |
| ELHAJ-BEN-ALI Safae | anasafae@gmail.com | RTL |
| LAKHRISSI Younes | younes.lakhrissi@gmail.com | RTL |
| KENZI Adil | adil.kenzi@gmail.com | RTL |
| EZZOUHAIRI Abdellatif | abdellatif.ezzouhairi@polymtl.ca | RTL |

Chapitre 1 :

Théorie de Contrôle des systèmes biologiques

1. Introduction

Ce chapitre fournit un bref aperçu aux concepts de la biologie des systèmes, les approches de modélisation, l'analyse et la conception de systèmes de rétroaction. Nous commençons par une discussion sur le rôle de la modélisation, l'analyse et la rétroaction dans les systèmes biologiques. Suivi par quelques applications de contrôle dans le domaine de la biologie. Enfin, nous donnons une introduction de la biologie synthétique.

2. Biologie des systèmes

La biologie des systèmes est une approche scientifique révolutionnaire qui cherche à comprendre comment tous les composants individuels d'un système biologique interagissent dans le temps et l'espace pour déterminer le fonctionnement du système. La biologie des systèmes cherche à intégrer différents niveaux d'informations pour comprendre comment fonctionnent des systèmes biologiques. En étudiant les relations et les interactions entre différentes parties du système biologique (organites, cellules, systèmes physiologiques, réseaux de gènes et de protéines permettant la communication des cellules), le chercheur tente de découvrir un modèle de fonctionnement de la totalité du système. La biologie des systèmes permet donc de modéliser la fonction complexe de cellules, des organes et des organismes entiers, apportant avec elle le potentiel d'améliorer notre connaissance de la santé et de la maladie.

La biologie des systèmes est devenue une approche viable à la suite de récents développements dans le domaine des sciences biologiques, l'ingénierie des systèmes, l'imagerie, les mathématiques et l'informatique. L'un de ses effets les plus immédiats seront dans le secteur pharmaceutique où, au moyen d'un processus de développement de médicaments plus efficaces, les systèmes Biologiques apportent des médicaments innovants pour les patients plus rapidement et à moindre coût. Ce sera un outil essentiel pour élucider les nombreux facteurs interdépendants qui contribuent aux causes des conditions médicales communes, à court terme qui donne des informations importantes sur les maladies cardiovasculaires et la fonction du foie et, à plus long terme, l'augmentation de notre compréhension du cancer et la démence.

3. Modélisation et analyse

Au cours des dernières décennies, il y a eu des avancées significatives dans la modélisation pour les systèmes biologiques qui ont conduit à de nouvelles connaissances sur les interactions complexes des processus à l'échelle moléculaire.

La modélisation fournit un cadre théorique unifié prenant en compte des observations expérimentales et réaffirmant les conclusions tirées de l'expérience. Ce cadre théorique unifié confère au modèle une aptitude à résumer les données expérimentales. Le modèle est utilisé pour expliquer, prédire et analyser systématiquement les comportements du système. Par ailleurs, la structure mathématique d'un modèle permet d'identifier les liens avec des

phénomènes similaires se produisant dans d'autres contextes, et permet de poser des questions inaccessibles à l'expérience. Il pourra prédire de nouveaux résultats et suggérer des expériences de validation.

Un élément clé de l'application réussie de la modélisation dans les disciplines d'ingénierie est l'utilisation de modèles d'ordre réduit qui conservent la dynamique sous-jacente du système sans modéliser nécessairement tous les détails des mécanismes sous-jacents.

4. Comportement stochastique

Une autre caractéristique importante de nombreux systèmes biologiques est la stochasticité : Les réponses biologiques peuvent être aléatoires. En effet, même sous des conditions identiques, la réponse d'un système à une entrée donnée peut varier d'une expérience à une autre. Ce caractère aléatoire peut avoir de nombreuses sources possibles, y compris des perturbations externes qui sont modélisés comme des processus stochastiques et des processus internes comme les liaisons moléculaires et déliaison, dont la stochasticité provient des réactions moléculaires.

Pour les systèmes biologiques apparaissent de nombreuses situations dans lesquelles la stochasticité est importante pour la façon dont les organismes survivent. En biologie, il y a toujours une chance que deux organismes identiques répondent différemment. Aussi les virus ne sont jamais complètement contagieux ainsi certains organismes vont survivre, et la réplication de l'ADN n'est jamais sans erreur, et ainsi des mutations et des évolutions peuvent se produire.

Les modèles qui sont utilisés pour décrire le comportement stochastique sont très différents que celles utilisées pour les réponses déterministes. Au lieu d'écrire les équations différentielles, les événements individuels qui peuvent se produire doivent être maintenus avec une certaine probabilité par unité de temps.

5. Système dynamique, Rétroaction et Contrôle

Pour étudier la dynamique complexe des systèmes biologiques, les modèles mathématiques combinés avec des outils analytiques et de calcul sont utilisés.

Un système dynamique est un système dont le comportement change au fil du temps, souvent en réponse à une stimulation externe. On n'a une rétroaction (feedback) si deux (ou plus) des systèmes dynamiques sont reliés entre eux de telle sorte que chaque système influence l'autre et leur dynamique sont donc fortement couplée. Les systèmes biologiques font souvent usage de la rétroaction, sur des échelles allant de molécules aux cellules pour les organismes aux écosystèmes.

Un exemple est la régulation du glucose dans le sang à travers la production de l'insuline et du glucagon par le pancréas. Le corps tente de maintenir une constante concentration de glucose, qui est utilisé par les cellules du corps pour produire de l'énergie. Lorsque les niveaux de glucose augmentent (après un repas, par exemple), l'hormone insuline

est libérée et amène le corps à stocker l'excès de glucose dans le foie. Lorsque les niveaux de glucose sont faibles, le pancréas sécrète l'hormone glucagon, qui est un effet opposé. L'interaction entre les sécrétions de l'insuline et de glucagon tout au long de la journée permet de maintenir la concentration sanguine constante de glucose à environ 90 mg par 100 ml du sang.

La rétroaction a des propriétés intéressantes qui peuvent être exploitées dans la conception de systèmes. Comme dans le cas de la régulation du glucose, la rétroaction peut conduire à un système robuste vis-à-vis des influences extérieures. Il peut également être utilisé pour créer un comportement linéaire à partir des composants non-linéaire, une approche commune dans l'électronique. Plus généralement, la rétroaction permet à un système d'être insensible à la fois aux perturbations extérieures et aux variations de ses éléments individuels.

La rétroaction offre aussi la possibilité de changer la dynamique d'un système. En effet, le comportement d'un système peut être modifié pour répondre aux besoins des applications: les systèmes qui sont instables peuvent être stabilisés, les systèmes qui sont lent peuvent agir plus rapidement, et les systèmes dont les points de fonctionnement sont variables peuvent être maintenue constants. La théorie du contrôle fournit de nombreuses techniques pour analyser la stabilité et la réponse dynamique des systèmes complexes.

6. Exemples des applications de Contrôle dans le domaine de la Biologie

L'application du contrôle dans le domaine biologique est une discipline relativement jeune par rapport à ses utilisations dans l'aéronautique, l'automobile ou les procédés chimiques. Nous nous concentrerons sur ce qu'on appelle la red biotechnology, c.-à-d. les applications dans le domaine médical, par opposition à la blue biotechnology (utilisation aquatique de technologie biologique), le green biotechnology (agriculture et utilisation d'usine), et la white biotechnology (applications industrielles)

Par conséquent, l'accent est mis sur l'application des techniques du contrôle des systèmes au domaine médical, qui est très différente de son application dans les autres domaines pour plusieurs raisons :

- Son manque de maturité.
- elle a un grand impact sur la vie humaine.
- elle est loin d'être bien établie.

Dans la suite, Nous présentons brièvement quelques développements dans ce domaine, pour plus de détails sur le sujet voir les références [1]-[2].

6.1 Système cardio-vasculaire

Les appareils d'assistance cardiaque sont utilisés depuis longtemps mais l'application de la théorie du contrôle et des techniques de modélisation des procédés à ces dispositifs ne s'est

faite que récemment [3]-[4]. En effet l'appareil d'assistance cardiaque est une pompe mécanique qui compense le débit cardiaque endogène à une pression appropriée afin de permettre une circulation normale du sang dans le corps du patient. Le rôle et le challenge auquel doit répondre le contrôle c'est de faire face aux changements du débit cardiaque en fonction de l'état du patient (niveau d'exercice, posture, émotions..).

Le premier appareil implantable qui a reçu l'approbation de la F.D.A (Food and Drug Administration) aux états unies en 1998 est celui de Baxter/Navaco, le LVAD (Left Ventricular Assist Device). Le dispositif idéal devrait reproduire les mêmes mécanismes du corps humain qui permettent de maintenir le débit cardiaque à un niveau adapté à l'état du patient, cependant les appareils qu'on trouve sur le marché reste assez primitifs en termes d'automatisme : le patient doit ajuster lui-même le point de consigne.

Une application récente sur les pacemakers utilise une analyse en temps réel et un contrôle adaptatif. Un appareil d'assistance ventriculaire (VAD) exploite la possibilité de rétroaction et le contrôle à base de modèle pour compenser les changements suivant les besoins du patient.

Plus récemment la société Word Heart Inc a développé un dispositif nommé Levacor qui fonctionne sur le principe de lévitation magnétique. Le contrôle est basé sur un système hybride passif/actif de roulements magnétiques et pour lequel la partie active utilise de rétroaction active (active feedback loop). Le point fort de cette technologie est la grande fiabilité de conception électronique et le transfert de savoir-faire du contrôle commande développé pour l'industrie aéronautique.

Dans le domaine cardiovasculaire, une autre application mérite d'être citée : Un système de guidage magnétique des cathéters pour la physiologie et d'autres procédures. Le système de commande est une combinaison de contrôle anticipatif (feedforward control) de rétroaction (feedback) et de synthèse adaptative du modèle visuel du cœur.

6.2 Pancréas artificiel

Dans le domaine des systèmes endocrinien, le secteur le plus actif pour le développement de systèmes de contrôle a été le pancréas artificiel pour le diabète de type 1. Un tel dispositif se composerait de sonde continue de glucose, de pompe d'infusion d'insuline, et d'algorithme pour régler l'insuline dosant selon les niveaux mesurés de glucose. Les algorithmes linéaires et non linéaires du proportionnel-dérivé (PD) ont été appliqués pour émuler le profil biphasé de sécrétion d'insuline. Certains des premiers travaux incluent le système contrôlé par le glucose d'infusion d'insuline (GCIIS) [5], qui a employé quelques données de patientes. Le Biostator [6] comporte également un algorithme non linéaire de PD. Plus récemment, des technologies de contrôle avancé ont été développées pour le pancréas artificiel, y compris des variations sur le contrôle de PID [7], et la commande prédictive [8]. Au cours des dernières années, les études cliniques des méthodes de contrôle avancées se sont montrées prometteur pour les futurs développements de dispositif [9] - [10]. La plupart de ces procès emploient un certain degré d'intervention humaine, par exemple, indiquer la quantité du repas avant de manger.

6.3 Neurosciences

Les sciences du cerveau (de la neurophysiologie à la psychophysique) visent à construire des modèles de perception, d'action, de coordination, de conscience, de sensibilité au contexte, d'adaptation et de prise de décision. Une énorme quantité d'observations et de recherche concernant les comportements neuronaux a déjà été publiée, mais il y a un manque largement ressenti, d'approche systématique de modélisation par des systèmes dynamiques et d'interprétation par ces systèmes, de phénomènes observés. Les notions d'«état sensibilisé», de «prise de décision dépendant de l'état», d'«identification par anticipation», qui apparaissent dans la littérature, montrent une ressemblance frappante avec les concepts de la théorie des systèmes sur la reconstruction de l'état, la rétroaction, l'identification, le contrôle adaptatif, etc. Cette similitude est bien plus qu'une simple ressemblance de langage - ces problèmes sont en réalité les mêmes, bien que le niveau de complexité des systèmes est énorme dans la science du cerveau. Cependant, jusqu'à présent, très peu de liens ont été établis entre les méthodologies et les techniques de l'Automatique et la recherche sur le système neuronal. L'approche système pour la modélisation et l'analyse du fonctionnement du cerveau devient un outil de plus en plus reconnu et accepté par les neurologues. Poursuivre et intensifier l'intégration des communautés de neurologues et d'automaticiens est une question centrale pour permettre une compréhension plus profonde des mécanismes du cerveau et des applications innombrables qui s'en déduisent.

6.4 D'autres applications médicales

Un certain nombre de dispositifs biomédicaux qui ont été avec succès traduits en produits commercial utilisant la technologie en circuit fermé incluent le défibrillateur automatique implantable permettant, outre les fonctions classiques de stimulation, la détection et le traitement des troubles du rythme ventriculaire; L'électrogramme intracardiaque (IEGM), et le moniteur de saturation de l'oxygène. Dans d'autres secteurs de dispositif biomédicaux, des sondes sont utilisées pour fournir la rétroaction pour commander et fournir les signaux électriques qui stimulent le cerveau pour soulager les tremblements de la maladie de Parkinson et de l'épilepsie en déterminant l'ampleur et la synchronisation de la stimulation. En plus, des dispositifs biomédicaux en circuit fermé sont utilisés pour traiter la maladie vasculaire périphérique à l'aide des sondes pour mesurer le flux sanguin dans les membres d'un patient et pour déterminer le niveau de la moelle épinière ou de la stimulation périphérique de nerf exigée pour améliorer le flux sanguin, réduisant de ce fait la douleur ischémique dans les membres. Le contrôle de température en circuit fermé a été utilisé dans des systèmes d'ablation (tels que l'Atakr de Medtronic) avec la rétroaction de thermocouple pour la sécurité.

Par ailleurs, les applications médicales peuvent bénéficier de la théorie des systèmes et de l'identification développée pour des modèles de populations. En effet, les progrès sur la modélisation et l'identification des dynamiques de population auront un impact sur les études en pharmacocinétique et permettront le développement de modèles pour mettre en évidence le rôle de la variabilité de la population dans le développement ou l'évaluation de médicaments. Par exemple, dans l'inhibition de croissance tumorale, les modèles mettant en évidence l'effet

des combinaisons de médicaments anti-tumoraux sont à leurs balbutiements et nécessitent des modèles dynamiques identifiables suffisamment bien paramétrés pour décrire les effets des médicaments, soit synergiques, soit antagonistes au sein d'une population de patients. Ces modèles ouvrent la voie à la délivrance optimale des médicaments dans le traitement du cancer qui peut être reformulée en un problème de contrôle avec les objectifs contradictoires d'inhibition efficace de la croissance tumorale et d'une toxicité acceptable des médicaments administrés.

7. Des systèmes à la biologie synthétique

La biologie synthétique est un domaine qui connaît une croissance rapide, il cherche à utiliser les principes biologiques pour construire des dispositifs et des systèmes d'ingénierie utiles. Nombreux sont les applications de la biologie synthétique allant de la production de matériaux (médicaments, biocarburants) passant par la détection et le diagnostic biologique (détection chimique, diagnostic médical) jusqu'aux machines biologiques (Bioremédiation, la robotique à l'échelle nanométrique). Il n'est pas encore clair où la biologie synthétique aura son plus grand impact.

Plusieurs développements scientifiques et technologiques au cours des quatre dernières décennies ont préparé le terrain pour la conception et la fabrication de la biologie de synthèse précoce. Un premier jalon dans l'histoire de la biologie synthétique peut remonter à la découverte de la logique mathématique dans la régulation des gènes. En 1961, Jacob et Monod introduit pour la première fois l'idée de régulation de gène grâce à la rétroaction de la transcription. Seulement quelques années plus tard (1969), des enzymes de restriction qui coupent l'ADN double brin à des sites de reconnaissance spécifique ont été découverts par Arber et collaborateurs. Ces enzymes sont des éléments importants de la technologie de recombinaison d'ADN, dans lequel les gènes d'un organisme sont extraits et insérés dans le chromosome d'une autre. Un des plus célèbres produits de cette technologie est la production à grande échelle de l'insuline en utilisant les bactéries *E. coli* comme une fabrique de cellules.

La biologie synthétique a la possibilité de fournir de nouvelles approches à la résolution de problèmes de science et d'ingénierie. Quelques applications d'ingénierie incluent le développement de circuits synthétiques pour la production de biocarburants, de capteurs chimiques ultrasensibles, ou la production de matériaux ayant des propriétés spécifiques adaptés aux besoins commerciaux. En plus de l'impact potentiel sur les machines biologiquement développées, il y a aussi le potentiel d'améliorer la compréhension des processus biologiques. Par exemple, de nombreuses maladies telles que le cancer et la maladie de Parkinson sont étroitement liées au mauvais fonctionnement des kinases. L'analyse des systèmes de kinases robustes et la capacité de synthétiser des systèmes qui prennent en charge ou invalident les hypothèses biologiques peuvent conduire à une meilleure compréhension des systèmes défaillants qui mènent à ces maladies.

8. Conclusion

En conclusion, pour souligner l'importance des systèmes biologiques comme domaine de cible pour les automaticiens, notons trois grands défis pour la technologie des systèmes de contrôle en médecine:

- Produire de meilleurs traitements médicaux.
- Faire progresser l'informatique médicale : Des systèmes d'information plus développés de santé améliorent non seulement les visites médicales quotidiennes, mais ils sont essentiels pour lutter contre des pandémies et des attaques biologiques ou chimiques.
- Effectuer la rétro-ingénierie du cerveau: Pendant des décennies, certains des meilleurs ingénieurs ont essayé de développer des machines intelligentes capables d'émuler l'intelligence humaine. Un des bénéfices principaux de ce grand projet sera l'aperçu précis qu'il nous offrira de nous-mêmes. Nous découvrirons aussi de nouvelles techniques pour traiter les problèmes neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer, les attaques cérébrales, la maladie de Parkinson, et les déficiences sensorielles, sans compter les extensions de nos intelligences.

Chapitre 2 :

Systeme immunitaire

1. Introduction

Le système immunitaire est, au quotidien, occupé à nous protéger contre les myriades de microbes qui nous entourent et peuvent nous rendre malade. Il fait son travail sans même que nous nous en rendions compte. Les vaccinations activent le système immunitaire et lui permettent de nous défendre contre des microbes que nous n'avons pas encore rencontrés. De nouveaux médicaments comme les anticorps monoclonaux apparaissent pour traiter de nombreuses maladies.

Le système immunitaire et ses dysfonctionnements concernent de plus en plus notre vie quotidienne, de ce fait c'est le système biologique que nous avons considéré dans ce travail.

Ce chapitre est dédié au système immunitaire. Après un aperçu général sur le système immunitaire son rôle et ces mécanismes de défense, une brève présentation de ces deux types : innés et adaptative est exposée et on termine par l'opportunité qui offre l'immunothérapie pour soigner des maladies.

2. Que fait le système immunitaire?

Environ un bébé sur 100 000 vient au monde sans système immunitaire. Cette maladie est connue sous le nom, de Syndrome d'Immunodéficience Combinée Sévère ou SCID. Les enfants nés avec ce déficit n'ont aucune des protections contre les pathogènes qu'ont les bébés en bonne santé. Par pathogènes, on entend les microbes comme les bactéries, les virus et les champignons qui peuvent te rendre malade. C'est pourquoi les bébés atteints de SCID sont très malades quand ils ont une infection.

Quand des microbes entrent dans notre corps, il y a **une infection**. Habituellement, quand on a une infection, on a de la fièvre et parfois mal au ventre et de la diarrhée. Cependant, si on se repose un peu, dans la plupart des cas on se sent de nouveau bien rapidement. C'est notre système immunitaire qu'on doit remercier pour cette guérison.

Mais ce n'est pas la seule fonction du système immunitaire. En effet, si un microbe nous rend malade une fois et qu'on guérit, on ne retombera pas malade à cause de lui une deuxième fois. Cette capacité est une autre fonction importante de notre système immunitaire. Notre système immunitaire se souvient de tous les microbes qui nous ont infectés. Donc, si on en rencontre un à nouveau, on ne tombera pas malade.

Les scientifiques appellent cette capacité **la mémoire immunitaire**. La mémoire immunitaire nous protège et nous empêche de retomber malade quand on rencontre une deuxième fois un microbe. Par contre, elle ne peut rien faire si on est infecté par un nouveau microbe. A chaque nouvelle infection, le système immunitaire doit repartir de zéro pour mémoriser le microbe qui l'a déclenchée.

Chaque jour, chacun de nous rencontre des milliers de microbes. Quand nous sommes adultes, notre système immunitaire en a mémorisé un nombre incroyable.

Les vaccins, que nous avons reçus, augmentent le nombre de microbes que notre corps peut reconnaître. Ils contenaient des microbes qui avaient été affaiblis pour qu'on puisse développer une immunité contre eux sans être malade.

3. Où se trouve le système immunitaire dans ton corps ?

Dans notre corps, il y a une incroyable variété de cellules, chacune avec une fonction qui lui est propre. Le système immunitaire est, lui aussi, composé de cellules spécialisées. Ces cellules sont appelées les cellules immunitaires. Notre sang contient un nombre important de globules rouges que l'on appelle les érythrocytes. Cependant, il contient aussi des globules blancs ou leucocytes. Ces globules blancs sont les cellules de notre système immunitaire.

Puisque le sang circule dans tout notre corps, les globules blancs sont aussi présents partout. Donc on peut trouver le système immunitaire n'importe où et partout dans notre corps. Cependant, à certains endroits du corps, les globules blancs sont particulièrement concentrés : par exemple dans les ganglions et la rate. Ces organes sont importants car c'est là que la réponse immunitaire démarre quand on a une infection.

Les globules blancs se trouvent n'importe où dans le corps. Cela inclut les régions qui sont en contact avec l'extérieur pour la nourriture ou l'air : la bouche, le nez, les poumons et l'intestin. De nombreux globules blancs sont également présents dans la peau, où ils peuvent immédiatement détruire les microbes qui entrent dans le corps.

Parmi les cellules du système immunitaire il y a les neutrophiles, un groupe de globules blancs qui sont toujours présents dans le sang se déplacent vers la plaie pour détruire les germes.

Les macrophages sont d'autres globules blancs qui détruisent les microbes en les mangeant. Il y a des macrophages dans les poumons, le foie, la peau et le tube digestif.

Les lymphocytes sont un autre groupe de globules blancs. Ce sont les plus petits de la famille. Ils peuvent mesurer 10 microns, il en existe de nombreuses sortes, chacun avec une fonction qui lui est propre. Parmi les lymphocytes, on trouve les lymphocytes B qui produisent des armes spéciales appelées **anticorps** qui se collent aux microbes et aident le système immunitaire à les détruire. On trouvera aussi des lymphocytes T auxiliaires et des lymphocytes T tueurs. Les lymphocytes T auxiliaires aident les lymphocytes B à produire des anticorps et augmentent la capacité des macrophages à attaquer les microbes.

Les lymphocytes T tueurs, comme le suggère leur nom, sont les tireurs d'élites de la famille des globules blancs. Ils « liquident » les cellules de notre organisme qui ont été infectées par un virus.

D'autres globules blancs importants s'appellent les cellules dendritiques. Le nom de ces cellules vient des bras qu'elles possèdent et qui rayonnent comme les branches d'un arbre (Dendron vient du grec et signifie arbre). Quand les microbes pénètrent dans le corps, les cellules dendritiques aident les cellules T auxiliaires à comprendre de quel microbe il s'agit et leur indiquent le meilleur moyen de les détruire.

Les globules blancs débarrassent notre corps des microbes dangereux de trois façons soit :

- **Les avaler en un seul morceau** : Les neutrophiles et les macrophages avalent les microbes, en particulier les bactéries, en un seul morceau. Ils tuent alors les bactéries qu'ils ont avalées en les réduisant en miettes.
- **Tuer les cellules infectées** : Les cellules infectées par un virus sont très dangereuses pour le corps et doivent être éliminées au plus vite. Les lymphocytes T tueurs trouvent

les cellules infectées par les virus où ils se multiplient, ils les détruisent et bloquent la diffusion des virus.

- **Destruction par les anticorps :** A l'intérieur du corps, les bactéries non seulement se multiplient, mais elles produisent aussi des toxines dangereuses pour le corps qui sont appelées toxines bactériennes. Pour empêcher le fonctionnement de ces toxines, les lymphocytes B les détruisent avec des armes appelées anticorps. Les anticorps peuvent également se coller aux virus pour éviter qu'ils ne pénètrent dans les cellules. Et un virus qui ne peut entrer dans une cellule ne peut pas se multiplier ! Les anticorps ont un autre rôle important. Ils s'attachent aux bactéries afin de les rendre appétissantes pour les macrophages. Même si les macrophages peuvent avaler les bactéries en toutes circonstances, ils le font beaucoup mieux quand elles sont recouvertes d'anticorps. Les anticorps voyagent dans tout le corps grâce au sang. Cela veut dire que, quelle que soit la région du corps infectée, les anticorps peuvent l'atteindre rapidement pour combattre les microbes dangereux !

Toutes les cellules du système immunitaire sont des globules blancs et elles sont produites dans les os. Les os sont très durs, mais leur centre plus mou qui ressemble à une éponge est appelé la moelle osseuse. Les cellules du sang sont fabriquées à partir de cellules spéciales qui se trouvent dans la moelle osseuse appelées cellules hématopoïétiques ou cellules souches sanguines. A partir d'une seule cellule souche, on peut fabriquer un nombre quasi infini de n'importe quelle cellule du système immunitaire.

Comme les globules rouges et les plaquettes, la plupart des cellules du système immunitaire telles que les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes B sont fabriquées dans la moelle osseuse. Seuls les lymphocytes T sont différents. Ils sont produits dans un organe particulier, localisé près du cœur, appelé le thymus. Les cellules souches qui doivent devenir des cellules T quittent la moelle osseuse pour aller dans cet organe où elles vont devenir matures.

Ces nouvelles cellules quittent alors le thymus et la moelle osseuse et diffusent dans tout le corps via les vaisseaux sanguins. Elles vont dans les ganglions et la rate, l'endroit où la réponse immunitaire est mise en place, pour commencer à travailler.

La rate et les ganglions sont des lieux de rencontre des cellules immunitaires.

Ils sont des lieux particuliers où les cellules du système immunitaire échangent des informations leur permettant de se multiplier. C'est aussi là que les anticorps sont produits et que les lymphocytes T tueurs sont activés.

Quand on attrape un rhume, on a mal à la gorge, on sent de petites boules dans notre cou. Ces boules sont les ganglions lymphatiques, ils gonflent quand tes cellules immunitaires combattent le virus du rhume, tout près de notre nez et de la bouche par lesquels il est entré.

4. Réponse immunitaire

L'attaque lancée par les cellules immunitaires pour se débarrasser des microbes est appelée **une réponse immunitaire**.

Le système immunitaire réagit quand on a besoin et autant qu'on a besoin. Ainsi, La fièvre qui s'élève quand on a un rhume est dû à la réponse immunitaire, mais la température doit diminuer après la destruction du virus.

Le système immunitaire développe plusieurs méthodes pour limiter une réponse exagérée. Il possède des molécules et des cellules qui ont pour rôle d'inhiber la réponse immunitaire.

Une cellule spécialisée dans ce domaine est le lymphocyte T régulateur. Le système immunitaire peut non seulement arrêter une réponse immunitaire en cours, mais il peut empêcher le développement d'une attaque inutile. Les récepteurs d'antigène des lymphocytes sont très sensibles et peuvent détecter de très faibles signaux. Cependant, quand les cellules reçoivent un signal faible, elles répondent seulement en se tenant prêtes à agir. C'est uniquement après un signal fort, dû à une infection par exemple, qu'elles passent à l'action.

Le système immunitaire fournit au corps un système de défense très fiable. Il est composé de cellules spécialisées, équipées d'un système de communication sophistiqué et d'armes telles que les anticorps. Mais le système immunitaire possède également toute une collection de mesures de sécurité pour éviter de se lancer dans des attaques inutiles et pour ne pas blesser le corps en mettant en jeu plus de forces que nécessaire.

La réponse immunitaire comporte deux aspects : elle peut être innée ou adaptative.

5. Immunité innée

L'immunité innée ou naturelle, est présente dès la naissance et constitue la première ligne de défense contre la majorité des agents infectieux. Cette immunité naturelle comporte des barrières qui empêchent la pénétration des agents nocifs dans l'organisme. La peau est un bon exemple et représente une barrière impénétrable. Les yeux utilisent un liquide, les larmes, et la présence d'enzymes, comme le lysozyme, qui détruit les bactéries. L'appareil respiratoire a recours aux cils, au mucus et à la toux pour expulser toute substance étrangère. Si les organismes pathogènes traversent ces défenses, le corps réagit par de la fièvre, une inflammation et d'autres réactions conçues pour combattre l'envahisseur indésirable. L'inflammation provoque une augmentation de la circulation sanguine locale, ce qui permet à un nombre important de globules blancs d'arriver sur les lieux pour combattre l'infection. Certains de ces globules blancs sont des phagocytes et des macrophages qui mangent littéralement les microorganismes envahisseurs. Dans la plupart des cas d'infection mineure, ces cellules arrivent à résoudre seules le problème. Le système immunitaire inné protège contre de nombreuses bactéries ou des virus extracellulaires libres qui sont présents dans le plasma sanguin, la lymphe, du fluide tissulaire, ou dans l'espace interstitiel entre les cellules (et, par conséquent, ne sont pas cachés à l'intérieur des cellules du corps). Toutefois, l'immunité innée n'est normalement pas suffisante pour vaincre les microbes qui creusent dans les cellules, telles que les virus, les bactéries intracellulaires, et les protozoaires.

6. Immunité adaptative

Lorsque virus et bactéries ont réussi à franchir la première barrière de défense de l'organisme (la réaction inflammatoire), une deuxième ligne se met en action : c'est l'immunité adaptative. Ce deuxième bouclier protecteur est spécifique aux vertébrés. Il met en œuvre un mécanisme complexe faisant appel à des globules blancs particuliers : les lymphocytes.

L'immunité adaptative est activée à la suite de la reconnaissance d'agents infectieux par le système immunitaire inné. Le système immunitaire adaptatif permet d'amplifier la réponse immunitaire et confère à la fois une réponse spécifique à l'antigène, et donc particulièrement adaptée à l'agent infectieux, et une réponse mémoire permettant une élimination plus efficace du même agent infectieux si l'organisme y est de nouveau confronté. Les cellules de l'immunité adaptative constituent ainsi un complément essentiel de la réponse immunitaire innée, comme l'atteste la gravité des pathologies dans lesquelles ces cellules sont en nombre insuffisant (ce qui est par exemple le cas chez les individus malades du sida).

7. Soigner le cancer avec l'immunothérapie

Les maladies infectieuses sont causées par des micro-organismes invisibles à l'œil nu qui entrent dans le corps et s'y multiplient. L'histoire de l'immunologie, qui commence au 18ème siècle avec la découverte des vaccins par Edward Jenner, est aussi l'histoire du combat contre les maladies infectieuses. Grâce à l'utilisation mondiale du vaccin découvert par Jenner, la variole a aujourd'hui disparu. Grâce aux nombreux excellents vaccins développés depuis, nous sommes protégés contre de nombreuses maladies infectieuses. Néanmoins, dans le monde, il existe encore de nombreuses maladies infectieuses difficiles à contrôler.

Le corps utilise le système immunitaire pour détecter ce qui lui est étranger et s'en débarrasser. Si un cancer se développe, le système immunitaire peut l'éliminer tant qu'il reste petit. Il y parvient par **la surveillance immunitaire**.

Les cellules cancéreuses sont des cellules de notre corps, mais elles se comportent différemment de nos autres cellules. Elles produisent souvent des protéines endommagées ou des protéines qui ne sont pas fabriquées par les autres cellules.

Ce sont ces protéines, souvent appelées antigènes associées aux tumeurs ou antigènes tumoraux, que le système immunitaire cible.

Dès que le système immunitaire détecte des antigènes tumoraux, les cellules immunitaires lancent une attaque.

Le processus est le même que lors d'une réponse immunitaire normale. Les cellules dendritiques avalent les antigènes tumoraux et transmettent aux lymphocytes T les renseignements les concernant. Les lymphocytes T « tueurs » détruisent les cellules cancéreuses pendant que les lymphocytes T auxiliaires aident les lymphocytes

B spécifiques des antigènes tumoraux à passer à l'action. Les anticorps se fixent aux cellules cancéreuses qu'ils rencontrent, permettant à des molécules du sang appelées complément d'attaquer et de tuer les cellules cancéreuses.

En plus, d'autres cellules immunitaires appelées « tueurs nés » ou cellules NK («Natural Killer ») se servent des protéines anormales que les cellules cancéreuses fabriquent pour les identifier et les tuer.

Ainsi, le corps se débarrasse lui-même des cellules cancéreuses. Mais il n'est pas certain que le corps soit capable d'éliminer toutes les cellules cancéreuses à lui seul. Par exemple, les cellules cancéreuses qui ne produisent pas d'antigènes ou celles qui se forment à partir des cellules productrices de cytokines qui contrôlent le système immunitaire peuvent échapper à la surveillance du système immunitaire, se multiplier et finalement former un cancer

Les cellules cancéreuses qui réussissent à échapper à la surveillance du système immunitaire et à se multiplier, possèdent un certain type d'antigènes. Développer une réponse immunitaire contre ces antigènes pourrait apporter des moyens de traiter le cancer. C'est exactement le but d'essais cliniques variés en cours de réalisation qui consistent à :

Vacciner contre le cancer : Des traitements associant des antigènes tumoraux et des stimulants du système immunitaire sont proposés comme vaccin contre le cancer.

Traiter avec des cellules dendritiques : Cette méthode propose de récupérer des cellules dendritiques du malade, d'y incorporer des antigènes et de les réinjecter pour combattre le cancer.

Traiter avec des lymphocytes T : Des lymphocytes T tueurs et des cellules dendritiques sont prélevés et stimulés avec des antigènes tumoraux.

Les lymphocytes T tueurs activés sont réinjectés dans le corps pour attaquer le cancer.

L'immunothérapie, toute seule, ne peut pas détruire les cancers de grande taille. Ces cancers doivent d'abord être enlevés chirurgicalement, puis l'immunothérapie peut être utilisée pour détruire les éventuelles métastases. Ce traitement pourrait prévenir la rechute du cancer.

Traiter avec des anticorps : Le traitement par les anticorps utilise des anticorps qui ciblent les antigènes tumoraux.

La plupart des immunothérapies sont encore expérimentales. Cependant, l'utilisation des anticorps a déjà été mise en pratique dans certains types de cancers.

Autrefois, on ne pouvait rien faire pour les malades dont le cancer avait diffusé dans tout le corps, l'immunothérapie pourrait les aider éventuellement.

8. Conclusion

Quand il y a une invasion de pathogènes exogènes dans un organe, le système immunitaire réagit en produisant des anticorps pour combattre l'agent pathogène. Si la concentration de ce dernier est élevée, la réponse immunitaire sera insuffisante, le système immunitaire devient alors faible. Ainsi, l'organe affecté ne parvient pas à se rétablir naturellement, d'où un besoin de médicaments qui vont permettre de guérir l'organe malade et d'améliorer le système immunitaire.

Chapitre 3 :

Commande optimale

1. Introduction

Les systèmes biologiques sont très complexes avec souvent des contre-réactions naturelles, les actions des substances chimiques sont multiples, les outils et techniques de la théorie de contrôle devraient permettre une meilleure compréhension et une optimisation des actions. L'objectif est d'utiliser des techniques d'analyse et de contrôle des systèmes pour trouver un contrôle thérapeutique minimisant un coût tenant compte des objectifs et des contraintes imposées médicalement. Le problème revient alors à un problème de contrôle optimal où les commandes sont directement liées aux doses de médicaments administrés.

2. Généralités

Les problèmes de commande optimale sont actuellement très utilisés dans la vie quotidienne : comment arrivera-t-on à destination le plus rapidement possible ? Comment minimiser sa consommation ?... Pour un système dynamique donné et dont les équations sont connues, le problème de commande optimale consiste alors à trouver la commande minimisant un critère donné. C'est sous cette forme que la commande optimale a été étudiée dès le XIX^{ème} siècle avec le calcul des variations. Une des grandes applications de la commande optimale a été l'application au lanceur Apollo dans les années 1960. Néanmoins, les difficultés soulevées par ce genre de problème sont loin d'être complètement résolues comme en témoignent les sessions dédiées à la commande optimale dans les conférences d'automatique. La commande optimale reste donc un sujet de recherche d'actualité.

2.1 Contrôlabilité

Un système de contrôle est dit contrôlable si on peut l'amener (en temps fini) d'un état initial arbitraire vers un état final prescrit. Pour les systèmes de contrôle linéaires en dimension finie, il existe une caractérisation très simple de la contrôlabilité, due à Kalman. Pour les systèmes non linéaires, le problème mathématique de contrôlabilité est beaucoup plus difficile.

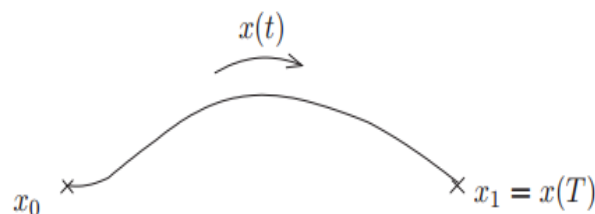


Figure 1: problème de contrôlabilité [11].

2.2 Origine du contrôle optimal

Une fois le problème de contrôlabilité résolu, on peut de plus vouloir passer de l'état initial à l'état final en minimisant un certain critère ; on parle alors d'un problème de contrôle optimal. En mathématiques, la théorie du contrôle optimal s'inscrit dans la continuité du calcul des variations. Elle est apparue après la seconde guerre mondiale, répondant à des besoins pratiques de guidage, notamment dans le domaine de l'aéronautique et de la dynamique du vol. Historiquement, la théorie du contrôle optimal est très liée à la mécanique classique, en particulier aux principes variationnels de la mécanique (principe de Fermat, de Huygens, équations d'Euler-Lagrange). Le point clé de cette théorie est le principe du maximum de Pontryagin, formulé par L. S. Pontryagin en 1956, qui donne une condition nécessaire d'optimalité et permet ainsi de calculer les trajectoires optimales. Les points forts de la théorie ont été la découverte de la méthode de programmation dynamique, l'introduction de l'analyse fonctionnelle dans la théorie des systèmes optimaux, la découverte des liens entre les solutions d'un problème de contrôle optimal et des résultats de la théorie de stabilité de Lyapunov. Plus tard sont apparues les fondations de la théorie du contrôle stochastique et du filtrage de systèmes dynamiques, la théorie des jeux, le contrôle d'équations aux dérivées partielles. L'allure des trajectoires optimales dépend fortement du critère d'optimisation.

2.3 Contrôle optimal moderne et applications

On considère que la théorie moderne du contrôle optimal a commencé dans les années 50, avec la formulation du principe du maximum de Pontryagin, qui généralise les équations d'Euler-Lagrange du calcul des variations. Dès lors, la théorie a connu un essor spectaculaire, ainsi que de nombreuses applications. De nos jours, les systèmes automatisés font complètement partie de notre quotidien, ayant pour but d'améliorer notre qualité de vie et de faciliter certaines tâches : système de freinage ABS, assistance à la conduite, servomoteurs, thermostats, régulation hygrométrique, circuits frigorifiques, contrôle des flux routiers, ferroviaires, aériens, boursiers, fluviaux, barrages EDF, photographie numérique, filtrage et reconstruction d'images, lecteurs CD et DVD, réseaux informatiques, moteurs de recherche sur internet, circuits électriques, électroniques, télécommunications en général, contrôle des procédés chimiques, raffinage pétrolier, chaînes industrielles de montage, peacemakers et autres systèmes médicaux automatisés, opérations au laser, robotique, satellites, guidages aérospatiaux, bioréacteurs, distillation, ... La liste est infinie, les applications concernent tout système sur lequel on peut avoir une action, avec une notion de rendement optimal.

3. Commande optimale

3.1. Position du problème

Soit un système à temps continu de représentation d'état :

$$\dot{x} = f(x, u, t) \quad (3.1)$$

De condition initiale :

$$x(t_0) = x_0, \text{ où } t \in \mathbb{R}, u \in \mathbb{R}^m \text{ et } x \in \mathbb{R}^n.$$

$x(t)$ est un n -vecteur des variables d'état ($x_i(t)$). Ceux-ci décrivent l'état du système à tout moment.

$u(t)$ est un m -vecteur de variables de contrôle. Ce sont les variables de choix dans le problème d'optimisation.

Les signaux u et x sont des fonctions de \mathbb{R} vers respectivement \mathbb{R}^m et \mathbb{R}^n . Pour la condition initiale x_0 et la commande u , l'équation d'état (3.1) définit une trajectoire unique x pour l'état sur $[t_0, t_f]$.

Soit un critère :

$$J(x_0, t_0, u) = V(t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} L(x(t), u(t), t) dt \quad (3.2)$$

où $L(x, u, t)$ est une fonction non linéaire c'est le lagrangien et $V(t_f, x_f)$ représente la fonction coût terminal. Avec $x_f = x(t_f)$

Le problème de la commande optimale consiste alors à trouver la commande \tilde{u} minimisant la fonction $J(x_0, t_0, u)$:

$$\tilde{u} = \min_{u \in U} J(x_0, t_0, u) \quad (3.3)$$

La fonctionnelle $J(x_0, t_0, u)$ est un critère d'optimisation, on l'appelle le coût. Par exemple ce coût peut être égal au temps de parcours ; dans ce cas c'est le problème du temps minimal.

$$J = \int_{t_0}^T dt$$

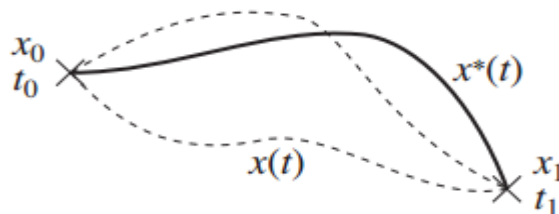


Figure 2: le problème du temps minimal, $x^*(t)$ représente une trajectoire optimale

Pour la formulation des contraintes, il faut noter leur diversité lors de la commande d'un processus : soit sur le temps de simulation, sur la valeur de la commande, sur l'état du système,...

On peut citer :

- temps final fixe : T est donné ;
- temps final libre ;
- état initial fixe ;
- contrainte sur l'état $X(T)$, $\psi(X(T)) = 0$;
- contrainte sur la commande U . Par exemple : $-1 \leq u(t) \leq 1$. [15], [16]

3.2. Hamiltonien et Principe du minimum de Pontriaguin

Le principe de minimum de Pontryagin s'applique à un type particulier de problème appelé un problème de Bolzano. La plupart des problèmes d'optimisation peuvent être mis dans la forme d'un problème de Bolzano.

Soit le système d'équation d'état (3.1) :

$$\dot{x} = f(x, u, t)$$

Et le critère de performance (3.2):

$$J(x_0, t_0, u) = V(t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} L(x(t), u(t), t) dt$$

On définit l'Hamiltonien H du système :

$$H(x, u, \lambda, t) = L(x, u, t) + \lambda^T f(x, u, t) = L + \sum \lambda_i \cdot \dot{x}_i \quad (3.4)$$

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

$$H(x^*, u^*, \lambda^*) \leq H(x^*, u, \lambda^*) \quad \forall u \in U \quad (3.5)$$

Le long de la trajectoire optimale, on dispose d'un certain nombre d'équations permettant de résoudre le problème de commande optimale. Ces équations sont généralement établies en utilisant le calcul des variations. 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 :

- Equation d'état : $H\lambda(t, x^*, u^*, \lambda^*) = \dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \lambda} = f(x, u, t) \quad (3.6)$

- Equation adjoint : $Hx(t, x^*, u^*, \lambda^*) = \dot{\lambda} = - \left(\frac{\partial H}{\partial x} \right) \quad (3.7)$

Si aucune contrainte n'est imposée sur $u(t)$ à l'instant t , on a :

- Equation de commande :

$$Hu(t, x^*, u^*, \lambda^*) = \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \implies u = \Psi(x, \lambda) \quad (3.8)$$

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 : [12], [14]

- à l'origine :

$$\left(-H(t_0) + \frac{\partial V}{\partial t_0} \right) \delta t_0 + \left(\lambda(t_0) + \frac{\partial V}{\partial x_0} \right)^T \delta x_0 = 0$$

- à l'arrivée :

$$\left(H(t_f) + \frac{\partial V}{\partial t_f} \right) \delta t_f + \left(-\lambda(t_f) + \frac{\partial V}{\partial x_f} \right)^T \delta x_f = 0$$

(3.9)

3.3. Exemple [18]

Soit le problème de commande optimale (double intégrateur)

$$\min_{u \in U} J(x, u, t) = \frac{1}{2} \int_0^2 u(t)^2 dt$$

Sous la contrainte : $\dot{x}_1(t) = x_2(t)$

$$\dot{x}_2(t) = u(t)$$

$$x(0) = [1 \quad 2]'$$

$$x(2) = [1 \quad 0]'$$

Problème de commande optimale à instant final et état final fixes.

- Hamiltonien

$$\begin{aligned} H(x_1, x_2, u, \lambda_1, \lambda_2, t) &= \frac{1}{2} u(t)^2 + \lambda_1 * \dot{x}_1(t) + \lambda_2 * \dot{x}_2(t) \\ &= \frac{1}{2} u(t)^2 + \lambda_1 * x_2(t) + \lambda_2 * u(t) \end{aligned}$$

- Equation de commande :

$$\frac{\partial H}{\partial u}(x^*, u^*, \lambda^*) = u^*(t) + \lambda_2^*(t) = 0$$

$$u^*(t) = -\lambda_2^*(t)$$

- Equations d'état :

$$\dot{x}_1 = \frac{\partial H}{\partial \lambda_1} = x_2^*(t)$$

$$\dot{x}_2 = \frac{\partial H}{\partial \lambda_2} = -\lambda_2^*(t)$$

- Equations d'état adjoint :

$$\dot{\lambda}_1 = -\frac{\partial H}{\partial x_1} = 0$$

$$\dot{\lambda}_2 = -\frac{\partial H}{\partial x_2} = -\lambda_1^*(t)$$

- Solutions des équations d'état et d'adjoint :

$$x_1^*(t) = \frac{C_3}{6} t^3 - \frac{C_4}{2} t^2 + C_2 t + C_1$$

$$x_2^*(t) = \frac{C_3}{2} t^2 - C_4 t + C_2$$

$$\lambda_1^*(t) = C_3$$

$$\lambda_2^*(t) = -C_3 t + C_4$$

- Expression explicite de la commande optimale :

$$u^*(t) = C_3 t - C_4$$

- Détermination des constantes d'intégration :

$$C_1 = 1 ; C_2 = 2 ; C_3 = 3 ; C_4 = 4$$

- solution optimale :

$$\text{➤ } x_1^*(t) = 0.5 t^3 - 2t^2 + 2t + 1$$

$$\text{➤ } x_2^*(t) = 1.5 t^2 - 4t + 2$$

- $\lambda_1^*(t) = 3$
- $\lambda_2^*(t) = -3t + 4$
- $u^*(t) = 3t - 4$
- $H(x^*, u^*, \lambda^*) = -2$
- $J(x^*, u^*, \lambda^*) = \frac{1}{2} \int_0^2 u(t)^2 dt = 4$

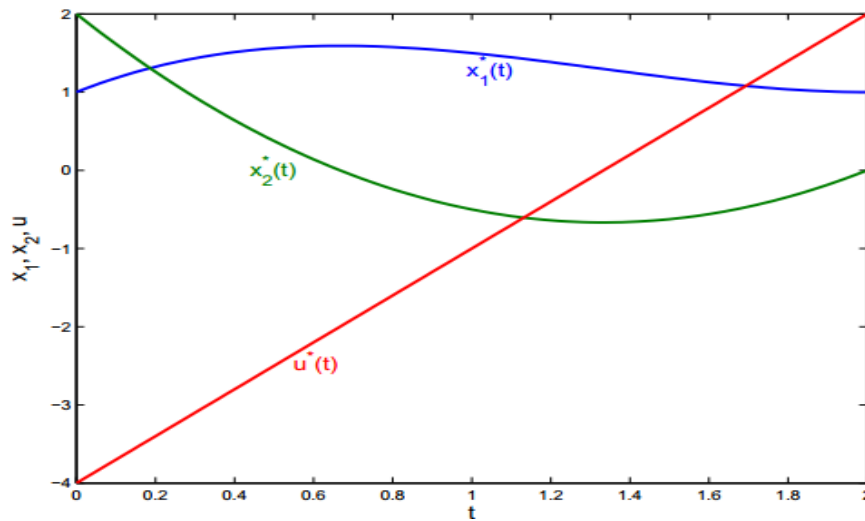


Figure 3: les allures d'états et de commande

La figure 3 représente les équations d'états et de commande.

3.4. Le calcul des variations

Il s'agit d'un problème d'optimisation sous contrainte égalité

$$f(x, u, t) - \dot{x} = 0. \quad (3.10)$$

En s'appuyant sur le calcul des variations, on est amené à introduire un multiplicateur de Lagrange λ , à partir de l'équation (3.4),

$$H(x, u, \lambda, t) = L(x, u, t) + \lambda^T f(x, u, t)$$

Le critère s'écrit alors [12] :

$$\begin{aligned} \tilde{J}(x_0, t_0, u) &= V(t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} (L(x, u, t) + \lambda^T (f - \dot{x})) dt \quad (3.11) \\ &= V(t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} (L(x, u, t) + \lambda^T f - \lambda^T \dot{x}) dt \\ &= V(t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} (H(x, u, \lambda, t) - \lambda^T \dot{x}) dt \end{aligned}$$

$$= V(t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} H(x, u, \lambda, t) + \dot{\lambda}^T x dt - \lambda(t_f) * x_f + \lambda(t_0) * x_0$$

$$\tilde{J}(x_0, t_0, u) = \tilde{V}(t_0, x_0, t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} H(x, u, \lambda, t) + \dot{\lambda}^T x dt$$

$$\text{Où } \tilde{V}(t_0, x_0, t_f, x(t_f)) = V(t_f, x(t_f)) - \lambda(t_f) * x_f + \lambda(t_0) * x_0$$

3.5. Equation d'Euler-Lagrange

L'équation d'Euler-Lagrange, bien connue en mécanique, peut être déterminé à partir du principe du minimum. En notant T, l'énergie cinétique et U l'énergie potentielle d'un système mécanique, le principe de moindre action énoncé par Maupertuis postule que le système évolue en minimisant l'intégrale [12]:

$$\int_{t_0}^{t_f} (T - U) dt \quad (3.12)$$

Notons q les coordonnées généralisées du système. Soit $L(q, \dot{q}) = T(q, \dot{q}) - U(q)$ le lagrangien, avec le critère :

$$J(q_0, t_0, \dot{q}) = \int_{t_0}^{t_f} L(q, \dot{q}) dt \quad (3.13)$$

On considère un système dont on commande la vitesse, l'équation d'état du système s'écrivant alors simplement :

$$\dot{q} = u \quad (3.14)$$

L'hamiltonien s'écrit alors :

$$H(q, \dot{q}) = L(q, \dot{q}) + \lambda^T \dot{q} \quad (3.15)$$

Et le principe du minimum donne les deux équations suivantes :

$$\dot{\lambda} = - \left(\frac{\partial H}{\partial q} \right) = - \left(\frac{\partial L}{\partial q} \right) \quad (3.16)$$

$$\left(\frac{\partial H}{\partial u} \right) = \left(\frac{\partial H}{\partial \dot{q}} \right) = \left(\frac{\partial L}{\partial \dot{q}} \right) + \lambda = 0 \quad (3.17)$$

En dérivant l'équation (3.17) par rapport au temps puis en remplaçant $\dot{\lambda}$ par l'équation (3.16), on obtient l'équation d'Euler-Lagrange

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial L}{\partial \dot{q}} - \frac{\partial L}{\partial q} = 0 \quad (3.18)$$

4. Commande Linéaire Quadratique a horizon fini

La Commande linéaire quadratique, dite Commande LQ ou LQR pour linear quadratic regulator, est une méthode qui permet de calculer la matrice de gains d'une commande par retour d'état. L'initiateur de cette approche est Kalman. Nous traiterons ici la commande linéaire quadratique à horizon fini. Le système est linéaire et la commande est quadratique [16], [12].

Soit le système linéaire décrit par les équations suivantes :

$$\dot{x}(t) = A(t)x(t) + B(t)u(t) \quad (3.19)$$

avec $u \in \mathbb{R}^m$ et $x \in \mathbb{R}^n$, l'instant initial $X(t_0)$ est donné.

Et soit le critère quadratique suivant :

$$J(x_0, t_0, u) = \frac{1}{2} x_f^T S(t_f) x_f + \int_{t_0}^{t_f} \frac{1}{2} (x^T Q(t)x + u^T R(t) u) \quad (3.20)$$

Où S et Q sont des matrices semi-définies positives et R matrice définie positive.

Résoudre le problème LQ, revient à déterminer $u^*(t)$ qui minimise $J(x_0, t_0, u)$ sur $[t_0 \ t_f]$.

L'hamiltonien de ce problème est donné par :

$$H = \frac{1}{2} (x^T Q(t) x + u^T R(t) u) + \lambda^T (Ax + Bu) \quad (3.21)$$

L'hamiltonien, vérifie les conditions suivantes:

- Equation de l'état adjoint :

$$\dot{\lambda} = - \left(\frac{\partial H}{\partial x} \right) = -Q x - A^T \lambda \quad (3.22)$$

- Equation d'états du système :

$$\dot{x} = \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda} \right) = A x + B u \quad (3.23)$$

- Equation de la commande : en absence de contrainte sur la commande

$$\frac{\partial H}{\partial u} = R u + B^T \lambda = 0 \quad (3.24)$$

On déduit l'expression de $u(t)$:

$$u(t) = -R^{-1} B^T \lambda \quad (3.25)$$

Alors l'équation dynamique du système s'écrit :

$$\dot{x}(t) = A(t)x(t) - B(t)R^{-1} B^T \lambda \quad (3.26)$$

- Condition de transversalité :

$$\lambda(t_f) = \frac{\partial V}{\partial x_f} = S x_f \quad (3.27)$$

Avec $V = \frac{1}{2} x_f^T S(t_f) x_f$

Les équations d'état et les équations adjointes donnent alors le système suivant appelé système hamiltonien :

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{\lambda} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A & -BR^{-1}B^T \\ -Q & -A^T \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ \lambda \end{bmatrix} \quad (3.28)$$

Nous essayons de trouver une solution en définissant $\lambda(t) = P(t)x$. (3.29)

A partir de l'équation (3.28) et (3.29), nous obtenons :

Avec $\dot{\lambda} = \dot{P}x + P\dot{x}$

$$(\dot{P} + PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q)x = 0 \quad (3.30)$$

Il est intéressant de noter que la commande optimale obtenue s'écrit comme un retour d'état $u = -K(t)x$ avec : $K(t) = -R^{-1} B^T P$ (3.31)

5. Conclusion

L'intérêt de la commande optimale découle de la nature même de sa définition : optimiser un critère de notre choix, tout en satisfaisant des conditions de fonctionnement données et des contraintes imposées. Les principaux critères utilisés sont le temps minimum, les critères quadratiques et les critères de type consommation.

Les utilisations principales du critère temps minimum sont les problèmes de sécurité et la minimisation des coûts liés à la durée, les applications principales se rencontrent dans les domaines de la production continue, de l'espace, de la défense et de la médecine.

La mise en œuvre de critères quadratiques intervient dans les problèmes de minimisation de l'énergie mise en œuvre, de stabilisation et de suivi de trajectoire ; elle concerne essentiellement les problèmes de régulation et d'asservissement en général, ainsi que les processus mettant en œuvre des énergies importantes. L'intérêt apparaît à la fois au niveau de la qualité, de la sécurité et des coûts de mise en œuvre.

Chapitre 4 :

Commande de la réponse immunitaire innée

1. Introduction

Dans ce Chapitre, après avoir présenté la dynamique de système modélisée par un système d'équations différentielles qui tient compte de la réponse immunitaire et de l'action des médicaments. Différentes commandes seront appliquées à notre système biologique, le système immunitaire inné, à savoir la commande linéarisante, la commande linéaire quadratique à horizon fini et enfin le contrôle optimal avec retard.

2. Le modèle dynamique de la maladie

Le modèle utilisé pour concevoir un système automatique et efficace pour l'administration des médicaments. Ce modèle décrit les effets de divers médicaments sur le système dynamique. Les médicaments tuant l'agent pathogène envahisseur, activant des cellules plasmatiques, des anticorps et guérissant l'organe affecté. Du point de vue théorie du système, les entrées de médicaments peuvent être interprétées comme des entrées de commandes, qui peuvent être conçus en fonction des concepts théoriques de contrôle. Les interactions entre un agent pathogène envahisseur et le système immunitaire inné se caractérisent par quatre équations non-linéaires, les équations différentielles ordinaires décrivent les taux de changement d'agents pathogènes, des cellules plasmatiques, les concentrations d'anticorps et un indicateur de la santé organique.

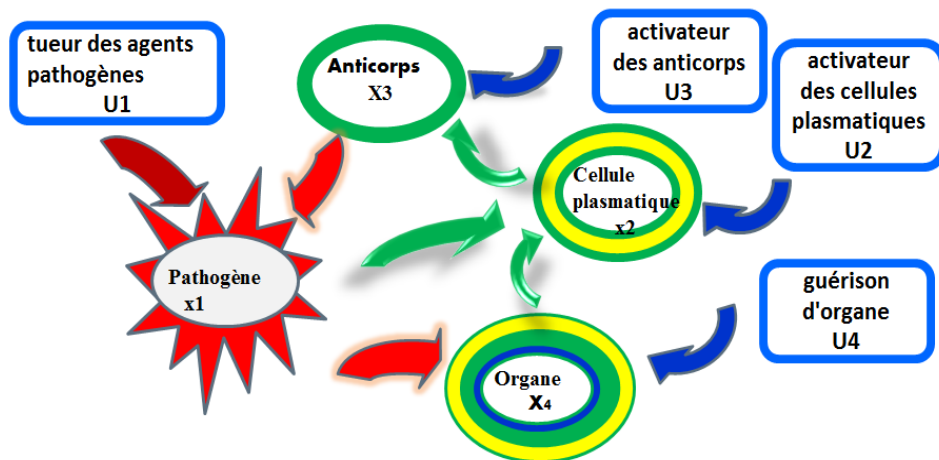


Figure 4: Réponse immunitaire innée améliorée à une attaque des agents pathogènes

Considérons un modèle simple pour une attaque pathogène sur l'organisme de la réponse immunologique de l'organisme, [17], [18], [20], [21], [22].

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = (a_{11} - a_{12}x_3)x_1 + b_1u_1 \\ \dot{x}_2 = a_{21}(x_4) a_{22} x_1(t - \tau)x_3(t - \tau) - a_{23}(x_2 - x_2^*) + b_2u_2 \\ \dot{x}_3 = a_{31} x_2 - (a_{32} + a_{33} x_1)x_3 + b_3u_3 \\ \dot{x}_4 = a_{41} x_1 - a_{42} x_4 + b_4u_4 \end{cases} \quad (4.1)$$

Les états du système sont:

x_1 = concentration d'un agent pathogène.

x_2 = concentration de cellules de plasma qui sont porteurs et producteurs d'anticorps.

x_3 = concentration d'anticorps qui tuent l'agent pathogène.

x_4 = caractéristique relative d'un organe endommagé [0 = bonne santé, 1 = mort]

Les commandes sont : (commande = médicament)

u_1 = tueur des agents pathogènes

u_2 = activateur des cellules plasmatiques

u_3 = activateur des anticorps

u_4 = guérisseur d'organe

Les a_{ij} et b_i sont des constantes.

x_2^* : La concentration à l'état stable de cellules immunitaires

$a_{21}(x_4)$: est une fonction non linéaire qui décrit la déficience immunitaire. Posons ;

$$A(x_4) = a_{21}(x_4) = \begin{cases} \cos(\pi * x_4) & 0 \leq x_4 \leq 1/2 \\ 0 & x_4 \geq 1/2 \end{cases} \quad (4.2)$$

Le modèle de la maladie dynamique peut être exprimé sous la forme de l'équation (3.1) :

$$\dot{x}(t) = f[x(t), u(t)]$$

L'équation dynamique est résolu sur l'intervalle de temps (t_0, t_f) soumis à la condition initiale, $x(t_0) = x_0$.

Du fait que les concentrations ne peuvent pas être inférieures à zéro, l'état et le contrôle sont soumis à l'inégalité des contraintes, $x(t) > 0$; $u(t) > 0$.

$x_4 < 1$; puisque si l'organe est mort on a $x_4 = 1$.

Le modèle dynamique nous permet de déterminer l'évolution de la santé d'organes, agent pathogène, le plasma et les concentrations d'anticorps au fil du temps, compte tenu de l'état initial du système et un protocole thérapeutique spécifié. On un couplage linéaire et non-linéaire des éléments d'état, et une commande linéaire affine.

L'équation la plus complexe décrit l'évolution des cellules plasmatiques comme une fonction non linéaire de la santé des organes et des concentrations des anticorps et d'antigène, avec un retard temporel pur τ , et une concentration en régime permanent des cellules plasmatiques (x_2^*). L'agent pathogène a une tendance naturelle à croître de façon exponentielle (donc, $a_{11} > 0$). A l'inverse, l'évolution des anticorps est régie non seulement par l'équilibre entre la naissance et la mort naturelle des cellules exprimées par ($a_{32} > 0$), mais par la présence du pathogène, x_1 ; et par l'effet générative des cellules plasmatiques, x_2 . L'organe est considéré comme parfaitement sain quand x_4 est nul et mort quand $x_4 = 1$.

Dans le modèle, le paramètre a_{11} indique la croissance exponentielle des agents pathogènes. Le terme $(a_{12}x_3x_1)$ désigne le nombre d'antigènes neutralisé par l'anticorps x_3 , où a_{12} est le coefficient lié à la probabilité de neutralisation des microbes par les anticorps lors d'une rencontre. Le terme $(a_{41}x_1)$ représente le degré de dommages subis à l'organe par les agents pathogènes, tandis que le terme $(a_{42}x_4)$ représente la capacité de récupération de l'organe. Pour plus d'informations sur les significations physiques des différents termes du modèle, voir la table I.

Table I: les valeurs des paramètres du modèle dynamique et leurs descriptions

| Paramètres | Valeurs | Description |
|------------|---------|---|
| a_{11} | 1 | le coefficient du taux de reproduction des Pathogènes |
| a_{12} | 1 | Le coefficient de la suppression par des agents pathogènes |
| a_{22} | 3 | coefficient de réactivité immunitaire |
| a_{23} | 1 | Le coefficient moyen de taux de production de cellules immunitaires |
| a_{31} | 1 | Le coefficient de taux de production des Anticorps |
| a_{32} | 1.5 | Le coefficient de mortalité d'anticorps |
| a_{33} | 0.5 | Le taux d'anticorps qui suppriment les agents pathogènes |
| a_{41} | 0.5 | Le coefficient de dommages subis à l'organe par les agents pathogènes |
| a_{42} | 1 | le taux de récupération d'organes |
| x_2^* | 2 | La concentration à l'état stable de cellules immunitaires |
| b_1 | -1 | |
| b_2 | 1 | |
| b_3 | 1 | |
| b_4 | -1 | |

Nous considérons quatre cas :

- Cas 1 : le cas sub-clinique qui ne soit pas susceptible d'exiger un examen médical.
- Cas 2 : le cas clinique comme une condition plus sévère justifiant une consultation médicale,
- Cas 3 : chronique,
- Cas 4 : mortel.

Les concentrations initiales de la cellule de plasma et les populations d'anticorps sont fixées, et l'organe est d'abord en bonne santé. La différence principale dans les quatre cas est la concentration initiale de l'agent pathogène $x_1(0)$. Avant l'attaque de l'agent pathogène, la valeur de la concentration d'anticorps à l'état stable qui correspond à $x_2^*=2$ est :

$$x_3(0) = \frac{a_{31}}{a_{32}} x_2^*$$

Les concentrations dans tous les cas de x_2, x_3, x_4 restent fixes alors que la concentration de x_1 varie.

Les conditions initiales dans les quatre cas :

Cas 1 : $x_1(0) = 1.5$ (4.3)

Cas 2 : $x_1(0) = 2$

Cas 3 : $x_1(0) = 2.57$

Cas 4 : $x_1(0) = 3$

$x_1(0) =$ voir les équations (4.3).

$x_2(0) = 2$ (4.4)

$x_3(0) = 4/3$

$x_4(0) = 0$

3. Réponse du modèle sans commande

Dans le premier cas on simule les équations différentielles (4.1) mais sans aucune commande et le retard $\tau = 0$, sous matlab/simulink (figure 5) avec les équations différentielles suivantes:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = (1 - x_3)x_1 \\ \dot{x}_2 = 3 * A(x_4) x_1 * x_3 - (x_2 - 2) \\ \dot{x}_3 = x_2 - (1.5 + 0.5 x_1)x_3 \\ \dot{x}_4 = 0.5 * x_1 - x_4 \end{cases} \quad (4.5)$$

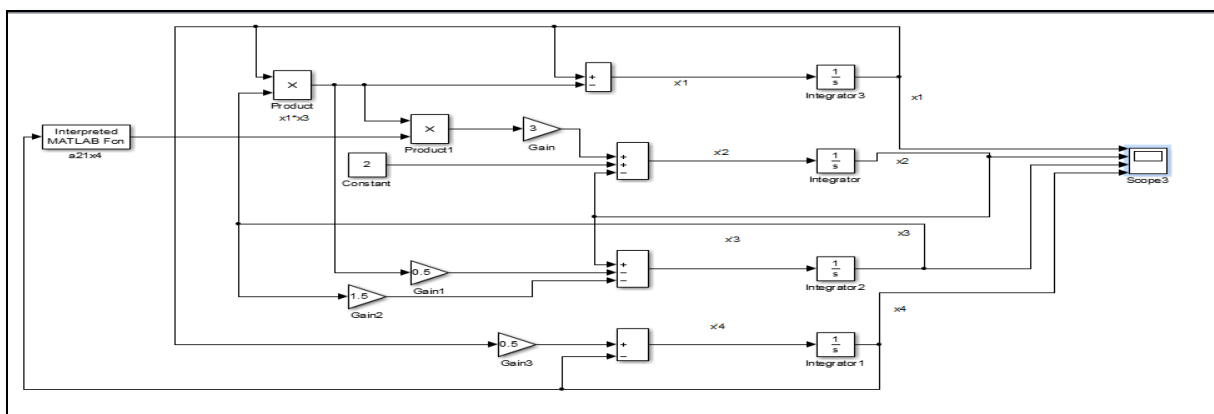
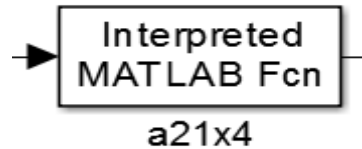


Figure 5: Implémentation du modèle sous Simulink

Où le bloc :



Correspond à la fonction non lineaire $a_{21} x(4) = A(x_4)$

3.1 Cas (1) : cas sub-clinique

La concentration initiale de l'agent pathogène $x_1(0)=1.5$ on trouve les résultats suivants :

- *l'agent pathogène*

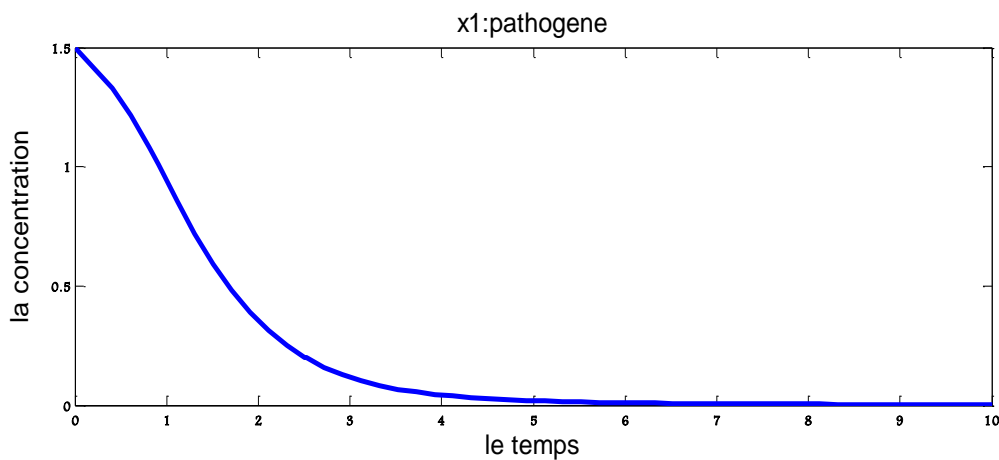


Figure 6: Concentration du pathogène x_1 dans le cas(1)

On remarque que la concentration de l'agent pathogène (x_1) décroît asymptotiquement vers zéro à partir de la valeur maximale qui est égale à la valeur de la condition initiale à $t=0$ ($x_1(0)=1.5$). Le système immunitaire inné est donc capable de tuer l'agent pathogène quel que soit leur type (virus, bactérie,...).

- *Les cellules immunitaires*

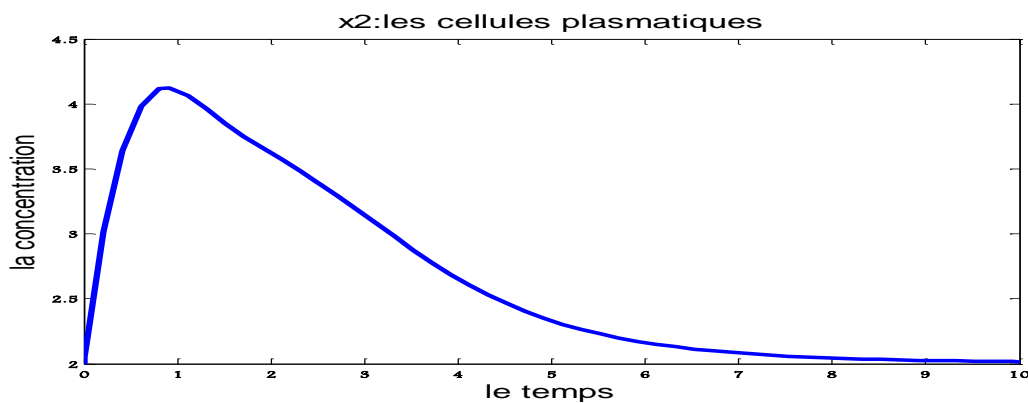


Figure 7: la concentration des cellules plasmatiques x_2

La figure 7 montre comment les cellules plasmatiques se défend contre les agents pathogènes : la courbe commence à croître à partir de $x_2(0)=2$ qui correspond à la concentration à l'état stable des cellules plasmatiques, cette croissance a pour rôle de produire des anticorps dédiés à tuer les agents pathogènes. Ensuite, la courbe va décroître vers un état stable après qu'il ait produit le maximum des anticorps suffisant pour tuer l'agent pathogène.

- *L'anticorps*

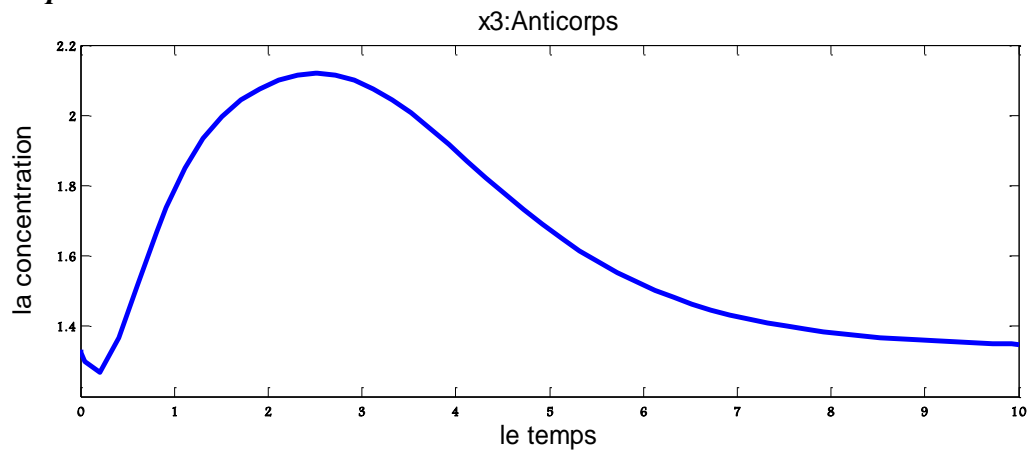


Figure 8 : la concentration d'anticorps x_3

L'allure de la figure 8 qui représente la concentration d'anticorps est comme la figure précédente puisque les anticorps sont produits par les cellules plasmatiques. La courbe commence à croître à partir de la valeur initiale qui est égale à $x_3(0) = (a_{31}/a_{32}) x_2$ et cette croissance est due principalement au coefficient de taux de production des anticorps a_{31} , par la suite la courbe décroît vers l'état initial après que les anticorps suffisants pour tuer les pathogènes sont produits.

- *L'organe*

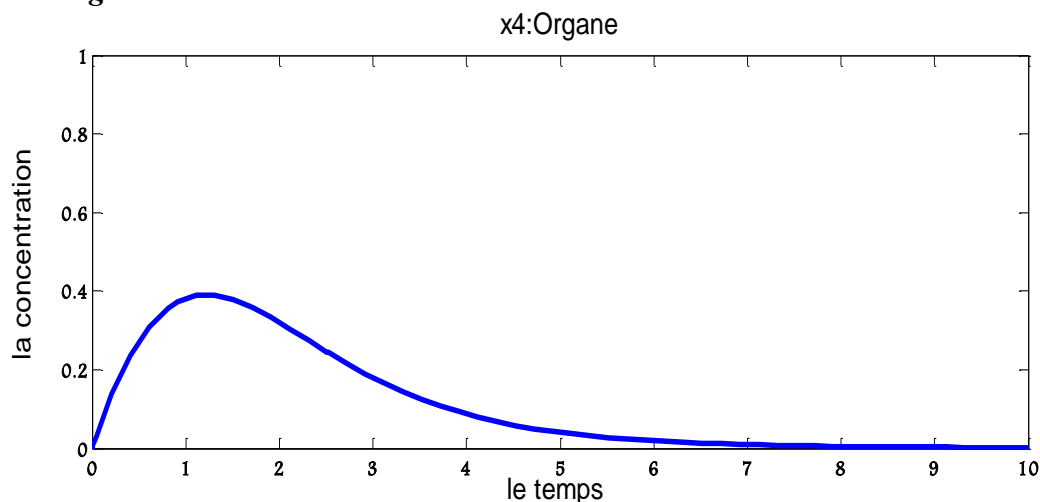


Figure 9: l'organe x_4

Cette figure illustre le comportement d'un organe lorsqu'il est affecté par un pathogène, à $t=0$ l'organe est en bonne santé égale $x_4=0$, après on remarque qu'il y a une augmentation légère due au coefficient de dommages subis à l'organe par les agents pathogènes, après quelque unité de temps l'organe revient à son état stable avec le taux de récupération d'organes a_4 .

D'après ces résultats on peut conclure que le modèle du système immunitaire inné (équation. 4.5) est efficace contre les agents pathogènes dans le cas subclinique pour une concentration initiale $x_1(0) = 1.5$

3.2 Cas (2) : cas clinique

La concentration initiale de l'agent pathogène $x_1(0) = 2$, on observe les résultats suivants:

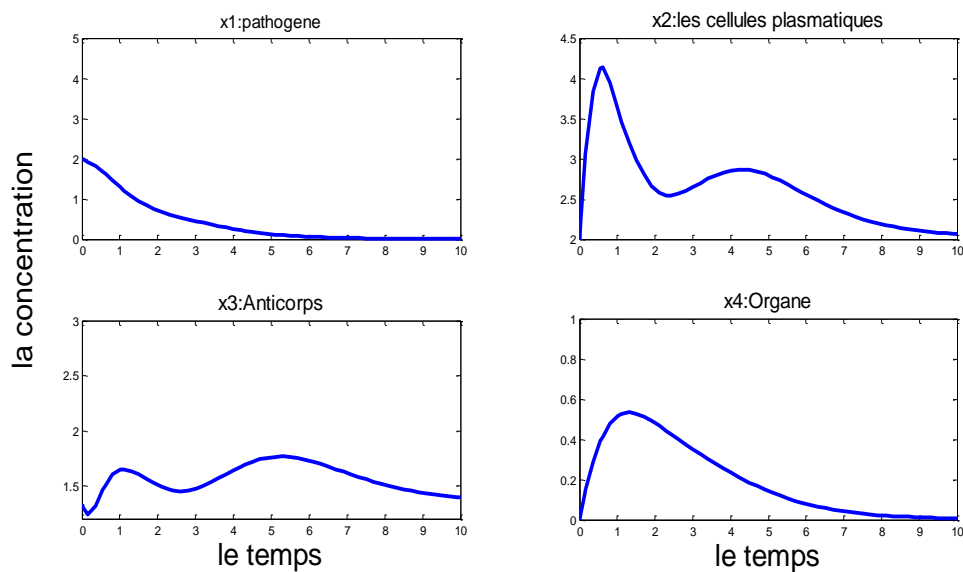


Figure 10: Réponses immunitaires à des agents pathogènes dans le cas clinique

La figure 10 illustre la réponse immunitaire innée contre un agent pathogène dans le cas clinique. La concentration de l'agent pathogène (x_1) décroît asymptotiquement vers zéro, grâce aux cellules immunitaires qui produisent des anticorps. On constate que l'organe passe par une période transitoire mauvaise mais après quelques unités de temps il récupère et devient sain. On peut dire que l'organe est en bonne santé.

3.3 Cas (3) : cas chronique $x_1(0) = 2.57$

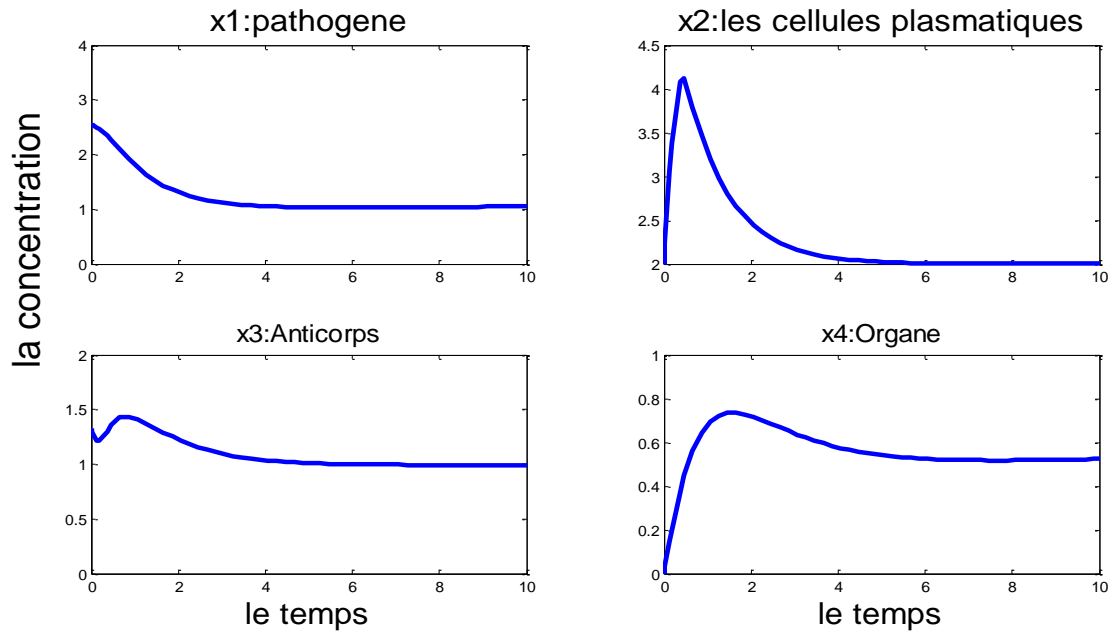


Figure 11: la réponse immunitaire innée dans le cas chronique

Dans ce cas le système immunitaire n'est pas efficace, il ne répond pas à nos besoins. En effet, la courbe de pathogène x_1 ne s'annule pas c'est-à-dire il y a présence d'un agent pathogène. De même la courbe d'organe ne s'annule pas aussi, ce qui montre que l'organe est dans un mauvais état.

3.4 Cas (4) : cas mortel

$$x_1(0) = 3$$

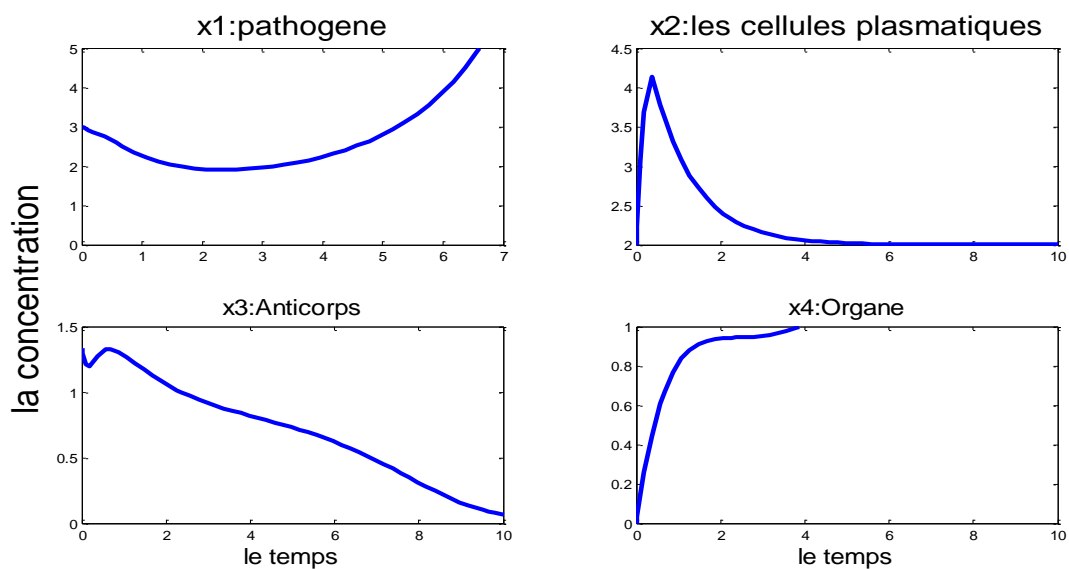


Figure 12: Réponse immunitaire innée dans le cas mortel

Les résultats de simulation (Figure 12) montrent que le système immunitaire inné est incapable de se défendre contre l'agent pathogène dans le cas où la concentration initiale $x_1(0) = 3$. Effectivement, la concentration de pathogène subit une légère décroissance due au fonctionnement des cellules immunitaires mais malheureusement après quelque instants ces cellules ne parviennent pas à tuer l'agent pathogène. La concentration de pathogène augmente d'une façon spectaculaire alors que la concentration des cellules immunitaires revient à son état stable et ne pouvait plus produire des anticorps. L'organe est mort puisque sa courbe a atteint la valeur 1.

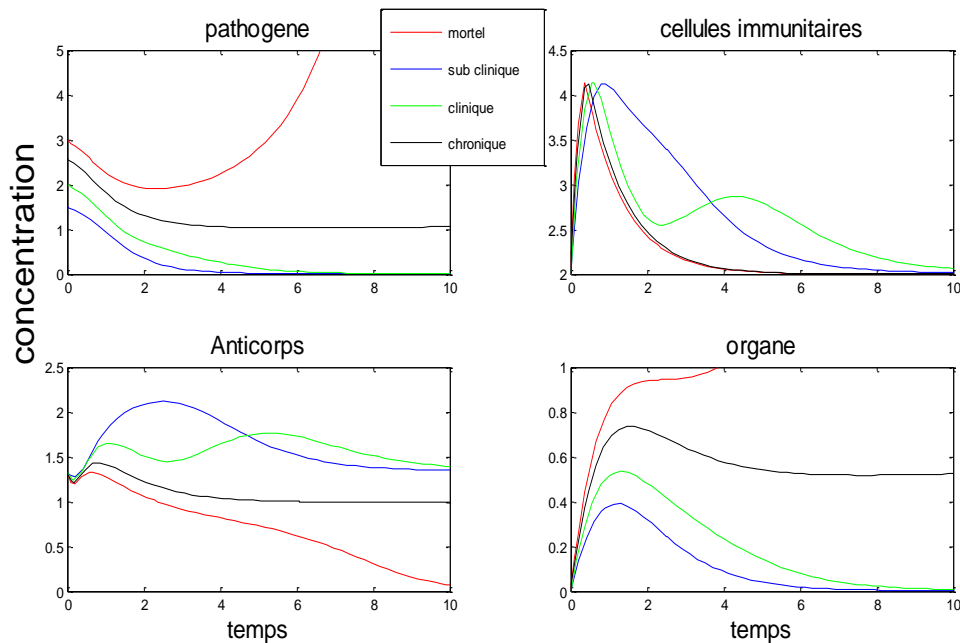


Figure 13 : Réponse immunitaire naturelle innée de tous les cas

La figure (13) regroupe les résultats de simulation pour les différents cas.

La réponse du système immunitaire naturelle sur une période de 10 unités de temps, sans commande ($u = 0$) et en absence de médicaments; montre qu'il y a une montée rapide des cellules plasmatiques et une dégradation de la santé des organes.

Les quatre cas sont classés selon la concentration de l'agent pathogène, qui soit tend vers 0 (cas 1 et 2), soit se rapproche d'une valeur stable (cas 3), ou diverge (cas 4).

Ces simulations en boucle ouverte montrent donc que la maladie évolue vers une récupération complète du patient pour les cas sub-clinique et clinique, la concentration de l'agent pathogène ne cesse de baisser tandis que la santé des organes améliore.

En outre, dans le cas chronique, la concentration de l'agent pathogène évolue vers une constante mais différente de zéro en ce temps, caractérisant une santé dégradée du patient.

Alors que dans le cas mortel la concentration de l'agent pathogène diverge tuant l'organe affecté.

Nous pouvons conclure, que pour les cas subclinique et clinique on n'a pas besoin de traitement, le système immunitaire est suffisant pour une guérison totale de patient. Tandis que pour les cas chronique et mortel il y a besoin d'un traitement médical.

4. Linéarisation par retour d'état de la réponse immunitaire innée

Une méthode relativement simple et populaire de conception de contrôle non linéaire est la technique de linéarisation, où inversion dynamique, qui est essentiellement basée sur la philosophie de la linéarisation par rétroaction. Dans cette approche, une transformation de coordonnées appropriée est effectuée de telle sorte que la dynamique de système apparaît sous une forme linéaire (dans les coordonnées transformées). Les outils de conception de la commande linéaire sont ensuite utilisés pour synthétiser le contrôleur.

Nous allons utiliser cette technique pour concevoir un contrôleur (à savoir l'historique des médicaments). Comme dans [19], cette approche est suffisamment générique pour traiter les maladies infectieuses générales. Cela montre que la technique présentée est suffisamment capable de traiter une classe plus large de problèmes.

4.1 Généralités sur la commande linéarisante

Considérons un système non linéaire affine en contrôle représenté par :

$$\dot{x} = f(x) + G(x)u \quad (4.6)$$

$$Y = h(x) \quad (4.7)$$

Où $X \in \mathcal{R}^n$, $U \in \mathcal{R}^m$, $Y \in \mathcal{R}^p$ sont les vecteurs d'état, de commande et de sortie du système dynamique, respectivement.

Supposons que $m = p$, c'est à-dire, le nombre de sorties de système sont les mêmes que le nombre d'entrées de commande.

L'objectif est de concevoir une commande U de sorte que la sortie Y évolue vers un signal de référence Y^* en régime permanent.

En dérivons l'équation (4.7), on obtient

$$\dot{Y} = f_y(x) + G_y(x)U \quad (4.8)$$

Avec $f_y(x) = \left(\frac{\partial h}{\partial x}\right) f(x)$ et $G_y(x) = \left(\frac{\partial h}{\partial x}\right) G(x)$

Soit le signal d'erreur suivant : $E = (Y - Y^*)$

Le contrôleur est synthétisé de telle sorte que la dynamique linéaire d'erreur suivante soit satisfaite est stable.

$$\dot{E} + K E = 0 \quad (4.9)$$

Où, K est une matrice de gain définie positive choisi comme une matrice diagonale avec des éléments positifs dans la diagonale. Pour une meilleure interprétation physique, on peut

choisir $K = \text{diag} (1/\tau_1 \dots 1/\tau_m)$, où τ_i ($i = 1 \dots m$) représente les constantes du temps de l'erreur de la chaîne.

En utilisant la définition de E (4.9) et l'expression de \dot{Y} (4.8) on obtient :

$$\dot{Y} - \dot{Y}^* + K(Y - Y^*) = 0 \quad (4.10)$$

$$f_y(x) + G_y(x)U - \dot{Y}^* + K(Y - Y^*) = 0 \quad (4.11)$$

On peut déduire donc la variable de commande :

$$U = -[G_y(x)]^{-1} \{f_y(x) + K(Y - Y^*) - \dot{Y}^*\} \quad (4.12)$$

4.2 Application au système immunitaire

Considérons $Y = [x_1 \ x_4]^T$ comme réponse de notre modèle, la dynamique de sortie peut être présentée comme suit :

$$\dot{Y} = \begin{bmatrix} (a_{11} - a_{12} x_3)x_1 \\ a_{41}x_1 - a_{42} x_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} b_1 & 0 \\ 0 & b_4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} \quad (4.13)$$

Nous avons $m = p = 2$, deux variables de commande et deux variables de sortie.

$f_y(x)$ et $G_y(x)$ sont exprimés comme suit :

$$f_y(x) = [(a_{11} - a_{12} x_3)x_1 \ (a_{41}x_1 - a_{12} x_3)]^T \quad \text{et} \quad G_y(x) = \text{diag} (b_1 \ b_4).$$

$G_y(x)$ est une matrice diagonale avec des constantes non nulles, son inverse est défini $\forall t$.

L'objectif est de contraindre la réponse $Y = [x_1 \ x_4]^T$ à évoluer vers 0, ($Y^* = 0$), à savoir la concentration de l'agent pathogène (x_1) doit décroître vers zéro, et l'organe doit se rétablir ($x_4 = 0$).

Avec la matrice $K = \text{diag} (1/\tau_1 \ 1/\tau_2)$, nous obtenons la variable de commande suivante:

$$\begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} b_1 & 0 \\ 0 & b_4 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} (a_{11} - a_{12} x_3)x_1 \\ a_{41}x_1 - a_{42} x_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1/\tau_1 & 0 \\ 0 & 1/\tau_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_4 \end{bmatrix} \quad (4.14)$$

Comme le traitement externe est nécessaire pour les cas chroniques et mortels alors que le système immunitaire du corps est suffisamment capable de guérir la maladie pour les cas sub-cliniques et cliniques. Nous avons opté pour le cas mortel pour montrer les performances de la commande linéarisante.

Les conditions initiales choisies sont donc $[x_1(0) = 3, x_2(0) = 2, x_3(0) = 4/3, x_4(0) = 0]$.

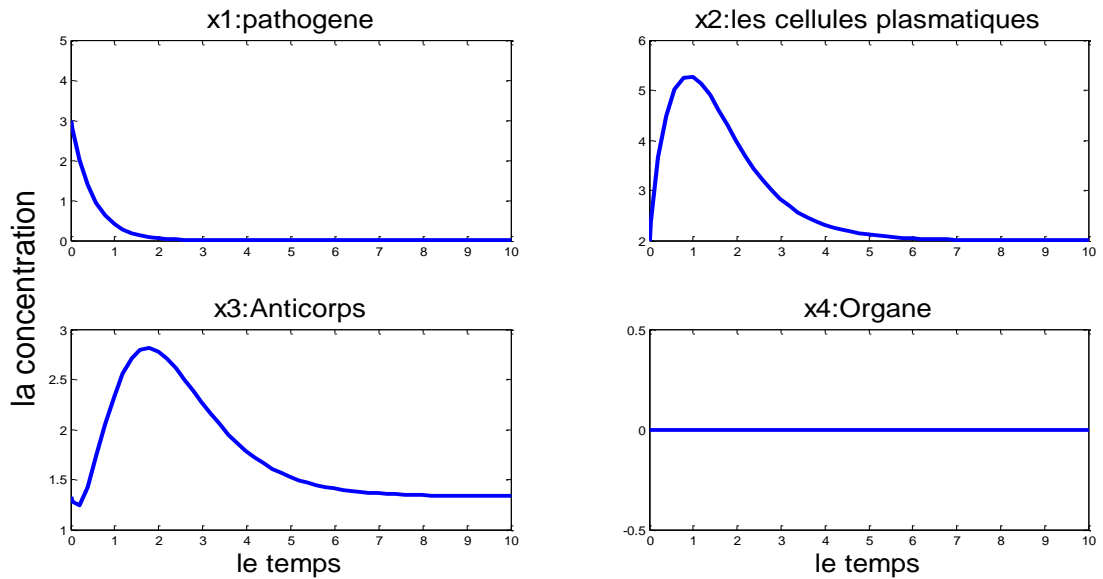


Figure 14: Caractéristiques de l'état du patient sous traitement

D'après les résultats de la Figure.14 on peut déduire que l'objectif de la commande est atteint. En effet, la concentration de l'agent pathogène (x_1) décroît asymptotiquement vers zéro. En outre, l'organe reste en bonne santé (la valeur représentant la santé des organes (x_4) est proche de zéro) pendant toute la durée du traitement. Les concentrations des cellules plasmatiques (x_2) et les anticorps (x_3) sont clairement délimitées, ils convergent vers leurs valeurs d'état stable.

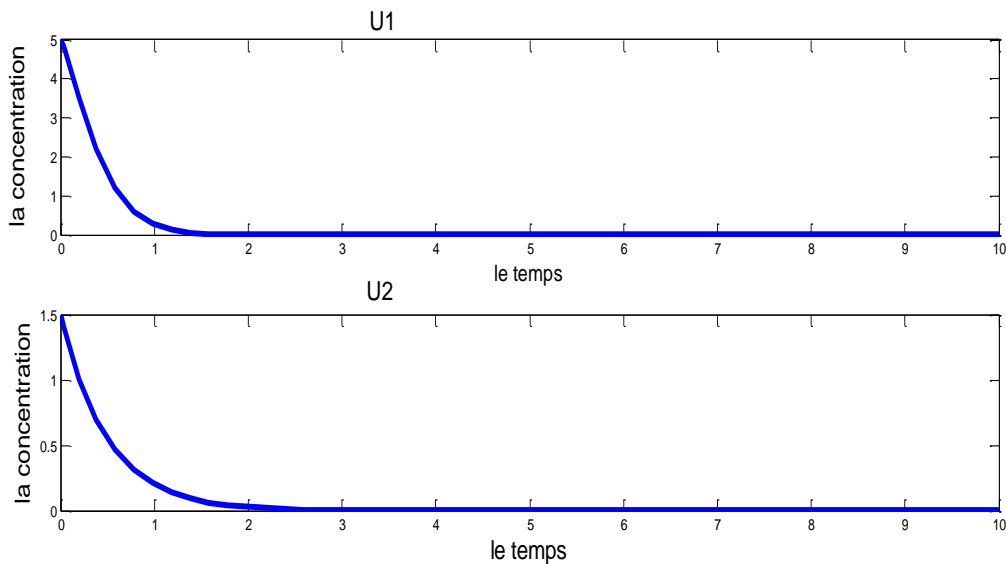


Figure 15: la dose de médicament nécessaire pour le patient.

Les doses de médicaments nécessaires sont indiquées sur la figure. 15. On remarque qu'elles diminuent et atteignent zéro, Les médicaments ne sont nécessaires que pendant deux unités de temps, après ils ne sont plus utiles. Le plus important, dans notre cas, c'est que l'organe reste

toujours en bonne santé, il y a un taux de production de cellules plasmatiques plus élevée et sa concentration reste plus élevée. Ceci conduit à une grande concentration d'anticorps qui luttent contre les pathogènes envahissants, d'où une guérison rapide.

4.3 Etude de la robustesse commande linéarisante

Pour vérifier la robustesse de la commande linéarisante, considérons les paramètres du modèle avec des incertitudes. Les valeurs des paramètres du modèle sont donc perturbées de $\pm 20\%$ de leurs valeurs nominales. En plus de l'incertitude des paramètres, les conditions initiales sont aussi perturbées aléatoirement: $x_1(0) \in [3, 3,6]$ et $x_4(0) \in [0, 0,2]$.

La commande est conçue avec les valeurs des paramètres nominaux

L'étude de la robustesse est motivée par la possibilité que l'organe infecté peut être en plus agressé par un agent pathogène grave.

Les figures 16 et 17 illustrent les résultats de simulation pour trois cas aléatoires.

On observe que l'approche proposée pour le régime automatique de distribution de médicaments (avec les valeurs des paramètres nominaux dans la formule du contrôleur) a réussi à guérir le patient. Il est donc clair que la technique de synthèse de contrôle par linéarisation (plan de l'administration du médicament) est suffisamment robuste aux incertitudes paramétriques, et par conséquent, il peut être utilisé comme un outil viable dans la pratique pour le traitement des patients de modèles réalistes.

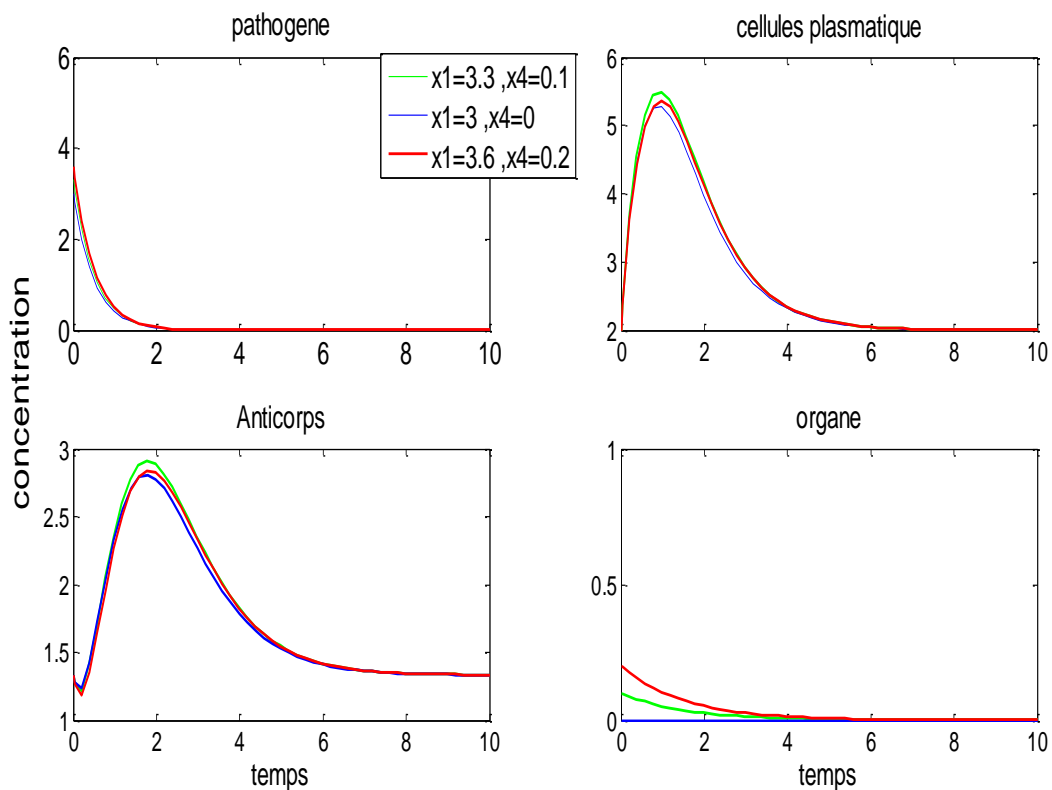


Figure 16: Trajectoires de l'état de patients ayant des valeurs de paramètres perturbées.

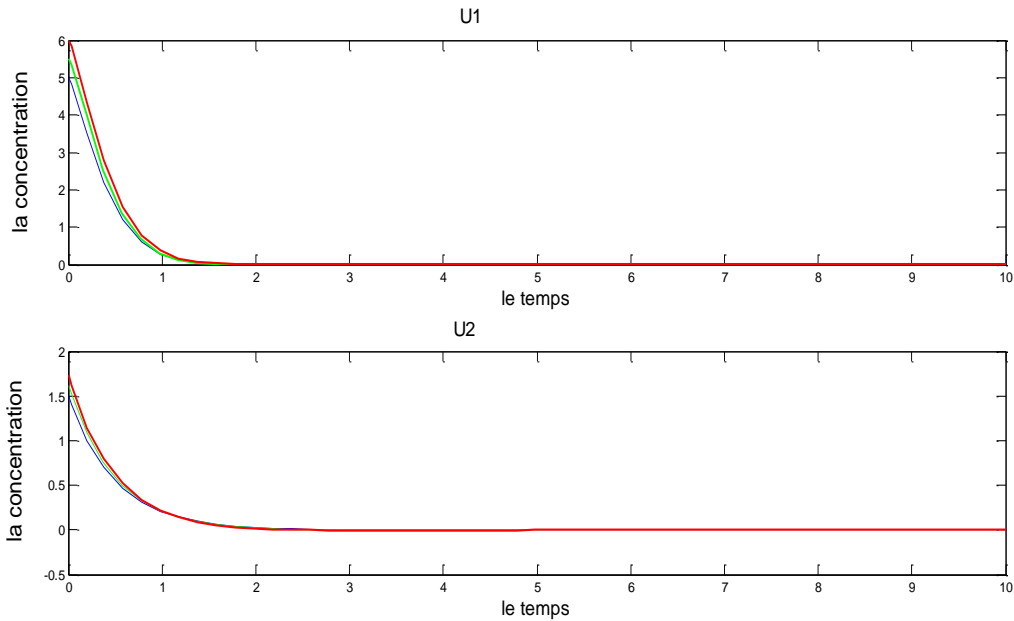


Figure 17: Dosage des médicaments nécessaires pour les patients ayant des valeurs de paramètres perturbées

5. Commande optimale de la réponse immunitaire innée

Le protocole thérapeutique optimal est obtenue en minimisant une fonction de coût de traitement définie positive, J , qui pénalise les grandes valeurs de la concentration d'agents pathogènes, de la santé des organes, et l'utilisation excessive d'agents thérapeutiques sur l'intervalle de temps fixe (t_0, t_f) :

D'après le critère quadratique, équation (3.20) :

$$J(x_0, t_0, u) = \frac{1}{2} x_f^T P(t_f) x_f + \int_{t_0}^{t_f} \frac{1}{2} (x^T Q(t)x + u^T R(t) u) dt$$

On a:

$$J = \frac{1}{2} (p_{11} x_{1f}^2 + p_{44} x_{4f}^2) + \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} (q_{11} x_1^2 + q_{44} x_4^2 + r_{11} u_1^2 + r_{22} u_2^2 + r_{33} u_3^2 + r_{44} u_4^2) dt \quad (4.15)$$

Où les matrices de pondération Q et R sont supposés diagonale comme suit:

$$Q = \begin{bmatrix} q_{11} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & q_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q_{33} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & q_{44} \end{bmatrix} \quad R = \begin{bmatrix} r_{11} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & r_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r_{33} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & r_{44} \end{bmatrix}$$

La fonction de coût scalaire prend la forme générale de l'équation (3.2):

$$J(x_0, t_0, u) = V(t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} L(x(t), u(t), t) dt$$

Qui comprend le coût terminal $V(t_f, x_f)$, associée aux valeurs d'agents pathogènes et de la santé des organes à la fin de la période de traitement, ainsi qu'un coût intégral des variations d'état et de contrôle au cours de la période $L(x, u, t)$.

Le choix de la structure de la fonction de coût est essentiel à l'élaboration de stratégies possibles pour la thérapie. L'élément le plus important est que les variables centrales comme la concentration d'agents pathogènes et de la santé des organes soient observables dans le coût, car ces variables ne peuvent pas être autorisées à atteindre des valeurs inacceptables. Il est également important de mettre en place un cadre pour la dose thérapeutique contre les déviations des variables système de niveaux souhaitables. Les variables de la fonction des coûts sont élevées au carré pour amplifier les effets des variations importantes et pour mettre l'accent sur les contributions des petites variations. Chaque élément carré est multiplié par un coefficient (p_{ii} , q_{ii} , ou r_{ii}) qui établit l'importance relative du facteur dans le coût du traitement. Ces coefficients reflètent le coût financier associé à chaque variation, ou ils pourraient représenter le coût physiologique, tels que les effets secondaires, la toxicité, ou de l'inconfort.

A partir de l'équation Hamiltonien (4.4), On définit l' Hamiltonien du système comme suit :

$$\begin{aligned} H(x, u, \lambda, t) &= L(x, u, t) + \lambda^T f(x, u, t) = L + \sum \lambda_i \dot{x}_i & (4.16) \\ &= \frac{1}{2} (q_{11} x_1^2 + q_{44} x_4^2 + r_{11} u_1^2 + r_{22} u_2^2 + r_{33} u_3^2 + r_{44} u_4^2) \\ &+ \lambda_1 [(a_{11} - a_{12} x_3) x_1 + b_1 u_1] \\ &+ \lambda_2 [a_{21} (x_4) a_{22} x_1 x_3 - a_{23} (x_2 - x_2^*) + b_2 u_2] \\ &+ \lambda_3 [a_{31} x_2 - (a_{32} + a_{33} x_1) x_3 + b_3 u_3] \\ &+ \lambda_4 [a_{41} x_1 - a_{42} x_4 + b_4 u_4] \end{aligned}$$

Les conditions nécessaires à l'optimisation de la fonction de coût sont exprimées par les quatre équations d'Euler Lagrange (4 .6) (4 .7) (4 .8) (4 .9):

$$H_\lambda(t, x^*, u^*, \lambda^*) = \dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \lambda} = f(x, u, t)$$

$$H_x(t, x^*, u^*, \lambda^*) = \dot{\lambda} = - \left(\frac{\partial H}{\partial x} \right)$$

$$H_u(t, x^*, u^*, \lambda^*) = \frac{\partial H}{\partial u} = 0$$

$$\lambda(t_f) = \frac{\partial V}{\partial x_f}$$

- Equations d'état adjoint :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{\lambda}_1 = -[q_{11} x_1 + \lambda_1(a_{11} - a_{12} x_3) + \lambda_2 a_{21} (x_4) a_{22} x_3 - a_{33} \lambda_3 x_3 + \lambda_4 a_{41}] \\ \dot{\lambda}_2 = \lambda_2 a_{23} - \lambda_3 a_{31} \\ \dot{\lambda}_3 = \lambda_1 a_{12} x_1 - \lambda_2 a_{21} (x_4) a_{22} x_1 + \lambda_3 (a_{32} + a_{33} x_1) \\ \dot{\lambda}_4 = - \left[q_{44} x_4 + \lambda_2 \frac{\partial a_{21}}{\partial x_4} a_{22} x_1 x_3 - a_{42} \lambda_4 \right] \end{array} \right. \quad (4.17)$$

- Equations de transversalité

$$\lambda_1(t_f) = p_{11} x_1(t_f) \quad (4.18)$$

$$\lambda_2(t_f) = 0$$

$$\lambda_3(t_f) = 0$$

$$\lambda_4(t_f) = p_{44} x_4(t_f)$$

- Equation de commande :

$$r_{11} u_1 + \lambda_1 b_1 = 0 \quad (4.19)$$

$$r_{22} u_2 + \lambda_2 b_2 = 0$$

$$r_{33} u_3 + \lambda_3 b_3 = 0$$

$$r_{44} u_4 + \lambda_4 b_4 = 0$$

Tous les p_{ii} et q_{ii} sont pris égales à un, et r_{jj} égale à un pour la commande active et zéro pour les commandes inactives. L'intervalle de traitement est de 10 unités de temps. L'optimisation numérique est arrêtée lorsque l'amélioration est évidente.

Dans un premier temps, on suppose que seul le tueur de pathogènes (u_1) est appliqué. Ensuite, seul l'activateur plasmocytaire (u_2) est appliqué, et ainsi de suite [21], [22].

Les résultats de simulation sont étalés sur les figures 18, 19 :

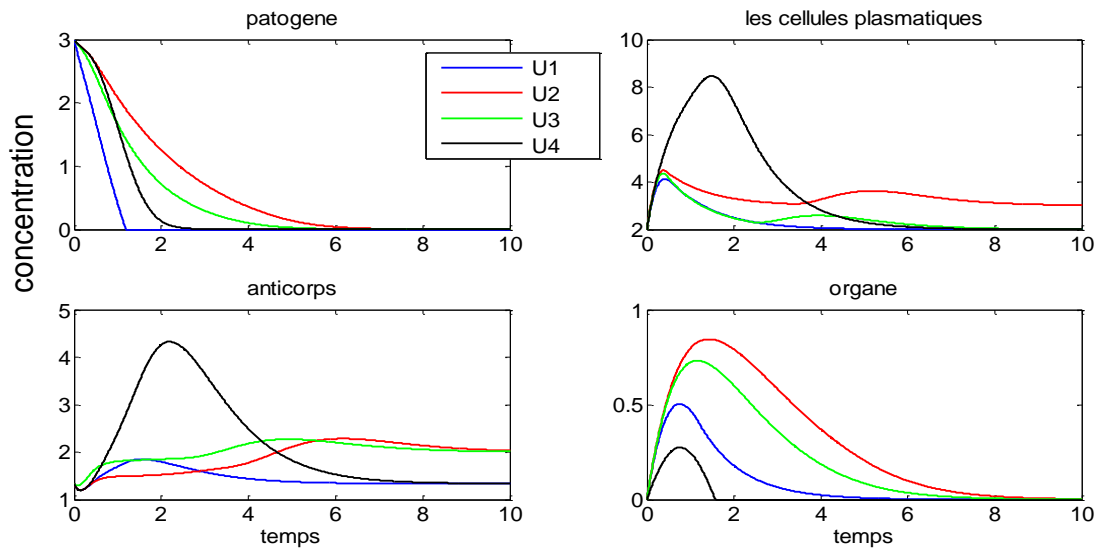


Figure 18: Thérapie optimale avec tous les coefficients unitaires

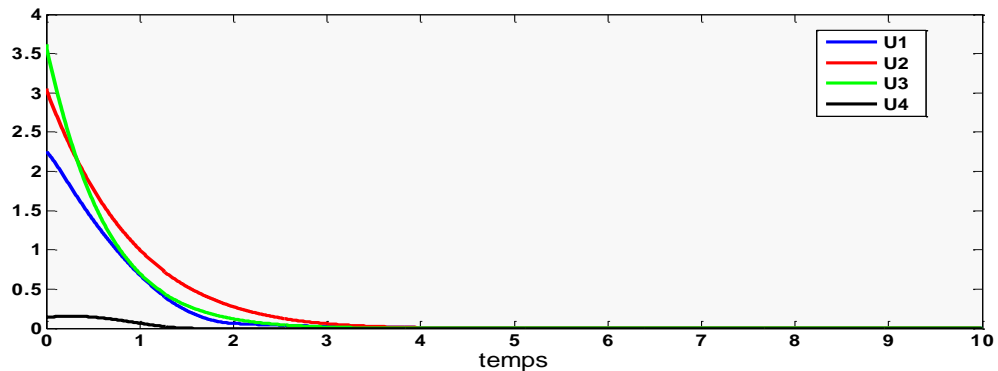


Figure 19: les commandes

Les résultats montrent que chacun des agents thérapeutiques utilisés séparément peuvent tuer l'agent pathogène et maintenir la santé des organes avec la participation du système immunitaire inné. Tous les protocoles thérapeutiques spécifient une dose initialement forte de l'agent suivi par une décroissance exponentielle.

Pour le modèle dynamique de la maladie utilisée ici, la seule manière de diminuer la concentration de l'agent pathogène est de l'attaquer au moyen des médicaments tueuses d'agents pathogènes ou des anticorps. Cependant, les optimisations simples de contrôle montrent qu'il existe deux façons qualitativement très différentes pour parvenir à ce résultat (figure 19). La façon directe consiste à compter uniquement sur le tueur de pathogènes pour faire le travail, ce qui permet aussi l'organe de guérir naturellement. D'autre part, les histoires de u2; u3; et u4 montrent des moyens indirects pour lutter contre l'agent pathogène.

Supposant maintenant que toutes les variables de commandes sont appliquées :

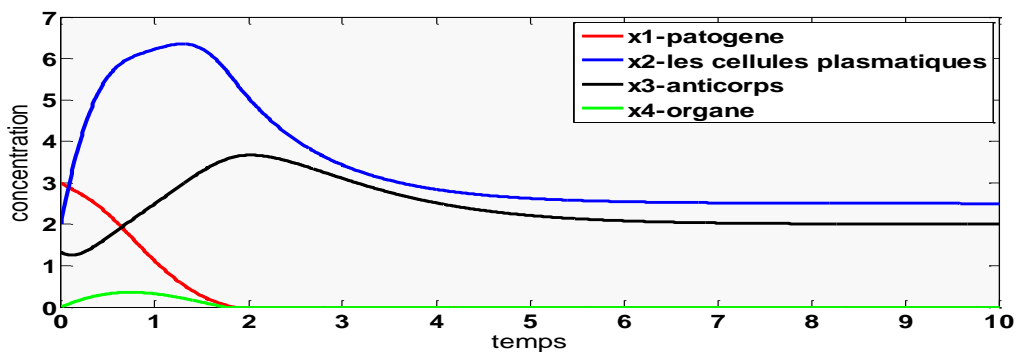


Figure 20: Equations d'états du système

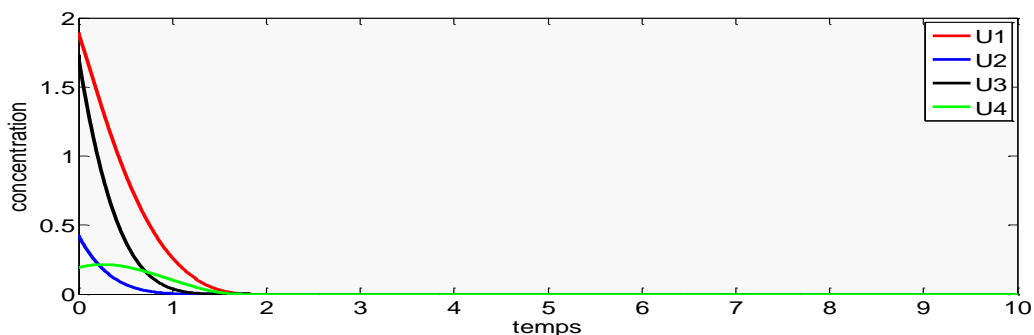


Figure 21: Les commandes du système

Nous avons effectué des optimisations en utilisant tous les agents thérapeutiques à la fois. L'effet de tueur de l'agent pathogène est dominant, et le résultat calculé est à peu près la même que celle du tueur de l'agent pathogène seul. L'ensemble de ces thérapies réussissent à arrêter la croissance explosive de l'agent pathogène et éviter la mort d'organes, bien que les coûts de traitement et le temps pour obtenir des résultats varient. Les caractéristiques de réponses réelles sont le résultat non seulement du modèle dynamique de la maladie, mais aussi des poids de la fonction de coût. Ainsi, le coût et le temps d'éliminer l'agent pathogène peut être ajusté par un choix approprié de poids.

6. Commande optimale avec retards

Dans de nombreux phénomènes physiques et biologiques, le taux de variation de l'état du système dépend de l'état passé. Cette caractéristique est appelée un retard. Ces phénomènes temporisés ont été découverts dans les systèmes biologiques et ont été retrouvés plus tard dans de nombreux systèmes d'ingénierie, tels que les transmissions mécaniques, transmissions fluides,... [11]

Les systèmes dynamiques avec retards dans les deux variables d'état et de contrôle jouent un rôle important dans la modélisation des phénomènes de la vie réelle dans les processus chimiques et biologiques, en économie et de la mécanique et de divers autres domaines. Dans

la biomédecine, le développement et le traitement d'une maladie peuvent être considérés comme un paradigme pour les systèmes dynamiques retardés, car il faut généralement un certain temps pour un médicament pour devenir efficace. En outre, la réaction biologique dans une situation pathologique, comme dans notre cas par exemple, peut être considérablement retardée.

Soit le modèle de la réponse immunitaire innée avec retard [17], [18], [18].

$$\dot{x}_1 = (1 - x_3)x_1 - u_1$$

$$\dot{x}_2 = 3 * a_{21} (x_4) x_1(t - r_{x1}) x_3(t - r_{x3}) - (x_2 - 2) + u_2$$

$$\dot{x}_3 = x_2 - (1.5 + 0.5 x_1)x_3 + u_3$$

$$\dot{x}_4 = 0.5 * x_1 - x_4 - u_4$$

Les paramètres de ce modèle sont déjà présenter dans la section [chapitre 4.1].

Les retards éventuels sont les suivants: les retards r_{x1} dans la concentration d'agents pathogènes $x1$ et r_{x3} dans la concentration d'anticorps $x3$, Ces retards provoquent une production de cellules de plasma retardée.

Considérons les valeurs des retards suivants:

$$r_{x1} = r_{x3} = 1.0 \quad (4.20)$$

Les valeurs et fonctions initiales sont données comme suit :

$$x_1(t) = 0, \quad -r_{x1} = -1 \leq t \leq 0, \quad x1(0) = 3, \quad (4.21)$$

$$x_3(t) = 4/3, \quad -r_{x3} = -1 \leq t \leq 0$$

$$x_2(0) = 2, \quad x_4(0) = 0.$$

La fonction A ($x4$) n'est pas différentiable en $x4 = 0.5$, de sorte que le problème de contrôle a une dynamique non lisse. Afin d'éviter la non-différentiable de la fonction A ($x4$) à $x4 = 0.5$, nous allons considérer la contrainte mixte état-commande suivante sans retard:

$$C(x(t), u(t)) = 0.1 u_4(t) + x_4(t) \leq \alpha \leq 0.5 \quad \text{pour } t \in [0, T] \quad (4.22)$$

On considère la fonction de coût scalaire suivant :

$$J = (x_{1f}^2 + x_{4f}^2) + \int_{t_0}^{t_f} (x_1^2 + x_4^2 + u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2) dt \quad (4.23)$$

Pour des raisons de notation, nous introduisons l'ensemble des variables représentant les variables retardées suivant: $y_1 = x_1(t - r_{x1})$, $y_3 = x_3(t - r_{x3})$.

Nous gardons la notation $X = (x_1, x_2, x_3, x_4)$ et $U = (u_1, u_2, u_3, u_4)$ pour les variables non retardées d'état et de commande.

L'hamiltonien pour le problème de la commande optimale avec retard est donné par :

$$\begin{aligned} H(x, u, y_1, y_3, \lambda, t) = & (x_1^2 + x_4^2 + u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2) \\ & + \lambda_1[(1 - x_3)x_1 - u_1] \\ & + \lambda_2[3 * A(x_4) y_1 y_3 - (x_2 - 2) + u_2] \\ & + \lambda_3[x_2 - (1.5 + 0.5 x_1)x_3 + u_3] \\ & + \lambda_4[0.5 x_1 - x_4 - u_4] \end{aligned} \quad (4.24)$$

où $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$ désigne la variable adjointe .

En tenu Compte de la contrainte de contrôle mixte, le hamiltonien augmenté se transforme suit:

$$\mathcal{H}(t, x, y_1, y_3, u, \lambda, \mu) = H(t, x, y_1, y_3, u, \lambda) + \mu * C(t, x, u) \quad (4.25)$$

$$\mathcal{H}(t, x, y_1, y_3, u, \lambda, \mu) = H(t, x, y_1, y_3, u, \lambda) + \mu*(0.1u_4 + x_4 - \alpha)$$

Avec un multiplicateur scalaire μ . Les équations adjointes (3.13) conduisent aux équations avancées suivantes:

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_1 = & -[2x_1 + \lambda_1(1 - x_3) - 0.5 \lambda_3 x_3 + \lambda_4] - \chi_{[0, T - rx_1]} * 3\lambda_2(t + rx_1) \\ & * A(x_4(t + rx_1)) x_3(t + rx_1 - rx_3) \end{aligned} \quad (4.26)$$

$$\dot{\lambda}_2 = \lambda_2 - \lambda_3$$

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_3 = & \lambda_1 x_1 + \lambda_3(1.5 + 0.5x_1) - \chi_{[0, T - rx_3]} * 3\lambda_2(t + rx_3) \\ & * A(x_4(t + rx_3))x_1(t + rx_3 - rx_1) \end{aligned}$$

$$\dot{\lambda}_4 = -[2x_4 + 3\lambda_2 A'(x_4)x_1(t - rx_1)x_3(t - rx_3) - 0.5 \lambda_4] - \mu(t)$$

La condition de transversalité donne :(T=t_f)

$$\lambda_1(T) = 2x_1(T), \quad \lambda_2(T) = 0, \quad \lambda_3(T) = 0, \quad \lambda_4(T) = 2x_4(T). \quad (4.27)$$

À partir de l'équation hamiltonien augmenté \mathcal{H} on trouve les quatre équations suivantes de la commande:

$$H_{u_1}[t] = 2u_1(t) - \lambda_1(t) = 0 \quad (4.28)$$

$$H_{u_2}[t] = 2u_2(t) + \lambda_2(t) = 0,$$

$$H_{u_3}[t] = 2u_3(t) + \lambda_3(t) = 0$$

$$H_{u_4}[t] = 2u_4(t) - \lambda_4(t) + 0.1\mu(t) = 0.$$

Les figures 22 représentent les résultats de simulation pour $rx1=rx2=1$:

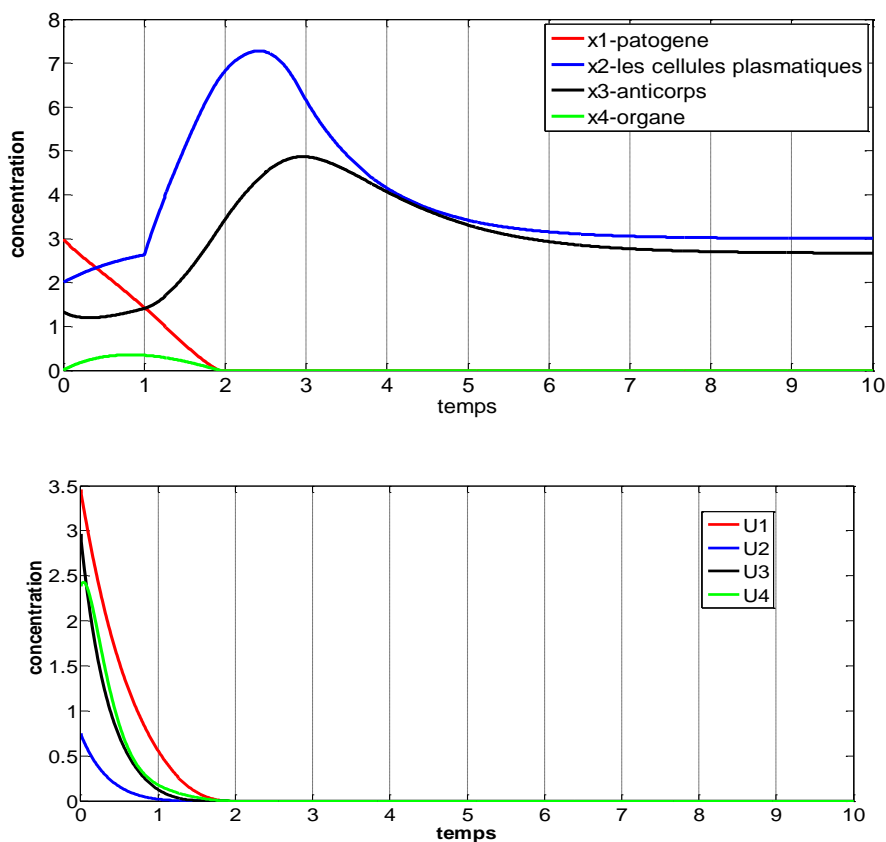


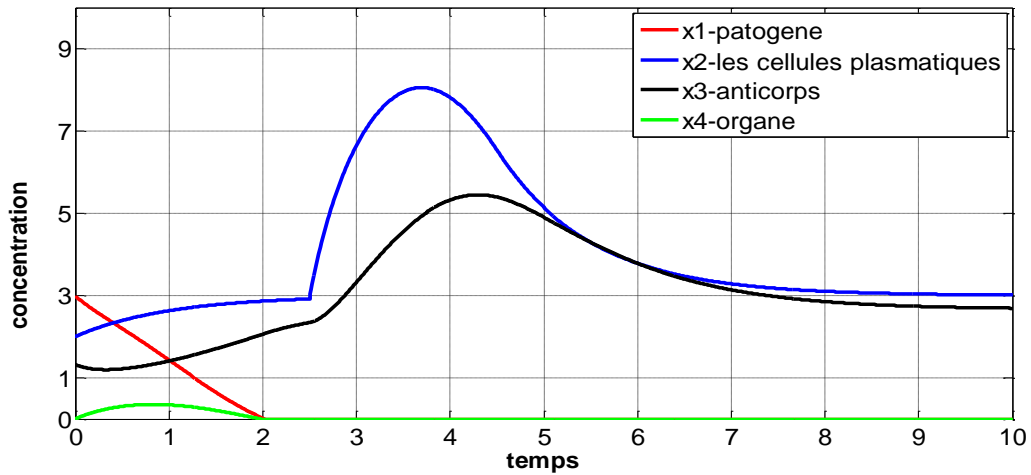
Figure 22: Solution optimale des équations d'états et de commande avec retard égale à un

La figure 22 indique que la production de cellules de plasma est retardée d'une seule unité de temps, est ça due au retard qu'on a appliqué au système. Par la suite la production de ces cellules augmente d'une façon normale, alors que la concentration du pathogène s'annule avant les deux premières unités de temps et l'organe reste on bonne santé.

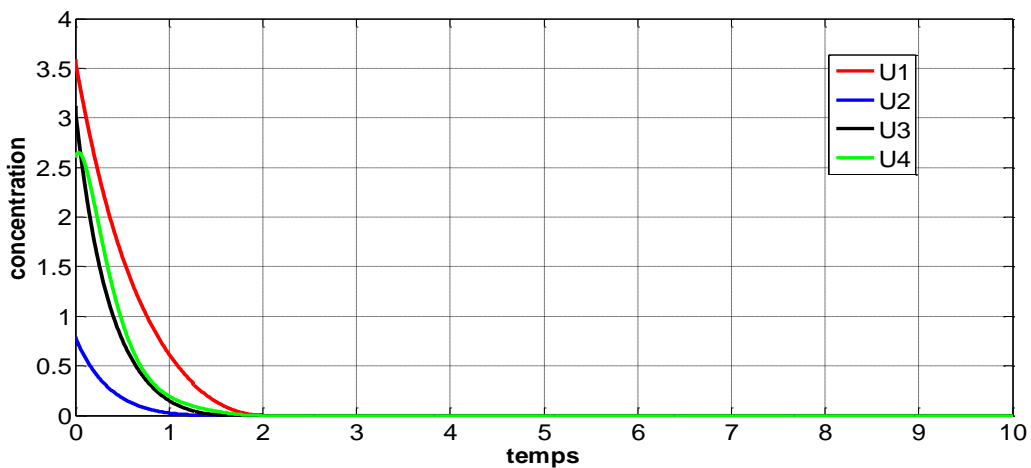
Alors que les commandes rejoignent à zéros après qu'ils ont tué l'agent pathogène avec succès. La dose des médicaments tueuses d'agents pathogènes sont supérieure aux autres médicaments, suivi des médicaments activateur d'organe et d'anticorps avec presque la même

dose, alors que la dose des médicaments activateur des cellules de plasma sont les plus faibles ceci est due au retard de production de ces cellules.

Si on change le retard $\tau_1 = \tau_2 = 2.5$, on trouve les résultats suivants:



(a)



(b)

Figure 23: Solution optimale des équations d'états avec des retards égale à 2.5

On remarque que la production de cellules de plasma est retardée de 2.5 unité de temps et sa concentration augmente jusqu'à 8 lors de production des anticorps, cette valeur supérieure à la valeur de la concentration (=7) dans le cas où le retard égale à un. Alors que la concentration du pathogène s'annule après deux unités de temps.

7. Conclusion

Un système automatique et efficace pour l'administration du médicament afin de lutter contre la maladie est présenté. Il est appliqué sur un modèle générique d'attaque pathogène sur le système immunitaire inné. L'état dynamique du système décrit les concentrations de l'agent pathogène, les cellules plasmatiques et les anticorps, ainsi qu'une description quantifiée de la santé d'organes. Après avoir présenté la réponse naturelle du système pour différents concentrations d'agents pathogènes initiaux. Sans traitement, l'agression microbienne serait mortelle, avec la thérapie, l'agression peut être contenue et la santé des organes peut être préservée.

Le contrôleur est conçu dans un premier temps en s'appuyant sur le principe de l'inversion dynamique. Par la suite, la commande optimale sans et avec retard en se basant sur le principe du maximum de Pontriaguine est appliquée.

Une importante constatation est que les approches adaptées à la thérapie peuvent être identifiés, soit par des agents qui attaquent le pathogène directement ou en améliorant la capacité défensive du système immunitaire naturel.

La théorie du contrôle optimal peut aider à développer un aperçu clinique dans le suivi et le traitement des maladies. La flexibilité et la simplicité par rapport de cette technique peut conduire à une meilleure thérapie pour les individus, dont les caractéristiques peuvent être prises en compte lors de l'établissement de traitement.

Bien que cette approche de contrôle-théorique de développement de nouveaux protocoles thérapeutiques ait été illustrée à l'aide d'un modèle mathématique simple, son application à des représentations plus précise de la dynamique des maladies réelles est apparente.

Conclusion générale

Le système immunitaire protège le corps humain contre les envahisseurs. Quand il y a une invasion de pathogènes dans un organe, le système immunitaire réagit en produisant des anticorps pour combattre l'agent pathogène. Si la concentration de ce dernier est élevée, la réponse immunitaire sera insuffisante, le système immunitaire devient alors faible. Ainsi, l'organe affecté ne parvient pas à se rétablir naturellement, d'où un besoin de médicaments qui vont permettre de guérir l'organe malade et d'améliorer le système immunitaire. Seulement, l'utilisation de ces thérapies provoque des effets secondaires indésirables donc une intolérance croissante physique et psychique des malades.

L'objectif de ce travail est de concevoir un système automatique efficace pour l'administration du médicament, en utilisant les outils de la théorie de contrôle.

Ce rapport est organisé comme suit :

Tout d'abord, une présentation générale de la biologie des systèmes est relatée en mettant l'accent sur le rôle de la modélisation, l'analyse et la rétroaction dans les systèmes biologiques. Suivi de quelques applications de contrôle dans le domaine de la biologie.

Par la suite, le système immunitaire est évoqué d'une façon générale, son rôle, ces mécanismes de défense, et ces deux aspects innée et adaptative sont présentés.

Comme la théorie du contrôle optimal peut aider à développer un aperçu clinique dans le suivi et le traitement des maladies. Les bases théoriques du contrôle optimal sont exposées, avec notamment le principe du maximum de Pontryagin, ainsi que la théorie d'Hamilton-Jacobi. Par ailleurs, la théorie du contrôle optimal pour des systèmes de contrôle linéaires est étalée, la théorie dite linéaire-quadratique.

Finalement, après avoir présenté la dynamique de système modélisée par un système d'équations différentielles qui tient compte de la réponse immunitaire et de l'action des médicaments. Différentes commandes ont été appliquées à notre système biologique, le système immunitaire inné, la commande linéarisante, la commande linéaire quadratique à horizon fini et enfin le control optimal avec retard.

L'état dynamique du système représente les concentrations de l'agent pathogène, des cellules plasmatiques, des anticorps, ainsi qu'une description quantifiée de la santé d'organes.

Dans un premier temps, la réponse naturelle du système e. i sans médicaments à une plage de concentrations initiales de pathogènes est présentée. Les résultats de simulation ont montré que sans traitement, l'agression microbienne pourrait être mortelle.

Par la suite, une commande simple à savoir la commande linéarisante est appliquée, les résultats montrent que la méthode d'administration du médicament déduite de cette technique est efficace et permet de tuer les microbes envahisseurs et guérir le patient malade.

D'autre part, avec la mise en œuvre de la commande optimale linéaire quadratique à horizon fini, avec la thérapie, l'agression peut être contenue et la santé des organes peut être préservée.

Les résultats montrent que chacun des agents thérapeutiques utilisés séparément ou simultanément peuvent tuer l'agent pathogène et maintenir la santé des organes en améliorant le système immunitaire.

Finalement, vu que la réaction biologique dans une situation pathologique, comme dans notre cas, peut être considérablement retardé, la commandé optimale avec retard a été appliquée. Une telle approche s'est avérée efficace dans le traitement de la maladie permettant de guérir l'organe malade et d'améliorer le système immunitaire.

La théorie du contrôle peut ainsi conduire à de nouveaux protocoles pour le traitement et désinfection des maladies humaines.

Références

- [1] W.B. Cannon. *The Wisdom of the Body*. New York: W.W. Norton & Company, 1932.
- [2] F.J. Doyle III, L. Jovanovic, D.E. Seborg, R.S. Parker, B.W. Bequette, A.M. Jeffrey, X. Xia, I.K. Craig, and T. McAvoy, "A tutorial on biomedical process control," *J. Process Control*, vol. 17, pp. 571-630, 2007.
- [3] J. Boston, M. Simaan, J. Antaki, and Y. Yu. "Control issues in rotary heart assist devices," in *Proc. American Control Conference*, 2000, pp. 3473-3477.
- [4] G. Giridharan and M. Skliar. "Nonlinear controller for ventricular assist devices," *Artificial Organs*, vol. 26, pp. 980-984, 2002.
- [5] E. Pfeiffer, C. Thum, and A.H. Clemens. "The artificial beta cell – a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system)," *Horm. Metab. Res.*, vol. 487, pp. 339-342, 1974
- [6] A. Clemens. "Feedback control dynamics for glucose controlled insulin infusion system." *Med. Progr. Technol.*, vol. 6, pp. 91-98, 1979.
- [7] G.M. Steil and M.F. Saad. "Automated insulin delivery for type 1 diabetes," *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 13, pp. 205-211, 2006.
- [8] R. Parker, F. Doyle, and N. Peppas. "A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 46, pp. 148-157, 1999.
- [9] R. Hovorka, L.J. Chassin, M.E. Wilinska, V. Canonico, J. Akwe, O.M. Federici, M. Massi-Benedetti, I. Hutzli, C. Zaugg, H. Kaufmann, M. Both, T. Vering, H. Schaller, L. Schaupp, M. Bodenlenz, and T. Pieber, "Closing the loop: The adicol experience," *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 6, pp. 307-318, 2004.
- [10] R. Hovorka, J.M. Alle, D. Elleri, L.J. Chassin, J. Harris, D. Xing, C. Kollman, T. Hovorka, A.M. Larsen, M. Nodale, A. De Palma, M.E. Wilinska, C.L. Acerini, and D.B. Dunger. "Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: A phase 2 randomised crossover trial," *Lancet*, Feb. 4, 2010.
- [11] Emmanuel Trélat. '**Contrôle optimal : théorie et applications**'. Université Pierre et Marie Curie (Paris 6) et Institut Universitaire de France Laboratoire Jacques-Louis Lions CNRS, UMR 7598 4 place Jussieu, BC 187 75252 Paris cedex 05, France.
- [12] Edouard Laroche. '**Commande Optimale**' <http://eavr.u-strasbg.fr/~laroche/student>. 2009–2010.
- [13] Jalel GHABLISSAT Kairouan Cours de 'Commande optimale' 2010-2011.
- [14] Dr. Radhakant Padhi. 'Classical Numerical Methods to Solve Optimal Control Problems'.
- [15] Commande optimale des systèmes dynamiques Cours 4 Approche variationnelle en commande optimale Principe du maximum de Pontryagin. LAAS-CNRS.ISAE-N6K.
- [16] Richard M. Murray. 'Optimization-Based Control'. Control and Dynamical Systems California Institute of Technology.

- [17] Robert F. Stengel, Raffaele Ghigliazza, and Nilesh Kulkarni. 'OPTIMAL ENHANCEMENT OF IMMUNE RESPONSE' BIOINFORMATICS .2002.
- [18] Robert F. Stengel, Raffaele Ghigliazza, Nilesh Kulkarni and Olivier Laplace.' Optimal control of innate immune response' *Optim. Control Appl. Meth.*, 2002; 23: 91–104.
- [19] JAYENDER R. BHARDHWAJ AND RADHAKANT PADHI .' Effective drug dosage design for treatment of infectious diseases using dynamic inversion' *J. Indian Inst. Sci.*, July–Aug. 2006, **86**, 377–388.
- [20] Helmut Maurer 'Theory and Applications of Optimal Control Problems with Time-Delays'. University of Munster Institute of Computational and Applied Mathematics South Pacific Optimization Meeting (SPOM) Newcastle, CARMA, 9–12 February 2013.
- [21] L. Gollmann D. Kern and H. Maurer.' Optimal control problems with delays in state and control variables subject to mixed control–state constraints' *Optim. Control Appl. Meth.* (2008) Published online in Wiley InterScience.
- [22] Bor-Sen Chen , Chia-Hung Chang , Yung-Jen Chuang.' Robust model matching control of immune systems under environmental disturbances: Dynamic game approach' *Journal of Theoretical Biology* 253 (2008) 824– 837.
- [23] Min Wu ,Yong He et Jin-Hua She,' Stability Analysis and Robust Control of Time-Delay Systems' Library of Congress Control Number: 2009942249.