



**HAL**  
open science

# Théorie des ensembles pour le contrôle robuste des systèmes non linéaires : Application à la chimiothérapie et les thérapies anti-angiogéniques

Rachid Riah

► **To cite this version:**

Rachid Riah. Théorie des ensembles pour le contrôle robuste des systèmes non linéaires : Application à la chimiothérapie et les thérapies anti-angiogéniques. Automatique / Robotique. Université Grenoble Alpes, 2016. Français. NNT : 2016GREAT090 . tel-01409244v2

**HAL Id: tel-01409244**

**<https://theses.hal.science/tel-01409244v2>**

Submitted on 23 May 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE la Communauté UNIVERSITÉ**  
**GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **Automatique - Productique**

Arrêté ministériel : 7 Août 2006

Présentée par

**Rachid RIAH**

Thèse dirigée par **M. Mazen ALAMIR**  
et codirigée par **M. Mirko FIACCHINI**

préparée au Département Automatique du **GIPSA-Lab**,  
dans le cadre de l'**École Doctorale EEATS**

# **Théorie des ensembles pour le contrôle robuste des systèmes non linéaires : Application à la chi- miothérapie et les thérapies anti- angiogéniques**

Thèse soutenue publiquement le **25 novembre 2016**,  
devant le jury composé de :

**Mme. Isabelle QUEINNEC**

Directeur de recherche CNRS, LAAS-CNRS, Toulouse, Présidente

**M. Antoine GIRARD**

Directeur de recherche CNRS, L2S-CNRS, Gif sur Yvette, Rapporteur

**M. Teodoro ÁLAMO CANTARERO**

Directeur de recherche, Université de Séville, Rapporteur

**M. Mirko FIACCHINI**

Chargé de recherche CNRS, Grenoble, Co-Directeur de thèse

**M. Mazen ALAMIR**

Directeur de recherche CNRS, Grenoble, Directeur de thèse





# Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier chaleureusement mes deux encadrants de thèse M. Mirko FIACCHINI, Chargé de recherche CNRS et M. Mazen ALAMIR, Directeur de recherche CNRS pour avoir dirigé cette thèse avec succès. Vos enseignements, conseils, soutiens et grande disponibilité tout au long de ces trois années qui viennent de s'écouler m'ont permis de grandir et d'acquérir la rigueur et la passion pour la recherche. Je voulais que vous sachiez que je garderai toute ma vie un très bon souvenir de cette période de ma vie.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien des mes deux directeurs de recherche, qui m'ont permis, grâce à une allocation de recherches et diverses aides financières, de me consacrer sereinement à l'élaboration de ma thèse.

J'aimerais exprimer ma reconnaissance à tous les membres du Laboratoire GIPSA, pour leur accueil chaleureux, me permettant ainsi de mener mes recherches dans des conditions très agréables.

Au terme de ce parcours de trois ans, je remercie celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces derniers mois pour achever cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnés tout au long de ces années. Je suis redevable à ma famille, et plus particulièrement à ma mère, ZIDOUMA, pour leur soutien moral et matériel et leur confiance indéfectible dans mes choix. Enfin, j'ai une pensée toute particulière pour mon père, AHMED, dont la mémoire partagée n'est pas étrangère à mon goût pour l'histoire.

Je tiens particulièrement à remercier M. Antoine GIRARD et M. Teodoro ÁLAMO CANTARERO pour avoir accepté de rapporter sur ma thèse et pour leurs conseils et remarques.

Je remercie également Mme. Isabelle QUEINNEC d'avoir bien voulu faire partie de mon jury de thèse en tant que examinatrice et présidente de jury.

Enfin, je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse avec leur soutien et nombreux conseils.



---

**Résumé** — Cette thèse vise à utiliser la modélisation mathématique avec les outils du contrôle avancé, afin de guider les thérapies pour assurer la contraction de la tumeur. Les buts de cette thèse sont la contribution au développement des méthodes de la théorie des ensembles pour le contrôle robuste des systèmes non linéaires et le développement d’outils numériques pour l’analyse et le contrôle de la croissance tumorale en présence de chimiothérapie et/ou de traitement anti-angiogénique. Génériquement, dans le contexte de la théorie du contrôle, les techniques qui sont théoriquement basées sur certaines propriétés des sous-ensembles de l’espace d’état du système pourraient être désignées comme des méthodes de la théorie des ensembles.

Dans la première partie, nous passons en revue les définitions, concepts et outils de la théorie des ensembles existants dans la littérature pour répondre efficacement à des problématiques de contrôle des systèmes linéaires et non linéaires avec contraintes dures et incertitudes. Dans ce cadre, nous nous intéressons à deux propriétés des ensembles qui sont l’invariance et la contraction. Les problèmes liés à la stabilité des systèmes peuvent être formulés en termes de calcul de leurs domaines d’attraction. Pour des fins de développement, nous rappelons les méthodes de la littérature pour la caractérisation de ces domaines d’attraction pour les systèmes linéaires et non linéaires. Une application importante de ces méthodes est le contrôle de la croissance tumorale en présence de différents traitements. Car dans cette application, plusieurs contraintes peuvent être posées pour éviter l’intoxication des patients pendant les traitements et les méthodes de la théorie des ensembles peuvent les prendre en compte facilement. Pour cette application, nous proposons une méthodologie pour déterminer les domaines d’attraction pour les modèles mathématiques choisis pour simuler la croissance tumorale.

Dans la deuxième partie, nous proposons des méthodes de la théorie des ensembles pour la caractérisation des domaines d’attraction pour les systèmes non linéaires incertains. Au début, nous développons des conditions suffisantes pour l’invariance et la contraction d’un ellipsoïde pour des systèmes saturés. Ces conditions permettent de déterminer implicitement une fonction de Lyapunov quadratique locale. Nous montrerons que l’approche proposée est moins conservatrice que celles de la littérature, et donnerons un algorithme pour la caractérisation de l’ellipsoïde invariant et contractif. Pour les systèmes non linéaires incertains, nous développons une condition suffisante pour l’invariance contrôlable robuste pour le cas des incertitudes paramétriques. Une méthode basée sur cette condition est développée pour la caractérisation des domaines d’attraction des systèmes avec ces incertitudes. Ensuite, nous nous concentrons sur l’étude des systèmes non linéaires avec incertitudes additives, et nous donnons également une autre méthode pour la caractérisation de leurs domaines d’attraction. Ces méthodes sont des méthodes facilement traitables en utilisant les outils de l’optimisation convexe.

Dans la troisième partie, nous développons des outils numériques pour la caractérisation des domaines d’attraction pour les modèles de la croissance tumorale en présence de traitements, en particulier la chimiothérapie et le traitement anti-angiogénique. Ces domaines contiennent tous les états des patients pour lesquels ils existent des protocoles de traitement efficaces. Dans ce cadre, nous considérons que les modèles sont incertains car les paramètres exacts qui les définissent sont en pratique inconnus. Ces outils sont basés sur les méthodes rappelées et développées dans cette thèse. Plusieurs informations utiles pour une thérapie tumorale efficace peuvent être extraites de ces domaines.

**Mots clés :** Méthodes de la théorie des ensembles, Invariance et contraction, Domaine d’attraction, Croissance tumorale, Chimiothérapie, Traitement anti-angiogénique.

---

**Abstract** — This thesis aims at using the mathematical modeling with advanced control tools to guide therapies for the contraction of the tumor. The aims of this thesis are the contribution to the development of the set-theoretic methods for robust control of nonlinear systems and the development of analytical tools for the analysis and control of tumor growth in presence of chemotherapy and/or anti-angiogenic therapy. Generically, in the context of control theory, techniques that are theoretically based on some properties of subsets of the system state space could be referred as set-theoretic methods.

In the first part, we review the definitions, concepts and tools of the existing set-theoretic methods in the literature to respond effectively to the control issues of linear and nonlinear systems with hard constraints and uncertainties. In this context, we are interested in two properties of sets that are invariance and contractiveness. The problems associated with the stability of the systems may be formulated in terms of calculation of their domain of attraction. For development purposes, we recall methods from the literature for characterizing these domains of attraction for linear and nonlinear systems. An important application of these methods is the control of tumor growth in the presence of different treatments. For this application, several constraints can be imposed in order to avoid the patient intoxications during the treatments and the set-theoretic methods can consider easily these constraints. For this latter application, we propose a methodology to estimate the domains of attraction for the mathematical models chosen to simulate the tumor growth.

In the second part, we propose set-theoretic methods for the characterization of the domains of attraction for linear and nonlinear uncertain systems. At the beginning, we develop sufficient conditions for the invariance and contractiveness of an ellipsoid for saturated systems. These conditions allow implicitly determining a local Lyapunov function. We will show that the proposed approach is less conservative than those in the literature, and we give an algorithm for characterizing the invariant ellipsoids. For uncertain nonlinear systems, we develop a sufficient condition for the robust controlled invariance in the case of parametric uncertainties. A method based on this condition is developed for characterizing the domains of attraction for nonlinear systems with these uncertainties. Then we focus on the study of nonlinear systems with additive uncertainties, and we also give a method for the characterization of their domains of attraction. These methods are easily treatable using convex optimization tools.

In the third part, we develop numerical tools for characterizing the domains of attraction for the models of tumor growth in the presence of treatments, particularly chemotherapy and anti-angiogenic treatment. These domains contain all the states of the patients for whom effective treatment protocols exist. In this context, we consider that the models are uncertain and in particular the parameters that are unknown in practice. These tools are based on the methods developed in this thesis. Several useful informations for effective tumor therapy can be extracted from these domains.

**Keywords :** Set-theoretic methods, Invariance and contractiveness, Domain of attraction, Tumor growth, Chemotherapy, Anti-angiogenic treatment.

---

# Table des matières

<b>Notations et acronymes</b>	<b>xix</b>
<b>1 Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Contexte de la thèse et motivations . . . . .	1
1.1.1 Méthodes de la théorie des ensembles pour le contrôle robuste . . . . .	2
1.1.2 Domaines d'attraction pour les modèles du cancer . . . . .	4
1.2 Organisation de la thèse . . . . .	6
1.3 Publications . . . . .	9
<b>I Rappels</b>	<b>11</b>
<b>2 Analyse et optimisation convexe</b>	<b>13</b>
2.1 Introduction . . . . .	13
2.2 Définitions et propriétés . . . . .	14
2.3 Ensembles convexes populaires . . . . .	18
2.3.1 Polyèdre . . . . .	20
2.3.2 Ellipsoïde . . . . .	23
2.4 Optimisation convexe . . . . .	24
2.5 Conclusion . . . . .	30
<b>3 Méthodes de la théorie des ensembles pour le contrôle robuste</b>	<b>33</b>
3.1 Introduction . . . . .	34
3.2 Théorie des ensembles pour le contrôle robuste . . . . .	36
3.2.1 Ensembles invariants contrôlables robustes . . . . .	37
3.2.2 Ensemble contrôlable robuste en un pas et ensemble invariant contrôlable robuste maximal . . . . .	40

3.2.3	Ensemble invariant minimal . . . . .	46
3.3	Invariance et stabilité . . . . .	47
3.3.1	Ensembles contractifs robustes . . . . .	48
3.4	Domaines d'attraction des systèmes dynamiques . . . . .	51
3.4.1	Systèmes linéaires à temps discret . . . . .	52
3.4.2	Systèmes non linéaires à temps discret . . . . .	54
3.5	Conclusion . . . . .	68
<b>4</b>	<b>Aperçu des problématiques des thérapies du cancer</b>	<b>71</b>
4.1	Introduction . . . . .	71
4.2	Développement d'une tumeur . . . . .	72
4.3	Les thérapies . . . . .	74
4.4	Modèles mathématiques du cancer . . . . .	76
4.5	Contrôle optimal de la croissance tumorale . . . . .	79
4.6	Conclusion . . . . .	82
<b>II</b>	<b>Domaines d'attraction des systèmes non linéaires</b>	<b>83</b>
<b>5</b>	<b>Domaines d'attraction des systèmes saturés</b>	<b>85</b>
5.1	Introduction . . . . .	85
5.2	Problématique de stabilité des systèmes saturés . . . . .	87
5.3	Conditions nécessaires et suffisantes pour la contraction d'un ensemble générique convexe . . . . .	89
5.4	Analyse de stabilité des systèmes saturés . . . . .	92
5.4.1	Conditions suffisantes pour la contraction d'un ellipsoïde . . . . .	92
5.4.2	Algorithme de calcul . . . . .	98
5.4.3	Exemple illustratif . . . . .	99
5.5	Conclusion . . . . .	106

<b>6</b>	<b>Domaines d'attraction des systèmes non linéaires incertains</b>	<b>109</b>
6.1	Introduction . . . . .	109
6.2	Systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques . . . . .	111
6.2.1	Condition suffisante pour l'invariance d'un polytope pour un système non linéaire incertain . . . . .	111
6.2.2	Procédure itérative pour le calcul du domaine d'attraction . . . . .	114
6.3	Systèmes non linéaires avec incertitudes additives . . . . .	115
6.4	Conclusion . . . . .	118
<b>III</b>	<b>Méthodes de la théorie des ensembles pour les modèles du cancer</b>	<b>121</b>
<b>7</b>	<b>Domaines d'attraction des modèles de chimiothérapie du cancer</b>	<b>123</b>
7.1	Introduction . . . . .	124
7.2	Modèle mathématique de la chimiothérapie du cancer . . . . .	125
7.2.1	Les hypothèses de modélisation . . . . .	126
7.2.2	Modèle dynamique de la chimiothérapie du cancer . . . . .	126
7.3	Problématique du contrôle . . . . .	132
7.4	Chimiothérapie efficace et domaines d'attraction . . . . .	135
7.4.1	Modèle déterministe du cancer . . . . .	135
7.4.2	Modèle incertain du cancer . . . . .	152
7.5	Domaines d'attraction et quantités de médicaments . . . . .	163
7.5.1	Modèle mathématique augmenté de chimiothérapie du cancer . . . . .	164
7.5.2	Domaines d'attraction . . . . .	166
7.6	Conclusion . . . . .	171
<b>8</b>	<b>Domaines d'attraction des modèles du cancer avec le traitement anti-angiogénique et la chimiothérapie</b>	<b>173</b>
8.1	Introduction . . . . .	173
8.2	Modèle mathématique . . . . .	175

---

8.2.1	Modèle mathématique à temps discret pour l'analyse . . . . .	178
8.2.2	Observations . . . . .	181
8.3	Domaines d'attraction pour le modèle du cancer . . . . .	181
8.3.1	Système extension CDI du système non linéaire à temps discret . . . . .	181
8.3.2	Opérateur contrôlable en un pas pour le modèle du cancer . . . . .	186
8.3.3	Simulations et discussions . . . . .	187
8.4	Amélioration de résultats . . . . .	194
8.4.1	Adaptation du temps de discrétisation . . . . .	194
8.5	Conclusion . . . . .	196
<b>9</b>	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>197</b>
9.1	Conclusions . . . . .	197
9.2	Perspectives . . . . .	201
	<b>Bibliographie</b>	<b>213</b>

# Table des figures

2.1	Exemples d'ensembles convexe et non convexe. . . . .	16
2.2	Exemples de fonctions convexe et non convexe. . . . .	16
2.3	Illustration de la fonction support d'un ensemble $\Omega$ le long de la direction $\eta_1 \in \mathbb{R}^2$ . 19	
2.4	Représentation demi-espaces d'un polyèdre dans l'espace $\mathbb{R}^2$ . . . . .	21
2.5	Représentation sommets d'un polyèdre dans l'espace $\mathbb{R}^2$ . . . . .	22
2.6	Ellipsoïdes dans l'espace $\mathbb{R}^2$ avec $\rho = 1$ (ligne discontinue) et $\rho = 1.5$ (ligne continue). . . . .	24
3.1	Illustration de la propriété d'invariance d'un ensemble $\Omega$ pour le système $x(k+1) = f(x(k))$ . . . . .	39
3.2	Illustration de l'opérateur contrôlable en un pas en $\mathbb{R}^2$ . . . . .	41
3.3	Illustration de la fonction de Minkowski $\Psi_\Omega(x)$ en $\mathbb{R}^2$ . . . . .	49
3.4	Illustration des ensembles $\mathcal{F}(x^1), \mathcal{F}(x^2)$ et $\mathcal{F}(x^3)$ en $\mathbb{R}^2$ . . . . .	64
3.5	Fonction support convexe $F(x, \eta)$ pour $\eta = (0.6 - 1)^T$ et $\mathcal{F}(x)$ définie dans (3.27). 65	
3.6	Illustration du concept de représentation en $\mathbb{R}$ projeté sur le plan $u = 0$ : le système extension CDI est défini par $\mathcal{F}(x, u)$ tel que $\mathcal{F}(x, u) = \{x \in \mathbb{R} : \hat{f}(x, u) \leq x \leq \check{f}(x, u)\}$ ; le système (3.23) est représenté par le système (3.24) tel que la condition $f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u)$ est garantie pour tout $x \in \mathbf{X}$ et $u \in \mathbf{U}$ . . . . .	65
4.1	L'angiogenèse et la croissance tumorale (LESART, 2013). . . . .	74
5.1	Illustration des régions données par (5.5) dans l'espace $(x, \eta, i) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{N}_m$ . 90	
5.2	Illustrations des sous-ensembles $J$ et $E$ . . . . .	91
5.3	Dynamique d'une partie du système (5.24). . . . .	100
5.4	Dynamiques d'une partie du système (5.24) pour les combinaisons possibles de saturation des entrées de commande $u_1$ et $u_2$ . . . . .	104
5.5	Ellipsoïdes contractifs obtenus avec le Théorème 5.3 (ligne discontinue) et le Théorème 5.2 (lignes continues) . . . . .	106

7.1	Évolution de population des cellules normales en absence des cellules cancéreuses et de traitement et en fonction du temps. . . . .	130
7.2	Évolution de population des cellules cancéreuses sans traitement en fonction du temps. . . . .	130
7.3	Évolutions des populations des cellules normales et cancéreuses sans traitement en fonction du temps. . . . .	131
7.4	Évolutions des populations des cellules normales et cancéreuses en fonction du temps, à temps continu et discret . . . . .	131
7.5	Illustration du domaine d'attraction pour le système (7.1). . . . .	134
7.6	Illustration du domaine d'attraction pour le système (7.3). . . . .	134
7.7	Bornes affines par morceaux inférieure concave et supérieure convexe pour la fonction exponentielle $e^{-x_1}$ . . . . .	138
7.8	Séquence d'ensembles invariants (lignes noires) convergeant vers l'ensemble invariant maximal (ligne bleue) pour le système (7.3), en commençant de l'ensemble initial invariant. La boîte noire est l'ensemble de contraintes $\mathbf{X}$ . . . . .	144
7.9	Séquence d'ensembles (lignes noires) convergeant vers l'ensemble invariant maximal (ligne bleue) pour le système (7.3), en commençant de l'ensemble de contraintes $\mathbf{X}$ (ligne noire). . . . .	144
7.10	Ensemble invariant maximal (ligne bleue), ensemble de contraintes $\mathbf{X}$ (ligne noire), et les trajectoires en partant des sommets de l'ensemble invariant maximal (ligne rouge) en utilisant le modèle approximé pour le système (7.3). . . . .	145
7.11	Ensemble invariant maximal (ligne bleue), ensemble de contraintes $\mathbf{X}$ (ligne noire) et les trajectoires partant des sommets de l'ensemble invariant maximal (lignes rouges) pour le système (7.3). . . . .	145
7.12	Domaine d'attraction (ligne bleue) et les trajectoires en partant des frontières du domaine d'attraction (lignes rouges) pour le système (7.1), en appliquant $u = u^{max}$ . . . . .	146
7.13	Ensemble invariant maximal (ligne bleue), pour le modèle du cancer (7.1), en appliquant le profil d'administration 3, et des trajectoires commençant des sommets (traits fins et pointillés). Le seuil maximal prescrit de $x_2$ est $x_{2_{max}} = 2.30$ . . . . .	147
7.14	Ensemble invariant maximal (ligne bleue), pour le modèle du cancer (7.1), en appliquant le profil d'administration 3, et une trajectoire commençant d'un sommet (traits fins et pointillés). Le seuil maximal prescrit de $x_2$ est $x_{2_{max}} = 2.30$ . . . . .	148
7.15	Domaines d'attraction (lignes bleues), pour le modèle du cancer (7.1), pour les profils d'administration de médicaments cytotoxiques 1, 2 et 3. Le seuil minimal prescrit de population des cellules normales $N$ est $N_{min} = 10^7$ cellules. . . . .	148

- 7.16 Domaines d'attraction (lignes bleues), pour le modèle du cancer (7.1), pour les profils d'administration de médicaments cytotoxiques 4 et 5. Le seuil minimal prescrit de population des cellules normales  $N$  est  $N_{min} = 10^7$  cellules. . . . . 149
- 7.17 Séquence d'ensembles invariants contrôlables (lignes noires) convergeant à l'ensemble invariant contrôlable maximal (ligne noire), pour le système (7.3), en commençant de l'ensemble invariant contrôlable initial. La boîte en ligne discontinue est l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ . . . . . 150
- 7.18 Ensemble invariant contrôlable maximal (ligne bleue), ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$  (ligne noire), et les trajectoires en partant des sommets de l'ensemble invariant contrôlable maximal (lignes rouges), pour le système (7.3), en appliquant  $u = u^{max}$ . . . . . 151
- 7.19 Ensemble invariant maximal (ligne discontinue) et ensemble invariant contrôlable maximal (ligne continue), pour le système (7.3). . . . . 151
- 7.20 Domaines d'attraction, pour le système (7.1), pour  $u = u^{max}$  (ligne discontinue) et pour  $u \in \mathbf{U}$  (ligne continue). . . . . 152
- 7.21 Ensembles invariants contrôlables robustes pour le système (7.20) en fonction du niveau d'incertitudes paramétriques  $\delta$ , avec la contrainte sur la dynamique de  $x_2 : x_2(k) \leq x_{2max}, \quad \forall k \in \mathbb{N}$ . La boîte noire est l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ . 156
- 7.22 Domaines d'attraction pour le système (7.19) en fonction du niveau d'incertitudes paramétriques  $\delta$ , avec la contrainte sur la santé du patient :  $N(t) \geq N_{min}, \quad \forall t \geq 0$ . . . . . 157
- 7.23 Comparaison entre l'ensemble invariant contrôlable maximal (ligne en trait et pointillés) et l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal (ligne discontinue) calculé par une séquence de polytopes (lignes continues) en considérant des incertitudes proportionnelles  $v \in \mathbf{V} = \left\{ v \in \mathbb{R}^2 : \quad \| v \|_2 \leq 0.05, \quad 0 \leq v_1, \quad v_2 \leq 0 \right\}$ . L'ensemble initial utilisé est l'ensemble  $\Omega_0$ . . . . . 161
- 7.24 Comparaison entre l'ensemble invariant contrôlable maximal (ligne en trait et pointillés) et l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal (ligne discontinue) calculé par une séquence de polytopes (lignes continues) en considérant des incertitudes proportionnelles  $v \in \mathbf{V} = \left\{ v \in \mathbb{R}^2 : \quad \| v \|_2 \leq 0.05, \quad 0 \leq v_1, \quad v_2 \leq 0 \right\}$ . L'ensemble initial utilisé est l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ . . . . . 162
- 7.25 Comparaison entre le domaine d'attraction pour le modèle déterministe du cancer (7.1) (ligne discontinue) et le domaine d'attraction pour le modèle incertain du cancer (7.24) (ligne continue). . . . . 163

7.26	Séquence d'ensembles (ligne noire) convergeant vers un ensemble dont la projection sur le plan $x_1, x_2$ donne l'ensemble invariant maximal pour le système (7.32), en commençant de l'ensemble initial. La boîte noire est l'ensemble de contraintes $\mathbf{X}$ . La quantité de médicaments admissible est $M_{max} = 80mg$ . Le seuil maximal de $x_2$ est équivalent au seuil minimal prescrit de population des cellules normales, qui est égal à $10^{-1}\theta_N$ cellules. Le traitement appliqué est la chimiothérapie agressive. . . . .	168
7.27	Domaine d'attraction pour le modèle du cancer (7.32) (ligne discontinue), et des trajectoires (lignes rouges) qui convergent vers la région saine. Le seuil minimal prescrit de population des cellules normales $N$ est égal à $10^{-1}\theta_N$ cellules. La quantité des médicaments cytotoxiques admissible est $M_{max} = 80mg$ . Le traitement appliqué est la chimiothérapie agressive. . . . .	169
7.28	Ensembles invariants maximaux pour le système (7.32) en fonction de la quantité de médicaments admissible $M_{max}$ , avec la contrainte sur la dynamique de $x_2 : x_2(k) \leq x_{2_{max}}, \quad \forall k \in \mathbb{N}$ . . . . .	170
7.29	Domaines d'attraction pour le système (7.28) en fonction de la quantité de médicaments cytotoxiques admissible $M_{max}$ , avec la contrainte sur la santé des patients : $N(t) \geq N_{min}, \quad \forall t \geq 0$ . . . . .	170
8.1	Bornes supérieure convexe et inférieure concave de $e^{\frac{-1}{\alpha}x_3}$ déterminant les bornes supérieure convexe et inférieure concave de $g(x, u)$ . . . . .	183
8.2	Bornes supérieure convexe et inférieure concave de $e^{\frac{2}{3}x_1}$ déterminant les bornes supérieure convexe et inférieure concave de $g(x, u)$ . . . . .	183
8.3	Bornes affines par morceaux supérieure convexe et inférieure concave de $e^{\frac{-1}{\alpha}x_3}$ déterminant les bornes affines par morceaux supérieure convexe et inférieure concave de $g(x, u)$ . . . . .	185
8.4	Bornes affines par morceaux supérieure convexe et inférieure concave de $e^{\frac{2}{3}x_3}$ déterminant les bornes affines par morceaux supérieure convexe et inférieure concave de $g(x, u)$ . . . . .	185
8.5	Ensemble invariant initial (ligne bleue), pour le système (8.6) dans l'espace $x_1, x_3, \Omega_{0_{x_1x_3}}$ , avec des trajectoires pour le système extension LDI du système (8.6) (lignes rouges) et pour le système (8.6) (lignes vertes). . . . .	189
8.6	Ensemble initial pour le système (8.6) projeté sur le plan $z = 0$ . . . . .	190
8.7	Séquence d'ensembles projetés sur l'espace $x_1, x_3, \Omega_k$ , avec $k = 28 \times i, \quad i \in \mathbb{N}_{17}$ , pour le système (8.6) avec $T_s = 0.25jour$ (lignes continues), ensemble invariant maximal (ligne discontinue) pour le système (8.6) dans l'espace $x_1, x_3$ . L'ensemble de contraintes $\mathbf{X}_1$ est montré en traits fins et pointillés. . . . .	191

- 
- 8.8 Ensemble invariant maximal (ligne continue) pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$ , avec des trajectoires commençant des sommets de ce dernier ensemble (lignes rouges). L'ensemble des contraintes  $\mathbf{X}_1$  est donné en traits fins et pointillés et l'ensemble invariant initial est donné en ligne continue. . . . . 191
- 8.9 Domaine d'attraction pour le système (8.2) délimités par des + bleus, avec des trajectoires commençant des sommets de ce dernier domaine (lignes rouges). L'ensemble de contraintes  $\mathbf{Y}$  est donné en traits fins et pointillés. Le traitement appliqué est le traitement agressif. . . . . 192
- 8.10 Ensembles invariants pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$  en fonction les quantités maximales limitées des médicaments  $y_{max}$  et  $z_{max}$ , en appliquant le traitement agressif. . . . . 193
- 8.11 Domaines d'attraction pour le système (8.2), délimités par des + noirs ( $y_{max} = z_{max} = 110mg$ ), bleus ( $y_{max} = z_{max} = 100mg$ ), verts ( $y_{max} = z_{max} = 80mg$ ) et jaunes ( $y_{max} = z_{max} = 50mg$ ), avec des trajectoires (lignes rouges) commençant des sommets de ces derniers domaines. Le traitement appliqué est le traitement agressif. L'ensemble de contraintes est montré en traits fins et pointillés. . . . 193



# Liste des tableaux

7.1	Paramètres du modèle dynamique (7.1) . . . . .	127
7.2	Unités des variables et des entrées de commande du modèle (7.1) . . . . .	128
7.3	Unités des variables et de l'entrée de contrôle du modèle (7.28) . . . . .	165
8.1	Termes constituant le modèle dynamique (8.2) avec leurs descriptions . . . . .	177
8.2	Paramètres du modèle dynamique (8.2) . . . . .	178
8.3	Unités des variables et des entrées de contrôle du modèle (8.2) . . . . .	179



# Notations et acronymes

## Notations

$\leq, \geq, =$	Opérateurs élément par élément.
$\mathbb{N}$	Ensemble des nombres entiers naturels.
$\mathbb{Z}$	Ensemble des nombres entiers relatifs.
$\mathbb{R}$	Ensemble des nombres réels.
$\mathbb{R}_+$	Ensemble des nombres réels non négatifs.
$\mathbb{R}_-$	Ensemble des nombres réels non positifs.
$\mathbb{R}^n$	Espace de coordonnées réelles à $n$ dimensions.
$a_h$	Dimension du vecteur $h$ .
$\mathbb{N}_a$	Ensemble des nombres naturels inférieures ou égales à $a \in \mathbb{N}$ , avec $a \geq 1$ .
$M^T$	Transposée de la matrice $M$ .
$M^{-1}$	Inverse de la matrice $M$ .
$M_{(i)}$	$i$ -ième colonne de la matrice $M \in \mathbb{R}^{n \times m}$ , avec $i \in \mathbb{N}_a$ .
$M_i$	$i$ -ième ligne de la matrice $M \in \mathbb{R}^{n \times m}$ , avec $i \in \mathbb{N}_a$ .
$M_{i,j}$	Élément de la matrice $M$ qui occupe la $i$ -ième colonne et la $i$ -ième ligne.
$I_m$	Matrice identité de dimension $m \in \mathbb{N}$ .
$[x, y]$	Ensemble des nombres supérieurs ou égaux à $x$ et inférieurs ou égaux à $y$ .
$Co(D)$	Enveloppe convexe de l'ensemble $D \subseteq \mathbb{R}^n$ , c.-à-d. l'ensemble des points qui peuvent être écrits comme une combinaison convexe de certains éléments de l'ensemble $D$ .
$\partial D$	Frontière de l'ensemble $D \subseteq \mathbb{R}^n$ .
$int(D)$	Intérieur de l'ensemble $D \subseteq \mathbb{R}^n$ .
$\alpha D$	Ensemble $\alpha D = \{\alpha x : x \in D\}$ , avec $\alpha \geq 0$ et $D \subseteq \mathbb{R}^n$ .
$\nabla_x f(x_0)$	Gradient de la fonction $f : X \rightarrow Y$ par rapport à $x \in X$ évalué à $x_0 \in X$ .
$graphe(f)$	$graphe(f) = \{(x, y) \in X \times Y : y = f(x)\} = \{(x, f(x)) : x \in X\}$ , avec $f$ une fonction de $X$ dans $Y$ .
$f(D)$	Image de l'ensemble $D \subseteq \mathbb{R}^n$ par la fonction $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ : $f(D) = \{f(x) : x \in D\}$ .
$sgn(\cdot)$	Opérateur signe.
$\phi_\Omega(\eta)$	Fonction support de $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ évalué à $\eta \in \mathbb{R}^n$ , voyons le Chapitre 2.
$\bigcup_{x \in X} D(x)$	Union des ensembles $D(x)$ tel que $x \in X$ et $D(x) \subseteq \mathbb{R}^n$ .
$ v $	Valeur absolue élément par élément du vecteur $v \in \mathbb{R}^n$ .
$\ v\ _p$	Norme $p$ du vecteur $v \in \mathbb{R}^n$ , avec $p \in \mathbb{N}$ .

## Acronymes

<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique.
<b>LDI</b>	Linear Difference Inclusions.
<b>DI</b>	Difference Inclusions.
<b>CDI</b>	Convexe Difference Inclusions.
<b>LMI</b>	Linear Matrix Inequality.
<b>BMI</b>	Bilinear Matrix Inequality.
<b>LP</b>	Linear Programming.
<b>SDP</b>	Semidefinite Positive programming.
<b>CATS</b>	Computer-Assisted Therapeutic Strategies.
<b>AML</b>	Acute Myeloblastic Leukemia.
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor.
<b>NK cells</b>	Natural Killer cells.
<b>CD8+ T cells</b>	A cytotoxic T lymphocyte.

# Introduction

Dans ce chapitre, le contexte et les motivations pour entreprendre cette thèse sont donnés dans un premier temps. Ensuite, les résultats et les contributions de cette thèse sont présentés avec l'organisation du manuscrit.

## Sommaire

<b>1.1</b>	<b>Contexte de la thèse et motivations</b>	<b>1</b>
1.1.1	Méthodes de la théorie des ensembles pour le contrôle robuste	2
1.1.2	Domaines d'attraction pour les modèles du cancer	4
<b>1.2</b>	<b>Organisation de la thèse</b>	<b>6</b>
<b>1.3</b>	<b>Publications</b>	<b>9</b>

## 1.1 Contexte de la thèse et motivations

D'après la littérature, nous savons que :

- Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde ;
- Chaque année, des milliers de personnes sont atteints par cette maladie et plus que la moitié des personnes touchées n'arrivent pas à le vaincre ;
- Les essais cliniques pour évaluer les protocoles de traitements sont coûteux et l'utilisation de la modélisation mathématique peut être une alternative efficace et moins coûteuse.

Afin d'exploiter la modélisation mathématique pour la conception des thérapies tumorales, des travaux ont été menés au GIPSA-Lab et en particulier dans le cadre du projet CATS-INSERM. Ces travaux visent à exploiter la modélisation mathématique de la croissance tumorale avec les outils du contrôle avancé, afin de guider les thérapies pour assurer une contraction maximale de la tumeur.

Dans la littérature, plusieurs techniques ont été utilisées pour répondre à cette problématique, certaines sont basées sur le contrôle optimal (PILLIS et al. 2007 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a ; SWAN, 1990 ; MARTIN, 1992 ; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006 ; MATVEEV et SAVKIN, 2002) et d'autres sur le contrôle en boucle fermée (CHAREYRON et ALAMIR, 2009 ; ALAMIR, 2014 ; ALAMIR, 2015 ; SZELES et al. 2012 ; CUSIMANO, PALUMBO et PAPA, 2015). Dans les travaux de cette thèse, nous utilisons les méthodes de la théorie des ensembles. Ainsi, les travaux de cette thèse s'inscrivent dans le cadre de la continuité des

travaux déjà menés au GIPSA-Lab sur le contrôle de la croissance tumorale et les méthodes de la théorie des ensembles. Ils ont comme objectifs :

1. La contribution au développement des méthodes de la théorie des ensembles pour l'analyse et le contrôle des systèmes non linéaires et incertains ;
2. Le développement d'outils numériques pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les modèles du cancer en présence de traitements, en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles.

Dans la suite, nous donnons le contexte de la thèse et nous détaillons chaque objectif.

### 1.1.1 Méthodes de la théorie des ensembles pour le contrôle robuste

Génériquement, dans le contexte de la théorie du contrôle, les techniques qui sont théoriquement basées sur certaines propriétés des sous-ensembles de l'espace d'état du système pourraient être désignées comme des méthodes de la théorie des ensembles. L'avantage de ces méthodes réside dans le fait qu'elles conduisent à caractériser des sous-ensembles tels que la propriété de stabilité et/ou de convergence du système dans cette région avec d'autres performances sont implicitement assurées.

Ces méthodes permettent la prise en compte de plusieurs contraintes, pendant les phases de l'analyse et la synthèse des contrôleurs pour des systèmes non linéaires et incertains : la satisfaction des contraintes dures sur l'état du système ; la robustesse vis-à-vis des incertitudes paramétriques, additives ou multiplicatives et des perturbations extérieures et la satisfaction des performances attendues des contrôleurs.

Une approche efficace apparue dans la littérature, qui peut satisfaire les contraintes citées ci-dessus, consiste à associer les méthodes de la théorie des ensembles avec l'approche du pire des cas permettant de considérer le cas le plus défavorable.

Les méthodes de la théorie des ensembles sont souvent caractérisées par la convexité des sous-ensembles qu'elles fournissent et par la possibilité de développement d'algorithmes permettant le calcul de ces sous-ensembles avec une complexité numériquement traitable. Pour l'analyse et la synthèse des contrôleurs, la notion de domaine d'attraction joue un rôle important : il est l'ensemble de toutes les conditions initiales qui ne violent pas les contraintes posées sur le système. Dans l'espace d'état, ce domaine est la région de stabilité pour le système dynamique. Ainsi, la solution à plusieurs problèmes de stabilité consiste à déterminer cette région.

Une attention particulière pour les méthodes de la théorie des ensembles a été donnée par plusieurs auteurs, pour l'étude des problèmes de contrôle liés aux systèmes linéaires, (GILBERT et TAN, 1991 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; BLANCHINI, 1999 ; BLANCHINI, 1994 ; DÓREA et HENNET, 1996 ; BHAYA et DAS 1994 ; BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; GLOVER et SCHWEPPE, 1971 ; RAKOVIĆ et KOURAMAS, 2006 ; ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011 ; TARBOURIECH et BURGAT, 1994). Ainsi, des techniques conduisant à la caractérisation des domaines d'attraction, en présence des contraintes sur l'état du système et/ou sur les entrées de contrôle et/ou sur les incertitudes, ont été développées (GILBERT et TAN, 1991 ; KOLMANOVSKY et

GILBERT, 1998 ; BLANCHINI, 1999 ; BLANCHINI, 1994 ; BLANCHINI et MIANI, 2008).

La caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes non linéaires, en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles, reste un problème ouvert et ambitieux. Dans (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011), les auteurs ont développé plusieurs techniques, basées sur les méthodes de la théorie des ensembles, pour caractériser les domaines d'attraction des systèmes saturés, à savoir des systèmes dont les entrées de contrôle sont contraintes à ne pas dépasser certaines limites.

Comme beaucoup de systèmes, que nous rencontrons dans la pratique, présentent des saturations sur les entrées de contrôle, notre premier objectif est de développer une méthode pour caractériser les domaines d'attraction des systèmes saturés.

Les travaux de thèse réalisés dans (FIACCHINI, 2010) avaient pour objectif l'utilisation des techniques de la théorie des ensembles pour les systèmes linéaires afin de développer des méthodes pour caractériser les domaines d'attraction de certains types de systèmes non linéaires (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011b ; FIACCHINI, ALAMO et CAMACHO, 2012 ; ALAMO et al. 2009 ; FIACCHINI, ALAMO et CAMACHO, 2010). En général, ces méthodes sont basées sur la représentation d'un système non linéaire par un système extension d'inclusions aux différences convexes (CDI en anglais qui abrège Convex Difference Inclusions) puis sur l'application des méthodes classiques de la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes linéaires. Cela conduit à la caractérisation du domaine d'attraction de ce dernier système qui est également le domaine d'attraction du système non linéaire. Un système CDI peut présenter un système non linéaire si le graphe de la fonction non linéaire qui définit le système non linéaire est contenu dans le graphe de la fonction qui définit le système CDI.

Notre deuxième objectif, dans cette thèse, consiste à généraliser cette méthode et l'étendre afin de développer des méthodes permettant la caractérisation des domaines d'attraction pour des systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques et/ou additives et/ou multiplicatives.

Une application importante de ces méthodes est le contrôle de la croissance tumorale en présence d'un traitement, qui peut être seul ou en combinaison avec d'autres traitements, pour les raisons suivantes :

- Les débits d'injection de médicaments sont limités pour éviter l'intoxication des patients et ces contraintes peuvent être prises avec les méthodes de la théorie des ensembles ;
- Des contraintes sur certaines cellules peuvent être posées facilement pour éviter l'intoxication des patients ;
- La région saine peut être décrite par des ensembles ;
- Le traitement agressif peut être analysé avec ces méthodes ;
- Différents protocoles de traitement peuvent être analysés avec ces méthodes ;
- La comparaison entre plusieurs protocoles de traitements peut être faite facilement ;
- Les avantages pour un traitement combiné peuvent être déterminés avec ces méthodes.

Nous donnons plus de détails dans la suite.

### 1.1.2 Domaines d'attraction pour les modèles du cancer

Le cancer est une maladie qui est caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules. Ce phénomène est le résultat de la transgression des mécanismes de régulation, qui assure le développement harmonieux de notre organisme, faite par certaines types de cellules. Ces cellules se multiplient de façon anarchique et finissent par donner naissance à des tumeurs de plus en plus grosses. Ces tumeurs sont caractérisées par leur capacité à se développer rapidement en envahissant puis en détruisant les zones qui les entourent (organes). Cette maladie tue chaque année des milliers de personnes par jour dans le monde. L'être humain peut être confronté à plusieurs types de cancer : des cancers solides qui se développent dans différents tissus (peau, os, organes) ou liquides (sanguins) qui se développent dans le sang et les systèmes lymphatiques. Aujourd'hui, plusieurs types de traitements médicaux existent. Nous citons la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les traitements ciblés (anti-angiogénique) et l'immunothérapie. L'objectif de ces traitements est d'obtenir la guérison en éradiquant la tumeur tout en minimisant les effets des médicaments sur la santé des patients. Dans le cas où la guérison n'est pas possible, le traitement a pour objectif d'inhiber la croissance de la tumeur afin de permettre aux patients de mener une vie proche de la normale. Ces traitements donnent de bons résultats, toutefois ils engendrent des effets secondaires négatifs qui peuvent dans certains cas amener le patient à des états critiques.

L'efficacité de ces traitements dépend de la manière avec laquelle les médicaments sont administrés (protocoles d'administration de médicaments), les débits d'injection de médicaments maximaux, la fréquence d'administration, les quantités de médicaments maximales admissibles et le temps de traitement. Dans certains cas, la combinaison entre plusieurs traitements est nécessaire, car la combinaison permet d'éviter les obstacles que rencontrent chaque traitement en application seul. Par conséquent, les choix des meilleures modalités du traitement sont primordiaux pour l'éradication de la tumeur avec moins de séquelles possibles et cela nécessite une concertation entre plusieurs disciplines. Ainsi, plusieurs chercheurs scientifiques et médecins ont été attirés à travailler sur ce sujet, afin d'aider les patients qui souffrent de cette maladie.

Une approche plus efficace pour déterminer les protocoles de traitements, afin d'obtenir une contraction de la tumeur, est basée sur l'utilisation des modèles mathématiques du cancer qui reproduisent l'évolution de la tumeur en présence de différents traitements. Dans la littérature, plusieurs modèles mathématiques pour simuler l'évolution de la tumeur sont apparus au cours de ces dernières décennies. Certains d'entre eux sont basés sur l'évolution des différentes populations de cellules (AFENYA, 1996; AFENYA et BENTIL, 1998; HAHNFELDT et al. 1999; MATVEEV et SAVKIN, 2002; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006). Ces modèles peuvent incorporer l'effet des médicaments sur l'évolution de la tumeur comme les médicaments cytotoxiques, anti-angiogéniques ou leur combinaison. Au cours de ces dernières années, ces modèles mathématiques du cancer ont été largement utilisés pour la conception des thérapies tumorales basées sur la théorie du contrôle, en appliquant le contrôle optimal (PILLIS et al. 2007; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a), ou le contrôle en boucle fermée (CHAREYRON et ALAMIR, 2009; ALAMIR, 2014; ALAMIR, 2015).

Plusieurs objectifs de la conception des protocoles d'administrations efficaces fondés sur la théorie du contrôle ont été posés dans la littérature. Dans certains cas, le but principal est

d'optimiser les quantités des médicaments impliqués dans le traitement tout en assurant que la taille de la tumeur ne dépasse pas un niveau prescrit à la fin de la période du traitement. Dans d'autres cas, l'objectif est de maximiser la contraction de la tumeur à la fin du traitement sous certaines contraintes sur la santé du patient (MATVEEV et SAVKIN, 2002 ; CHAREYRON et ALAMIR, 2009 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a ; ALAMIR, 2015 ; DE PILLIS et RADUNSKAYA, 2001). Minimiser, simultanément, la taille de la tumeur à la fin de la période du traitement et les quantités de médicaments est également pris en compte dans (ALAMIR, 2014). Afin de minimiser les effets secondaires causés par les traitements, la prescription d'un état sain est souvent utilisé. Cet état est défini par la quantité des cellules normales qui devrait être au-dessus d'un niveau donné (MATVEEV et SAVKIN, 2002 ; MURRAY, 1994). Dans les travaux de cette thèse, nous nous intéressons aux travaux sur le cancer et le contrôle de la croissance tumorale.

Les travaux que nous trouvons dans la littérature ont pour objectifs de synthétiser des protocoles d'administration de médicaments permettant de conduire l'état du patient de son état initial à un état que nous jugeons sain. En général, l'état du patient est défini par la taille de la tumeur et la taille d'autres cellules qui sont en interaction avec la tumeur et qui peuvent être endommagées par les médicaments. Ces travaux sont basés sur l'application de la théorie du contrôle, et c'est dans ce contexte que d'autres travaux de recherche au GIPSA-Lab ont été entrepris.

L'objectif final, de ces travaux de thèse, est de développer des outils numériques pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les modèles du cancer. Ces domaines d'attraction représentent tous les états initiaux des patients pour lesquels des administrations thérapeutiques efficaces existent. Une administration thérapeutique est efficace si elle permet de conduire l'état initial du patient à un état sain sans causer des effets néfastes sur sa santé. Les domaines d'attraction peuvent être liés à des quantités de médicaments ou à un protocole d'administration de médicaments donnés a priori.

A partir de ces domaines d'attraction, les professionnels de la santé peuvent, pour un patient donné, extraire des informations sur :

- L'existence d'un protocole d'administration thérapeutique efficace ;
- Le protocole d'administration thérapeutique efficace entre plusieurs protocoles ;
- Les quantités nécessaires de médicaments ;
- Le temps du traitement.

Les outils développés dans cette thèse sont basés sur les méthodes de la théorie des ensembles. Génériquement, ces méthodes font référence à des techniques concernant les propriétés partagées par tous les éléments d'un ensemble de l'espace d'état du système. Nous pouvons citer la propriété d'invariance d'un ensemble. En effet, le domaine d'attraction d'un système correspond à l'ensemble invariant maximal.

L'évolution de la tumeur varie d'un patient à un autre en fonction de l'âge, du sexe et d'autres caractéristiques du corps humain. Développer un modèle mathématique générique qui reproduit avec exactitude l'évolution de la tumeur de tous les êtres humains est une tâche difficile. Cependant, nous pouvons généraliser un modèle mathématique et le considérer comme un simulateur universel en supposant que les paramètres qui définissent le modèle sont incertains. Ainsi, d'autres objectifs ont été visés pendant la thèse. Ces objectifs consistent

en la prise en compte d'incertitudes paramétriques, additives et multiplicatives pendant la caractérisation des domaines d'attraction.

L'apparition d'effets néfastes pendant l'administration de médicaments en utilisant des fortes doses, nous a poussés à prendre en compte des saturations sur les quantités de médicaments à administrer instantanément.

Les outils développés dans cette thèse dépendent du type de traitement et le modèle mathématique choisi pour simuler l'évolution de la tumeur. Les outils sont donnés explicitement pour chaque cas. Dans le premier cas, nous nous sommes concentrés sur la chimiothérapie du cancer et dans le second sur la combinaison du traitement anti-angiogénique avec la chimiothérapie du cancer.

## 1.2 Organisation de la thèse

Les travaux de cette thèse sont divisés en trois parties :

### **Première partie : Rappels**

Cette partie est divisée en trois chapitres :

Dans le **deuxième chapitre**, les concepts d'ensemble convexe et de fonction convexe et leurs rôles dans l'optimisation convexe sont introduits. Quelques définitions, outils et propriétés, importants dans le processus de résolution des problèmes de contrôle des systèmes dynamiques en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles, sont donnés.

Dans le **troisième chapitre**, les méthodes de la théorie des ensembles sont rappelées, en mettant en évidence l'utilité de cette théorie pour répondre efficacement à des problématiques du contrôle des systèmes linéaires ou non linéaires avec contraintes dures. Ainsi, des contraintes sur les évolutions des systèmes, sur les commandes admissibles et les incertitudes qui perturbent les comportements nominaux des systèmes peuvent être prises en compte dans l'analyse et la synthèse des lois de commande. La propriété principale qui peut être partagée par tous les éléments d'un ensemble est l'invariance. En effet, le domaine d'attraction d'un système correspond à l'ensemble invariant maximal.

Dans la première partie du troisième chapitre, les concepts d'ensemble invariant contrôlable robuste, d'ensemble contrôlable robuste en un pas et d'ensemble contrôlable robuste maximal, avec leurs rôles dans le contrôle robuste des systèmes avec contraintes, sont présentés. Quelques résultats concernant les méthodes de la théorie des ensembles, qui sont utiles pour le développement de procédures algorithmiques conduisant au calcul de tels ensembles, sont donnés.

Dans la deuxième partie du troisième chapitre, la définition d'un ensemble contractif robuste est donnée avec les liens qui existent entre le concept d'invariance, de contraction des ensembles et de stabilité des systèmes dynamiques.

Dans la dernière partie du troisième chapitre, le concept du domaine d'attraction d'un

système dynamique, avec son rôle dans l'analyse de la stabilité et la synthèse des lois de commande sont introduits. Deux méthodes classiques pour la caractérisation de tels domaines pour les systèmes linéaires incertains sont rappelées. La difficulté pour déterminer tels domaines pour les systèmes non linéaires est exposée. Quelques concepts et méthodes capables d'estimer ce domaine pour les systèmes non linéaires sont également donnés.

Dans le **quatrième chapitre**, la problématique liée aux traitements anticancéreux est rappelée. Dans un premier temps, les mécanismes de développement d'une tumeur sont donnés. Un aperçu des thérapies les plus utilisées est introduit. Un aperçu de plusieurs types de modèles de croissance tumorales, qui ont été utilisés dans la modélisation des traitements anticancéreux, est fourni. Beaucoup de travaux comprennent l'optimisation du traitement du cancer. Comme autant de modèles mathématiques ont été publiés au cours des 50 dernières années, nous ne prétendons pas être exhaustifs mais nous voudrions introduire quelques modèles et objectifs des traitements, afin de décrire et optimiser le sort de population des cellules cancéreuses. Ce chapitre fournit une méthodologie à suivre pour la caractérisation des domaines d'attraction des modèles du cancer avec différents traitements qui sera développée ultérieurement.

### **Deuxième partie : Domaines d'attraction des systèmes non linéaires**

Cette partie est divisée en deux chapitres :

Le **cinquième chapitre** considère le problème de la caractérisation des ellipsoïdes invariants et contractifs, pour les systèmes saturés à temps discret, comme un problème d'estimation du domaine d'attraction. La stabilité asymptotique d'un système saturé et contrôlé est assurée par la propriété de la contraction de l'ensemble invariant. Des conditions suffisantes pour l'existence d'une fonction de Lyapunov quadratique induite à partir d'un ellipsoïde contractif sont établies, à travers la solution d'un problème d'optimisation non linéaire donné sous forme d'inégalités matricielles bilinéaires (BMIs en anglais qui abrège Bilinear Matrix Inequalities). Quelques considérations de calcul sont analysées pour résoudre le problème de la complexité de cette BMI. Un exemple illustratif est donné afin de démontrer l'efficacité des résultats proposés.

Dans le **sixième chapitre**, le problème de la stabilisation des systèmes non linéaires incertains est introduit. Deux types d'incertitudes sont considérées. La notion de domaine d'attraction pour ces systèmes incertains est introduite. Une condition suffisante pour l'invariance d'un système non linéaire avec incertitudes paramétriques est donnée, en exploitant les avantages de la convexité. Une méthode pour la caractérisation du domaine d'attraction d'un système non linéaire avec incertitudes paramétriques est donnée. Une autre méthode pour le cas des systèmes non linéaires avec incertitudes additives est développée. Ces méthodes sont basées sur la représentation des systèmes non linéaires par des systèmes extensions CDI incertains, puis sur l'application des méthodes classiques des systèmes linéaires qui sont valables pour ce type de systèmes.

### **Troisième partie : Méthodes de la théorie des ensembles pour les modèles du cancer**

Cette partie est divisée en deux chapitres :

Le **septième chapitre** est consacré à l'étude de la chimiothérapie du cancer. Il développe

des méthodes numériques pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les modèles de la chimiothérapie du cancer. Ces domaines d'attraction sont les ensembles de tous les états initiaux des patients (populations des cellules tumorales et normales), tels que pour chaque état il existe un protocole d'administration de médicaments cytotoxiques efficace. Le modèle mathématique simule la dynamique des cellules tumorales et normales en présence de médicaments cytotoxiques. Un protocole d'administration de médicaments cytotoxiques est efficace si l'éradication des cellules tumorales est atteinte tout en assurant que la population des cellules normales soit supérieure à niveau prescrit. La population des cellules normales est considérée comme un indicateur de la santé des patients.

Plusieurs contraintes sont considérées : la présence d'un niveau élevé d'incertitude qui affecte les paramètres du modèle ; la présence de dynamiques non modélisées qui est acceptées par le besoin d'avoir un modèle plus orienté contrôle ; la quantité de médicaments cytotoxiques admissible pour le traitement à administrer d'une manière efficace durant la période de traitement. Le problème est posé en termes de calcul du domaine d'attraction et est résolu en appliquant les méthodes de la théorie des ensembles rappelées dans le Chapitre 3, et développées dans le Chapitre 6.

L'outil numérique final est développé et enrichi de la manière suivante :

1. Le modèle nominal de la chimiothérapie du cancer est considéré ;
2. Des incertitudes paramétriques sont ajoutées aux contraintes ;
3. Des incertitudes proportionnelles aux états des patients sont prises en compte dans le modèle mathématique ;
4. Une contrainte sur la quantité de médicaments cytotoxiques est considérée.

Dans ce chapitre, il est montré que le domaine d'attraction le plus large ne correspond pas à la chimiothérapie agressive.

Le **huitième chapitre** est consacré à l'étude du traitement anti-angiogénique en combinaison avec la chimiothérapie du cancer. Ce dernier chapitre développe un outil numérique pour la caractérisation des domaines d'attraction pour le modèle du cancer en présence du traitement anti-angiogénèse en combinaison avec la chimiothérapie. Ces domaines sont relatifs à des quantité de médicaments connues a priori qui sont posées pour éviter l'intoxication des patients. Par conséquent, étant donné l'état d'un patient, l'existence des protocoles efficaces peut être inspectée en analysant ces domaines d'attraction. À partir de ces domaines, les quantités nécessaires de médicaments et la durée du traitement peuvent être déterminées.

L'application des méthodes de la théorie des ensembles pour ce modèle vise à confirmer la possibilité d'appliquer ces méthodes à différents modèles simulant la croissance tumorale.

Les outils numériques spécifiques pour chaque modèle du cancer, permettant de déterminer les domaines d'attraction de ces derniers, sont des outils numériques basés sur la modélisation mathématique de la croissance tumorale. Ces domaines peuvent être utilisés pour aider les professionnels de la santé pour extraire des informations sur l'efficacité ou l'existence des protocoles d'administration de médicaments pour différents patients.

### Conclusions et perspectives

Le **dernier chapitre** résume les travaux développés dans cette thèse et propose des directions futures de recherche envisageables.

## 1.3 Publications

Ce travail de thèse a donné lieu à plusieurs publications acceptées/soumises dans des conférences internationales.

### *Papier journal :*

- **R. Riah**, M. Fiacchini et M. Alamir. Control and robust invariance-based analysis applied to cancer chemotherapy model. Dans : International journal of control (soumis).

### *Papiers conférences :*

- **R. Riah**, M. Fiacchini et M. Alamir. Domain of attraction estimation of cancer chemotherapy model affected by state proportional uncertainty. Dans : Proceedings of the 15th IEEE European Control Conference (ECC). June 29 - July 1, 2016, Aalborg, Denmark.
- **R. Riah**, M. Fiacchini et M. Alamir. Invariance-based analysis of cancer chemotherapy. Dans : Proceedings of the 2015 IEEE Conference on Control Applications (CCA), pages 1111-1116. September 21-23, 2015, Sydney, Australia.
- **R. Riah** et M. Fiacchini. New condition for invariance of ellipsoidal sets for discrete-time saturated systems. Dans : Proceedings of the 2015 IEEE Conference on Control Applications (CCA), pages 1856-1861. September 21-23, 2015, Sydney, Australia.



Première partie

Rappels



# Analyse et optimisation convexe

---

Les concepts d'ensemble convexe et de fonctions convexes et leur rôle dans l'optimisation convexe sont introduits. Quelques définitions, outils et propriétés, importants dans le processus de résolution des problèmes de contrôle des systèmes dynamiques en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles, sont donnés.

## Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Définitions et propriétés</b>	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Ensembles convexes populaires</b>	<b>18</b>
2.3.1	Polyèdre	20
2.3.2	Ellipsoïde	23
<b>2.4</b>	<b>Optimisation convexe</b>	<b>24</b>
<b>2.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>30</b>

---

## 2.1 Introduction

Beaucoup de problèmes de contrôle peuvent être mis sous forme de problèmes d'optimisation convexe, qui peuvent être linéaires ou non linéaires. Cela est motivé par l'existence des méthodes efficaces qui permettent de déterminer les solutions de ces problèmes avec précision. En général, ces méthodes exploitent la convexité des éléments constituant le problème d'optimisation. En effet, une solution optimale locale pour un problème d'optimisation convexe est une solution optimale globale.

Les méthodes de la théorie des ensembles sont des techniques souvent utilisées dans la littérature, afin de traiter les problèmes de contrôle des systèmes incertains, où la robustesse des lois de commande proposées, vis-à-vis des incertitudes qui affectent la dynamique du système, est primordiale. Des contraintes sur les performances des contrôleurs peuvent être également ajoutées. L'avantage de ces méthodes est la possibilité d'utiliser des procédures algorithmiques avec une complexité raisonnable. Et cela est dû au fait que ces méthodes exploitent la convexité des ensembles et des fonctions.

Des études qui analysent les propriétés de convexité et leurs utilisations pour la résolution de problèmes d'optimisation sont données dans (BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; BORWEIN et LEWIS, 2010 ; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001). Dans ce chapitre, nous ne cherchons pas

à examiner en détails ces études, mais nous visons à rappeler une partie des généralités des travaux effectués par ces chercheurs, avec quelques terminologies et notations, que nous allons utiliser dans cette thèse.

## 2.2 Définitions et propriétés

Les méthodes de la théorie des ensembles pour le contrôle des systèmes dynamiques font référence à des techniques mathématiques capables de déterminer des ensembles dans l'espace d'état du système, tel que les éléments de ces ensembles partagent certaines propriétés (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; FIACCHINI, 2010).

Beaucoup de ces techniques ont pour objectif de déterminer des ensembles convexes. Ainsi, tous les résultats que nous allons présenter dans cette thèse sont basés sur la convexité. En effet, les propriétés des ensembles convexes et des fonctions convexes sont largement exploitées, puisque, étant donné un ensemble convexe  $\Omega$  et une fonction convexe  $f$ , la convexité permet la formulation de certaines propriétés de la fonction  $f$  dans  $\Omega$  avec des conditions qui impliquent des sous-ensembles de l'ensemble  $\Omega$  (BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; ROCKAFELLAR, 1970 ; SCHNEIDER, 2013 ; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001). Ainsi, la convexité mérite un intérêt particulier dans cette thèse.

Dans la littérature, nous trouvons plusieurs travaux sur l'analyse et l'étude de la convexité (BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; ROCKAFELLAR, 1970 ; SCHNEIDER, 2013 ; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001).

L'importance de la convexité pour les méthodes de la théorie des ensembles pour le contrôle est multiple. La première raison est la grande complexité de représentation et de calcul induite par des ensembles non convexes. Ainsi, du point de vue pratique, habituellement, les procédures algorithmiques standards liées à l'invariance par exemple génèrent des séquences d'ensembles dont la complexité explose après quelques pas en utilisant des ensembles non convexes. La deuxième raison est le fait que dans la littérature les familles des ensembles qui sont souvent considérées dans les cas des problèmes pratiques partagent la propriété de convexité, par exemple, les ellipsoïdes, les polyèdres, les zonotopes et les boîtes. Par conséquent, il est utile de rappeler quelques définitions de base et les propriétés liées à la convexité des ensembles et des fonctions.

Nous commençons par donner cette définition qui est importante dans la suite de cette thèse :

**Définition 2.1** ((BOYD et VANDENBERGHE, 2004))

– Une matrice  $M = M^T$  est définie positive, c.-à-d.  $M \succ 0$ , si et seulement si  $x^T M x > 0$  pour tout  $x \neq 0$  et  $x^T M x = 0$  pour  $x = 0$ . D'une manière équivalente si  $\lambda_{\min}(M) > 0$  avec  $\lambda_{\min}(M)$  la valeur propre minimale de la matrice  $M$  ;

– Une matrice  $M = M^T$  est semidéfinie positive, c.-à-d.  $M \succeq 0$ , si et seulement si  $x^T M x \geq 0$  pour tout  $x$ , ou  $\lambda_{\min}(M) \geq 0$ .

En géométrie, une figure est convexe si elle contient avec une paire quelconque de ses points

$x, y$ , également le segment entier  $[x y]$  reliant les deux points (BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001). Cela est exactement la définition d'ensemble convexe dans le cas multidimensionnel. Dans la suite, nous donnons la définition d'un segment  $[x y]$ , pour tout  $x, y$  appartenant à un ensemble  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ .

**Définition 2.2 (Ensemble convexe (BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001 ; BOYD et VANDENBERGHE, 2004))**

– Soient  $x, y$  deux points dans  $\mathbb{R}^n$ . L'ensemble

$$[x y] = \left\{ \lambda x + (1 - \lambda)y : 0 \leq \lambda \leq 1 \right\}$$

est appelé un segment avec les extrémités  $x$  et  $y$ .

– Un sous-ensemble  $\Omega$  de  $\mathbb{R}^n$  est convexe s'il contient avec une paire quelconque de ses points  $x, y$  également le segment entier  $[x y]$  :

$$\forall x \in \Omega, \quad \forall y \in \Omega, \quad 0 \leq \lambda \leq 1 \quad \Rightarrow \quad \lambda x + (1 - \lambda)y \in \Omega.$$

D'après cette définition, nous notons que l'ensemble vide est un ensemble convexe. La Figure 2.1 montre un exemple d'illustration de la notion de convexité d'un ensemble.

Un autre concept très important pour la définition d'un ensemble convexe est la combinaison linéaire  $y$  pour un ensemble donné de vecteurs,  $\Omega = \{y_i \in \mathbb{R}^n : i = 1, \dots, m\}$ . Cette combinaison linéaire  $y$  est donnée comme suit :

$$y = \sum_{i=1}^m \lambda_i y_i,$$

avec  $\lambda_i \in \mathbb{R}$  un coefficient réel. En utilisant cette définition, nous arrivons à la notion de combinaison affine. Cette dernière est une combinaison linéaire avec la somme des coefficients  $\lambda_i, i = 1, \dots, m$  qui est égale à 1. Ainsi, nous allons donner la définition de combinaison convexe.

**Définition 2.3 ((BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001 ; ROCKAFELLAR, 1970))**

Soit un ensemble de vecteurs  $\Omega = \{y_i \in \mathbb{R}^n : i = 1, \dots, m\} \subseteq \mathbb{R}^n$ . La combinaison convexe des vecteurs de l'ensemble  $\Omega$  est la combinaison linéaire

$$y = \sum_{i=1}^m \lambda_i y_i,$$

avec des coefficients non négatifs, tel que leur somme égale à un, c.-à-d.

$$\lambda_i \geq 0, \quad \sum_{i=1}^m \lambda_i = 1.$$

D'après ces définitions, une propriété importante des ensembles convexes peut être donnée (BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001 ; ROCKAFELLAR, 1970). En effet, un ensemble  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  est convexe si et seulement s'il contient toutes les combinaisons convexes de ses éléments. Cela signifie que, si  $\Omega$  est convexe, tout point qui peut être exprimé comme une combinaison convexe

des éléments de  $\Omega$  appartient à  $\Omega$ . Inversement, si tout point qui peut être exprimé comme une combinaison convexe des éléments de  $\Omega$  appartient à  $\Omega$ , alors la convexité de  $\Omega$  est vérifiée.

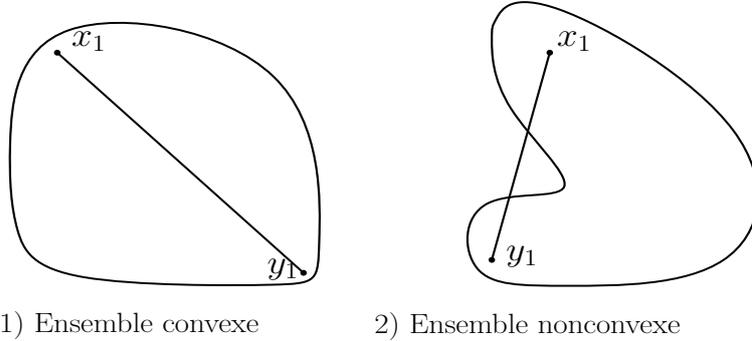


Fig. 2.1 – Exemples d'ensembles convexe et non convexe.

La convexité des fonctions permet de déduire des propriétés qui sont satisfaites par tous les éléments d'un ensemble  $\Omega$  et cela en utilisant des conditions impliquant uniquement un sous-ensemble de l'ensemble  $\Omega$ . Cette considération conduit également à des problèmes d'optimisation convexe, qui sont traitables numériquement, puis à des algorithmes dont la complexité est traitable. Ainsi, il est également utile de rappeler quelques définitions de base de convexité des fonctions.

Il existe plusieurs façons de définir la convexité d'une fonction. Une façon simple est basée sur le concept d'ensemble convexe qui fournit un sens géométrique de ces fonctions.

**Définition 2.4 (Fonctions convexes (BOYD et VANDENBERGHE, 2004; ROCKAFELLAR, 1970))**

La fonction  $f : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}$  est convexe si  $\mathbf{dom}(f)$  est un ensemble convexe et pour tout  $x_1, x_2 \in \mathbf{dom}(f)$  et  $\lambda \in \mathbb{R}$ , avec  $0 \leq \lambda \leq 1$ , nous avons :

$$f(\lambda x_1 + (1 - \lambda)x_2) \leq \lambda f(x_1) + (1 - \lambda)f(x_2), \quad (2.1)$$

avec  $\mathbf{dom}(f)$  qui représente le domaine de définition de la fonction  $f$  défini comme suit :

$$\mathbf{dom}(f) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : f(x) < +\infty \right\}.$$

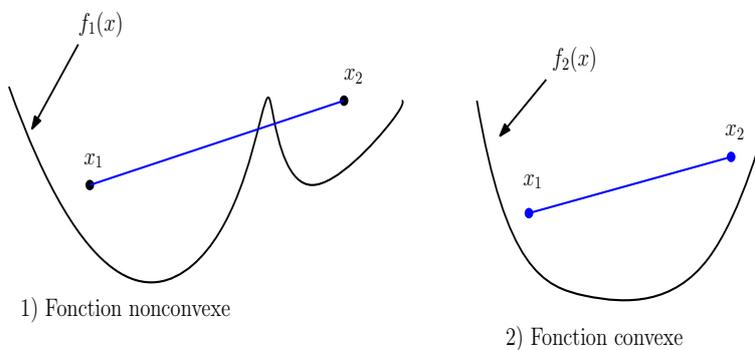


Fig. 2.2 – Exemples de fonctions convexe et non convexe.

Géométriquement, cette inégalité signifie que le segment entre les deux points  $(x_1, f(x_1))$  et  $(x_2, f(x_2))$  se trouve au dessus du graphe de la fonction  $f(x)$ , voir la Figure 2.2. Une fonction  $f$  est strictement convexe si l'inégalité (2.1) est stricte pour tout  $x_1, x_2$  tels que  $x_1 \neq x_2$  et  $0 < \lambda < 1$ . Nous disons que  $f(x)$  est concave si  $-f(x)$  est convexe et strictement concave si  $-f(x)$  est strictement convexe. Un exemple simple d'une fonction convexe est la fonction affine suivante :

$$f(x) = a^T x + b,$$

c.-à-d. la somme d'une forme linéaire avec une constante.

Pour cette fonction, nous avons toujours l'égalité dans (2.1). Ainsi, toutes les fonctions affines sont à la fois convexes et concaves. Inversement, il est évident que toute fonction qui est simultanément convexe et concave est affine.

Nous notons qu'il existe quelques opérations basiques sur les fonctions convexes (concaves), qui conservent la convexité (concavité). Certaines compositions des fonctions conservent également la convexité (concavité) (BOYD et VANDENBERGHE, 2004). D'autres conditions qui permettent d'analyser la convexité d'une fonction, en utilisant le gradient ou l'Hessien de la même fonction, peuvent être trouvées dans (BOYD et VANDENBERGHE, 2004).

Une notion importante avec laquelle nous pouvons faire le lien entre un ensemble convexe et une fonction convexe est l'épigraphe d'une fonction. Dans un premier temps, nous donnons la définition d'un épigraphe d'une fonction.

L'épigraphe d'une fonction  $f : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}$  est défini comme suit :

$$\mathbf{epi}(f) = \left\{ (x, t) : x \in \mathbf{dom}(f), f(x) \leq t \right\},$$

qui est un sous-ensemble de  $\mathbb{R}^{n+1}$ .

Une fonction est convexe si et seulement si son épigraphe est un ensemble convexe. Une fonction est concave si et seulement si son hypographe défini comme suit :

$$\mathbf{hypo}(f) = \left\{ (x, t) : x \in \mathbf{dom}(f), f(x) \geq t \right\},$$

est un ensemble convexe (BOYD et VANDENBERGHE, 2004; ROCKAFELLAR, 1970; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001). Par conséquent, les ensembles de niveau  $\alpha$  d'une fonction convexe  $f : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}$  définis comme suit :

$$\Omega_\alpha = \left\{ x \in \mathbf{dom}(f) : f(x) \leq \alpha \right\},$$

sont des ensembles convexes, pour tout  $\alpha \in \mathbb{R}$ . Cependant, l'inverse n'est pas vrai : une fonction peut avoir tous les ensembles de niveau  $\alpha \in \mathbb{R}$  qui sont convexe, mais la fonction ne peut pas être forcément convexe (BOYD et VANDENBERGHE, 2004; ROCKAFELLAR, 1970; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001).

Les propriétés des ensembles de niveau d'une fonction sont souvent utilisées comme un moyen, afin d'établir la convexité d'un ensemble en l'exprimant comme un ensemble de niveau d'une fonction convexe.

Une caractéristique importante de la convexité est le fait qu'une propriété impliquant seulement quelques éléments d'un ensemble peut être étendue à l'ensemble de points éventuellement indénombrable, lorsque nous travaillons avec les ensembles convexes et les fonctions convexes. Par exemple, le minimum d'une fonction convexe dans un ensemble convexe est caractérisé par un point de l'ensemble convexe pour lequel certaines conditions sont vérifiées.

Dans la littérature, il existe plusieurs types d'ensembles convexes. Nous pouvons citer ceux qui sont populaires en théorie du contrôle, les polyèdres et les ellipsoïdes. La différence entre les deux ensembles réside dans la forme des ensembles et la manière de les définir mathématiquement. Nous montrerons dans la suite les formes de ces ensembles et donnerons leurs définitions.

### 2.3 Ensembles convexes populaires

Tout ensemble convexe peut être défini en utilisant la fonction support d'un ensemble que nous allons définir ci-après. La fonction support d'un ensemble est un concept central de géométrie convexe. Elle est importante pour traiter les ensembles convexes fermés (BERTSEKAS, 2009; ROCKAFELLAR, 1970).

**Définition 2.5 (Fonction support d'un ensemble, (ROCKAFELLAR, 1970))**

*Soit un ensemble  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ . La fonction support de l'ensemble  $\Omega$  le long de la direction  $\eta \in \mathbb{R}^n$  est définie comme suit :*

$$\phi_{\Omega}(\eta) = \sup_{x \in \Omega} \eta^T x. \quad (2.2)$$

Le domaine dans lequel la fonction support d'un ensemble est définie est l'ensemble des  $\eta$  pour lesquels  $\eta^T x$  est borné, pour tout  $x \in \Omega$ . Si  $\Omega$  est un ensemble borné, alors le domaine est  $\mathbb{R}^n$ . A partir de ce moment, nous supposons que la fonction support d'un ensemble compact est toujours définie et calculable.

Géométriquement, la fonction support de l'ensemble  $\Omega$  le long de la direction  $\eta$  représente la plus grande "distance" absolue le long de la direction  $\eta$ , entre l'origine et la projection d'un point de la frontière de  $\Omega$  sur la direction  $\eta$  (ROCKAFELLAR, 1970). L'utilisation de la fonction support d'un ensemble est utile, afin de transformer des conditions d'inclusion en termes d'inégalités (ROCKAFELLAR, 1970). En outre, si  $\eta^T \eta = 1$ , alors  $\phi_{\Omega}(\eta)$  est la distance entre l'origine et le hyperplan de  $\Omega$  avec son vecteur normal qui est le long de la direction  $\eta$ . La Figure 2.3 montre un exemple d'illustration.

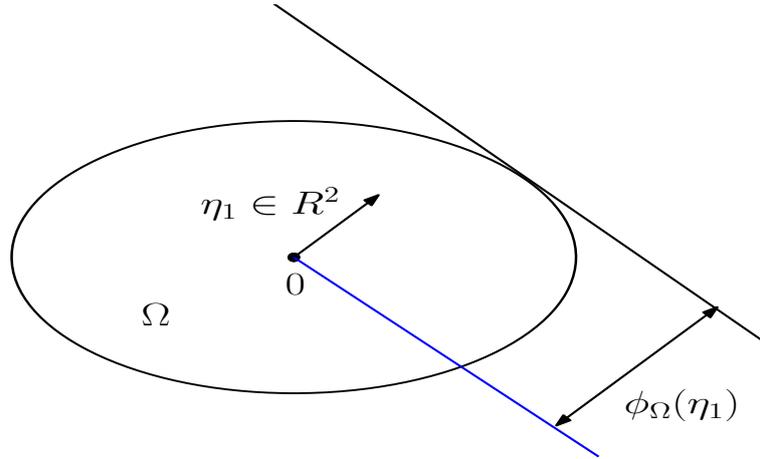


Fig. 2.3 – Illustration de la fonction support d'un ensemble  $\Omega$  le long de la direction  $\eta_1 \in \mathbb{R}^2$ .

Si l'ensemble  $\Omega$  est un ensemble borné, alors sa fonction support est définie pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ . Si  $0 \in \text{Co}(\Omega)$  alors  $\phi_\Omega(\eta) \geq 0$ , pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ . En outre, la fonction support d'un ensemble convexe non vide est une fonction positivement homogène, qui est le sens de la propriété suivante :

**Propriété 2.1** ((ROCKAFELLAR, 1970))

(P1) : Soit  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  un ensemble convexe. Alors

$$\phi_\Omega(\lambda\eta) = \lambda\phi_\Omega(\eta),$$

pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$  et tout  $\lambda > 0$ .

(P2) : Si  $\Omega$  est un ensemble fermé et convexe, alors

$$\Omega = \{x \in \mathbb{R}^n : \eta^T x \leq \phi_\Omega(\eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n\}.$$

(P3) : Soit  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  un ensemble convexe. Alors

$$\phi_{\alpha\Omega}(\eta) = \alpha\phi_\Omega(\eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n,$$

pour tout  $\alpha > 0$ .

De ces propriétés, nous avons ces résultats, que nous allons exploiter dans la suite.

Si l'ensemble  $\Omega$  est un ensemble convexe et fermé, alors il peut être déterminé en utilisant sa fonction support. Ainsi, un point appartient à l'ensemble  $\Omega$  ( $x \in \Omega$ ), si et seulement si

$$\eta^T x \leq \phi_\Omega(\eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n.$$

Cette dernière condition peut être utilisée afin de définir l'ensemble  $\Omega$ . Il est donné dans la propriété (P2). Les propriétés (P1) et (P3) permettent de simplifier certaines relations et termes impliquant ce concept.

Grâce à ces propriétés, la fonction support est l'un des concepts centraux de la géométrie convexe et il est devenu un outil très important en théorie du contrôle, et plus particulièrement dans les méthodes de la théorie des ensembles. Dans la suite, nous allons rappeler deux ensembles populaires qui peuvent être définis en utilisant la fonction support.

### 2.3.1 Polyèdre

En contrôle et en optimisation, une famille importante d'ensembles convexes utilisés dans la littérature est la famille des polyèdres. Ils peuvent être bornés ou non. L'avantage majeur des polyèdres est la précision que nous pouvons avoir dans l'approximation des représentations géométriques des contraintes convexes (BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BERTSEKAS, 2009 ; ROCKAFELLAR, 1970). L'inconvénient de ces ensembles est la complexité de représentation qui n'est pas fixe avec la dimension de l'espace (BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BERTSEKAS, 2009 ; ROCKAFELLAR, 1970) et qui dépend du nombre des sommets et des facettes. Ainsi, si le polyèdre peut approximer des ensembles convexes avec précision, la complexité augmente avec le nombre de sommets et de facettes même en dimension basse de l'espace et reste une contrainte à prendre en compte. Un polyèdre peut être représenté de deux manières différentes en fonction des informations qui le caractérise :

- Représentation demi-espaces : le polyèdre est défini par l'intersection d'un nombre fini de demi-espaces et de hyperplans, où chaque demi-espace est défini par une inégalité et chaque hyperplan est défini par une égalité ;
- Représentation sommets : le polyèdre est défini par l'enveloppe convexe d'un ensemble de sommets.

Cette section rappelle quelques concepts théoriques liés aux ensembles polyédriques. Pour plus de détails sur les ensembles polyédriques, le lecteur est invité à consulter (BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BERTSEKAS, 2009 ; ROCKAFELLAR, 1970).

#### Définition 2.6 (Polyèdre)

Un polyèdre est défini comme l'ensemble de solutions d'un nombre fini d'égalités et d'inégalités linéaires :

$$\Omega(H, h, G, g) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : \quad Hx \leq h, \quad Gx = g \right\}, \quad (2.3)$$

avec  $H \in \mathbb{R}^{m \times n}$ ,  $h \in \mathbb{R}^m$ ,  $G \in \mathbb{R}^{p \times n}$  et  $g \in \mathbb{R}^p$ .

Un polyèdre peut être défini par l'intersection d'un nombre fini de demi-espaces. Ainsi, il peut être représenté comme suit :

$$\Omega(H, h) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : \quad Hx \leq h \right\} = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : \quad H_i x \leq h_i, \quad i = 1, \dots, m \right\}. \quad (2.4)$$

Le polyèdre donné par cette dernière représentation contient l'origine si et seulement si  $h \geq 0$  ( $h_i \geq 0$ ,  $i = 1, 2, \dots, m$ ) et contient l'origine comme un point intérieur si et seulement si  $h > 0$  ( $h_i > 0$ ,  $i = 1, 2, \dots, m$ ). Géométriquement, ce polyèdre est donc l'intersection d'un nombre fini de demi-espaces de  $\mathbb{R}^n$ .

**Définition 2.7 (Polytope)**

Un polytope est un polyèdre borné.

**Remarque 2.1**

Notons que si l'ensemble  $\Omega(H, h)$  est un polytope, alors la fonction support de l'ensemble  $\Omega(H, h)$  peut être calculée en notant que le problème d'optimisation (2.2) est un problème d'optimisation linéaire.

En considérant que l'ensemble  $\Omega(H, h)$  est un polytope, avec  $H \in \mathbb{R}^{n_h \times n}$  et  $h \in \mathbb{R}^{n_h}$ , alors

$$x \in \Omega \Leftrightarrow H_i x \leq h_i = \phi_{\Omega}(H_i^T), \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}.$$

**Exemple 2.1**

La Figure 2.4 montre la représentation d'un polyèdre dans l'espace  $\mathbb{R}^2$ ,

avec  $H = \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 & -1 \\ 0 & 1 & 1 & -1 \end{pmatrix}^T$  et  $h = (2 \ 2 \ 2 \ 2)^T$ .

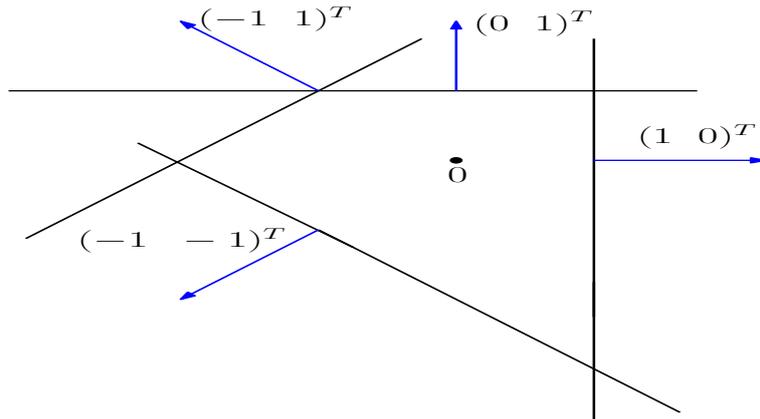


Fig. 2.4 – Représentation demi-espaces d'un polyèdre dans l'espace  $\mathbb{R}^2$ .

La deuxième représentation d'un polyèdre est donnée en utilisant les sommets.

**Définition 2.8**

Pour un ensemble fini de sommets,  $\mathbf{V} = \{v_1, v_2, \dots, v_m\} \in \mathbb{R}^n$ , le polyèdre peut être défini comme suit :

$$\Omega = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : x = \alpha_1 v_1 + \alpha_2 v_2 + \dots + \alpha_m v_m : \alpha_i \in \mathbb{R}_+, \sum_{i=1}^m \alpha_i = 1 \right\}. \quad (2.5)$$

**Exemple 2.2**

La Figure 2.5 montre la représentation d'un polyèdre dans l'espace  $\mathbb{R}^2$ ,

avec  $\mathbf{V} = \left\{ \begin{pmatrix} -1 \\ -3 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} +2 \\ -1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} +3 \\ +1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} +1 \\ +3 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} -2 \\ +1.5 \end{pmatrix} \right\}$ .

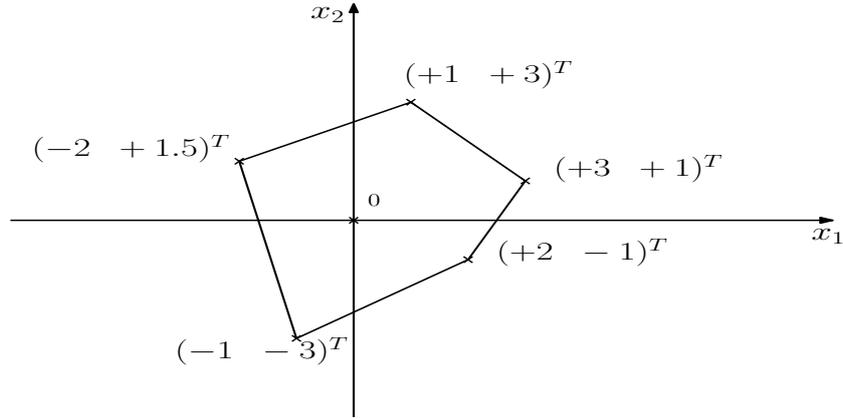


Fig. 2.5 – Représentation sommets d'un polyèdre dans l'espace  $\mathbb{R}^2$ .

La question de savoir comment un polyèdre est représenté est subtile et elle a des conséquences pratiques très importantes. Ainsi, le nombre de sommets et le nombre de demi-espaces d'un polyèdre sont des facteurs qui caractérisent la complexité des procédures algorithmiques, basées sur la théorie des ensembles. Dans la littérature, ils existent des méthodes pour passer d'une représentation à une autre (BLANCHINI et MIANI, 2008; BOYD et VANDENBERGHE, 2004).

Un autre concept important est la représentation minimale d'un polyèdre.

**Définition 2.9 (Représentation minimale (BLANCHINI et MIANI, 2008))**

*La représentation d'un polyèdre (2.4) est minimale si et seulement s'il n'existe pas d'autre représentation du même ensemble impliquant le vecteur  $h$  plus petit en dimension.*

Dans la littérature (BLANCHINI et MIANI, 2008; BOYD et VANDENBERGHE, 2004), ils existent plusieurs méthodes qui permettent de déterminer la représentation minimale d'un polyèdre et cela en supprimant toutes les inégalités redondantes. Dans la suite, plusieurs opérations basiques sur les polyèdres vont être utilisées et pour cette raison la proposition suivante mérite d'être rappelée. Pour la preuve, le lecteur peut se référer à (BLANCHINI et MIANI, 2008; BOYD et VANDENBERGHE, 2004).

**Proposition 2.1 (Image d'un polyèdre à travers une application linéaire)**

*Soient  $X$  et  $Y$  deux polyèdres et  $M$  une application linéaire. Alors, nous avons :*

1. *L'image  $M(X)$  est un polyèdre ;*
2. *La préimage  $M^{-1}(X)$  est un polyèdre ;*
3. *La projection de  $X$  sur un sous-espace de  $X$  est un polyèdre ;*
4. *L'intersection de  $X$  avec  $Y$  est un polyèdre.*

### 2.3.2 Ellipsoïde

Dans plusieurs applications, la théorie des ensembles est utilisée pour l'analyse et la synthèse des lois de commande et les ellipsoïdes sont largement les ensembles les plus utilisés (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). Cela revient à leur simplicité de formulation et de manipulation. Pour un système dynamique donné, ces ensembles peuvent fournir les estimations du domaine d'attraction et permettre de déterminer la fonction de Lyapunov induite pour ce système (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; ALAMO et al. 2006a ; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011a). Ainsi, plusieurs conditions de stabilité des systèmes dynamiques sont posées dans la littérature en utilisant les propriétés des ellipsoïdes (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BOYD et al. 1994 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). L'inconvénient majeur de cet ensemble réside dans le conservatisme qu'elle engendre dans l'estimation des ensembles convexes génériques (BOYD et al. 1994 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BOYD et VANDENBERGHE, 2004).

Nous trouvons plusieurs définitions et propriétés des ellipsoïdes dans (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BOYD et al. 1994 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; BENTAL et NEMIROVSKI, 2001 ; BOYD et VANDENBERGHE, 2004). Dans la suite, nous allons citer celles qui sont très utiles pour les travaux de cette thèse.

**Définition 2.10 (Ellipsoïde générique)**

*Un ellipsoïde est un ensemble de cette forme :*

$$\mathcal{E}(P, x_0, \rho) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : (x - x_0)^T P (x - x_0) \leq \rho \right\}, \quad (2.6)$$

avec  $P = P^T$  une matrice définie positive, c.-à-d.  $P \succ 0$ ,  $x_0 \in \mathbb{R}^n$  le centre de l'ellipsoïde et  $\rho \in \mathbb{R}_+$  un scalaire positive.

La matrice  $P$  et le scalaire  $\rho$  définissent la forme de l'ellipsoïde.

**Exemple 2.3**

La Figure 2.6 montre la représentation d'un ellipsoïde dans l'espace  $\mathbb{R}^2$ , avec  $P = \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ 1 & 4 \end{pmatrix}$ ,

$$x_0 = \begin{pmatrix} 2 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

**Définition 2.11 (Ellipsoïde normalisé)**

*L'ellipsoïde normalisé est défini comme suit :*

$$\mathcal{E}(P, x_0, 1) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : (x - x_0)^T P (x - x_0) \leq 1 \right\}, \quad (2.7)$$

avec  $P = P^T$  une matrice définie positive, c.-à-d.  $P \succ 0$ .

L'ellipsoïde normalisé est défini en prenant son rayon  $\rho = 1$ . En effet, la notation simplifiée  $\mathcal{E}(P, x_0)$  peut être utilisée. Certains critères sont utilisés dans la littérature pour minimiser ou

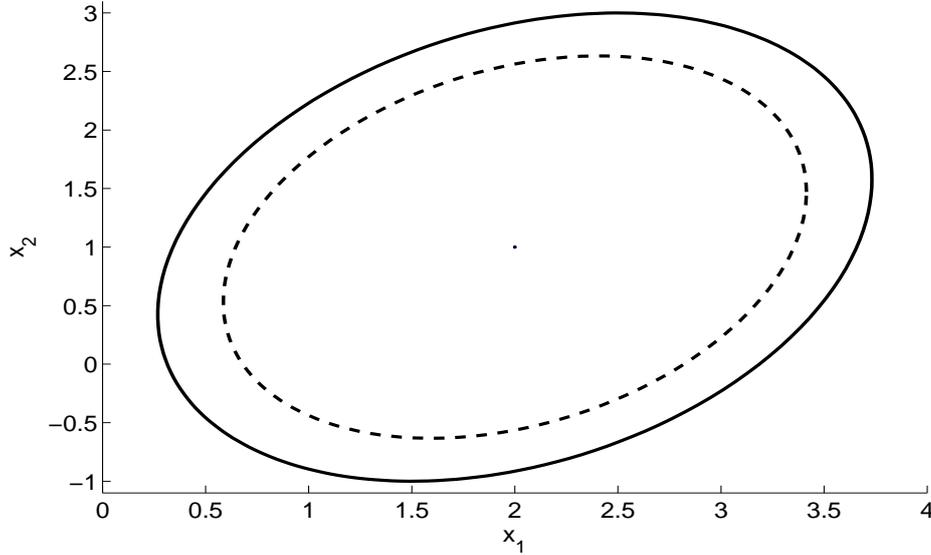


Fig. 2.6 – Ellipsoïdes dans l’espace  $\mathbb{R}^2$  avec  $\rho = 1$  (ligne discontinue) et  $\rho = 1.5$  (ligne continue).

maximiser la taille d’un ellipsoïde  $\mathcal{E}(P, x_0)$ , par exemple la minimisation de son volume et la minimisation de la somme de ses demi-axes. En effet, minimiser le volume d’un ellipsoïde est équivalent à maximiser le déterminant de la matrice  $P$  et minimiser la somme des demi-axes est équivalent à maximiser la trace de la matrice  $P$  (BOYD et VANDENBERGHE, 2004). La minimisation du volume peut être faite en travaillant directement avec l’ellipsoïde normalisé. En effet, il existe une autre manière de minimiser le volume d’un ellipsoïde. Pour cela, dans un premier temps, nous fixons la forme de l’ellipsoïde en posant la matrice  $P$ , puis nous pouvons optimiser la valeur de  $\rho$  afin d’augmenter ou de diminuer le volume de l’ellipsoïde.

Une classe particulièrement intéressante d’ensembles pour laquelle la valeur de la fonction support peut être facilement évaluée à tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$  est la famille des ellipsoïdes. En effet, en considérant un ellipsoïde  $\mathcal{E}(P, 0) = \{x \in \mathbb{R}^n : x^T P x \leq 1\}$ , centré à l’origine, alors nous avons :

$$\phi_{\mathcal{E}(P,0)}(\eta) = \sqrt{\eta^T P^{-1} \eta},$$

pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ . Ainsi, l’ellipsoïde peut être défini avec la fonction support comme suit :

$$\mathcal{E}(P, 0) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : \eta^T x \leq \sqrt{\eta^T P^{-1} \eta}, \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n \right\}.$$

D’autres ensembles convexes comme les zonotopes et les boîtes peuvent être trouvés dans (BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001 ; BOYD et VANDENBERGHE, 2004).

## 2.4 Optimisation convexe

L’optimisation convexe est largement utilisée dans plusieurs domaines (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001 ; BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; TARBOU-

RIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; BOYD et al. 1994 ; BERTSEKAS, 2009). En effet, plusieurs problèmes de la théorie du contrôle comme la synthèse des lois de commande linéaires ou non linéaires, l'analyse de la stabilité des systèmes dynamiques en utilisant la théorie de Lyapunov et l'étude de la robustesse des lois de commande ont été formulées sous forme de problème d'optimisation (BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BOYD et al. 1994).

Ainsi, il y a de grands avantages dans la formulation d'un problème comme un problème d'optimisation convexe. L'avantage fondamental est que le problème peut être résolu d'une manière très efficace en utilisant les méthodes de points intérieurs ou d'autres méthodes pour l'optimisation convexe (BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001 ; BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; BERTSEKAS, 2009).

En théorie des ensembles, certains problèmes traités ont été formulés sous forme de problème d'optimisation convexe (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; FIACCHINI, 2010 ; FIACCHINI, ALAMO et CAMACHO, 2012 ; TARBOURIECH, LOQUEN et PRIEUR, 2011 ; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005). Ainsi, pendant les travaux de cette thèse, nous avons fait appel à l'optimisation convexe. Pour cela, nous allons rappeler dans cette section les différentes définitions des problèmes d'optimisation convexe.

**Définition 2.12 (Problème d'optimisation convexe (BOYD et VANDENBERGHE, 2004))**

*Un problème d'optimisation convexe est donné sous cette forme :*

$$\begin{aligned} \min_x \quad & f_0(x) \\ \text{soumis à} \quad & f_i(x) \leq 0, \quad i = 1, \dots, m, \\ & h_i(x) = 0, \quad i = 1, \dots, p, \end{aligned} \tag{2.8}$$

avec

- La fonction objectif  $f_0(x)$  qui est une fonction convexe ;
- Les fonctions de contraintes d'inégalités  $f_i(x)$ ,  $i = 1, \dots, m$  qui sont des fonctions convexes ;
- Les fonctions de contraintes d'égalités  $h_i(x)$ ,  $i = 1, \dots, p$  qui sont des fonctions affines.

Ce dernier décrit le problème de la recherche d'un élément  $x$  qui minimise  $f_0(x)$  parmi tous les  $x$  qui satisfont les conditions  $f_i(x) \leq 0$ ,  $i = 1, \dots, m$  et  $h_i(x) = 0$ ,  $i = 1, \dots, p$ . Nous appelons  $x \in \mathbb{R}^n$  la variable d'optimisation et la fonction  $f_0 : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  la fonction objectif ou la fonction coût. Les inégalités  $f_i(x) \leq 0$  sont appelées les contraintes d'inégalités et les fonctions correspondantes  $f_i : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  sont appelées les fonctions de contraintes d'inégalités. Les équations  $h_i(x) = 0$  sont appelées les contraintes d'égalités et les fonctions  $h_i : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  sont les fonctions de contraintes d'égalités.

L'ensemble pour lequel les fonctions de contraintes d'inégalités et d'égalités sont définies est l'ensemble suivant :

$$\mathbf{D} = \left( \bigcap_{i=1}^m \text{dom}(f_i) \right) \cap \left( \bigcap_{i=1}^p \text{dom}(h_i) \right),$$

qui représente le domaine du problème d'optimisation convexe (2.8). Un point  $x \in \mathbf{D}$  est faisable s'il satisfait les contraintes  $f_i(x) \leq 0$ ,  $i = 1, \dots, m$  et  $h_j(x) = 0$ ,  $j = 1, \dots, p$ . Le problème (2.8) est faisable s'il existe au moins un point faisable. L'ensemble de tous les points faisables est appelé l'ensemble faisable ou l'ensemble de contraintes. Par conséquent, l'ensemble de contraintes du problème d'optimisation convexe (2.8) est un ensemble convexe. Ainsi, dans un problème d'optimisation convexe, nous avons à minimiser une fonction objectif convexe dans un ensemble des contraintes convexe.

La valeur optimale  $f^*$  du problème (2.8) est définie comme suit :

$$f^* = \min_x \left\{ f_0(x) : f_i(x) \leq 0, \quad i = 1, \dots, m, \quad h_j(x) = 0, \quad j = 1, \dots, p \right\}.$$

L'importance des problèmes d'optimisation convexes est due au fait qu'ils peuvent être résolus en temps polynomial en utilisant par exemple les méthodes de points intérieurs. Les problèmes généraux d'optimisation non convexes sont souvent des problèmes qui exigent beaucoup plus de calculs et, en général, l'optimum global ne peut pas être atteint avec certitude (BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001).

L'efficacité des algorithmes, à savoir leur capacité à résoudre le problème d'optimisation (2.8), varie considérablement et dépend de plusieurs facteurs tels que les formes particulières des fonctions objectifs et les contraintes, ainsi que le nombre de variables et de contraintes. Cela peut être compris intuitivement en rappelant qu'un minimum local pour un problème d'optimisation convexe est également un minimum global, contrairement aux cas des problèmes non convexes.

Dans le contexte des problèmes convexes, les algorithmes itératifs basés sur le gradient de la fonction coût, par exemple, peuvent être conçus (BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001 ; SCHNEIDER, 2013 ; BOYD et VANDENBERGHE, 2004). Ainsi, grâce à des itérations de l'algorithme, la valeur de la fonction de coût diminue à chaque itération et la convergence vers la valeur optimale est assurée. Si, au contraire, un minimum local n'est pas aussi un minimum global, comme pour les problèmes non convexes, les algorithmes exploitant le gradient de la fonction de coût ne garantissent pas en général la convergence vers un minimum global. Par conséquent, dans le cadre de l'optimisation mathématique, la disponibilité d'une représentation mathématique convexe d'un problème est cruciale.

Une classe importante de problèmes d'optimisation est le problème d'optimisation linéaire (LP en anglais qui abrège Linear Programming). Ce problème d'optimisation est un type de problème d'optimisation convexe dont les fonctions objectifs et de contraintes sont linéaires. Il est donné dans la définition suivante.

**Définition 2.13 (Problème d'optimisation linéaire (BOYD et VANDENBERGHE, 2004))**

*Le problème d'optimisation linéaire est donné sous cette forme :*

$$\begin{aligned} \min_x \quad & c^T x + d \\ \text{soumis à} \quad & Gx \leq h, \\ & Ax = b, \end{aligned} \tag{2.9}$$

avec  $G \in \mathbb{R}^{m \times n}$  et  $A \in \mathbb{R}^{p \times n}$ .

L'ensemble faisable du problème (2.9) est un polytope  $\Omega$  et le problème est de minimiser la fonction affine  $c^T x + d$  dans l'ensemble  $\Omega$ . Il n'y a pas de formule analytique simple pour la solution d'un problème d'optimisation linéaire, mais il existe une variété de méthodes très efficaces pour les résoudre, y compris la méthode du simplexe de Dantzig, et les méthodes les plus récentes de points intérieurs. Dans cette thèse nous allons nous contenter de ne rappeler que ces problèmes d'optimisation sans se pencher sur l'optimisation non convexe.

Une autre classe importante de problèmes convexes est la classe de problèmes d'optimisation semidéfinie positive (SDP en anglais qui abrège Semi Definite Programming), que nous allons donner ci-après (BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; BORWEIN et LEWIS, 2010 ; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001).

En considérant le cône des matrices  $m \times m$  symétriques  $S^m$  donné sous la forme suivante :

$$S^m = \left\{ M \in \mathbb{R}^{m \times m} : M^T = M \right\},$$

nous donnons ci-après la définition du problème d'optimisation semidéfinie positive.

**Définition 2.14 (Problème d'optimisation semidéfinie positive (BOYD et VANDENBERGHE, 2004))**

*Le problème d'optimisation semidéfinie positive est donné sous la forme suivante :*

$$\begin{aligned} \min_x \quad & c^T x \\ \text{soumis à} \quad & x_1 G_1 + \dots + x_n G_n + G_0 \preceq 0, \\ & Ax = b, \end{aligned} \tag{2.10}$$

tels que  $G_0, G_1, \dots, G_n \in S^m$  et  $A \in \mathbb{R}^{p \times n}$ .

La contrainte d'inégalité donnée dans la définition ci-dessus est une inégalité matricielle linéaire (LMI en anglais qui abrège Linear Matrix Inequality) que nous définissons ci-après.

**Définition 2.15 (Inégalité matricielle linéaire (BOYD et al. 1994 ; BOYD et VANDENBERGHE, 2004 ; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001))**

*Une inégalité matricielle linéaire a la forme suivante :*

$$F(x) = F_0 + \sum_{i=1}^n x_i F_i \succeq 0, \tag{2.11}$$

avec  $x = (x_1 \dots x_n)^T \in \mathbb{R}^n$  qui représente la variable de décision et  $F_i \in S^m$ ,  $i = 0, \dots, n$ .

La matrice  $F(x)$  est une matrice semidéfinie positive, les matrices  $F_i$ ,  $i = 0, \dots, n$  sont des matrices fixes et le vecteur  $x$  est la variable de décision. Ainsi,  $F(x)$  est une fonction affine en  $x$ . La LMI (2.11) est donnée sous une forme non stricte. Il existe aussi la formulation stricte de la LMI, qui peut être écrite de la manière suivante :

$$F(x) \succ 0.$$

Une propriété importante des LMIs est que l'ensemble  $D = \{x : F(x) \succeq 0\}$  est convexe. Pour cette raison, nous déduisons que la LMI (2.11) forme des contraintes convexes en  $x$ , (BOYD et al. 1994; BOYD et VANDENBERGHE, 2004).

Si dans (2.10) les matrices  $G_i, i = 0, \dots, n$  sont diagonales, alors la LMI dans (2.10) est équivalente à un ensemble de  $m$  inégalités linéaires. Ainsi, dans ce cas le problème SDP (2.10) peut être réduit au problème LP (2.9).

Plusieurs problèmes que nous rencontrons en théorie du contrôle peuvent être réduits à des problèmes d'optimisation impliquant des LMIs. Ainsi, étant donné que ces problèmes d'optimisation peuvent être résolus numériquement d'une manière efficace en utilisant les méthodes de points intérieurs, l'utilisation des LMIs est cruciale, (BOYD et al. 1994; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001; BLANCHINI et MIANI, 2008; BEN TAL et NEMIROVSKI, 2001).

Un problème classique posé dans un premier temps par Lyapunov consiste à étudier la stabilité d'un système dynamique autonome donné par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{d}{dt}x(t) = Ax(t), \quad (2.12)$$

avec  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ . Lyapunov avait démontré que ce système est exponentiellement stable, c.-à-d. toutes les trajectoires convergent vers l'origine dans un temps fini  $t$  de façon exponentielle, (KHALIL et GRIZZLE, 1996), si et seulement s'il existe une matrice définie positive  $P$  tel que

$$A^T P + PA \prec 0. \quad (2.13)$$

La condition (2.13) est un exemple de LMI. En effet, cette LMI est nommée la LMI de Lyapunov en  $P$ . Par conséquent, parmi les premières LMIs utilisées pour analyser la stabilité d'un système dynamique, nous trouvons l'inégalité de Lyapunov (BOYD et al. 1994).

Jusqu'à 1940, Lur'e était le premier à utiliser la méthode de Lyapunov pour des problèmes pratiques liés au contrôle des systèmes dynamiques. Ensuite, plusieurs résultats en théorie du contrôle ont été interprétés en utilisant des outils basés sur des LMIs. Dans les années 1960, l'utilité des LMIs est soulignée par les travaux de Kalman, Yakubovich, Popov et Willems.

Durant les dernières années, les LMIs ont reçu une attention particulière d'un point de vue pratique. Avec le développement des méthodes efficaces de points intérieurs, depuis les années 1980, les problèmes pratiques posés sous forme de problèmes d'optimisation convexes impliquant des LMIs peuvent être résolus numériquement à la place de calculer la solution analytique (BOYD et al. 1994).

Un avantage de la formulation des problèmes de contrôle avec des LMIs est la possibilité de considérer plusieurs exigences de contrôle en ajoutant des LMIs supplémentaires (VANANTWERP et BRAATZ, 2000; BOYD et al. 1994).

En considérant un ensemble défini par  $q$  LMIs :

$$F^1(x) \succeq 0, \quad F^2(x) \succeq 0, \quad \dots, \quad F^q(x) \succeq 0, \quad (2.14)$$

avec  $F^j(x) = F_0^j + \sum_{i=1}^n x_i F_i^j$ ,  $\forall j \in [1, q]$ , la LMI unique équivalente est donnée par

$$F(x) = F_0 + \sum_{i=1}^n x_i F_i = \text{diag}\{F^1(x), F^2(x), \dots, F^q(x)\} \succeq 0, \quad (2.15)$$

avec

$$F_i = \text{diag}\{F_i^1, F_i^2, \dots, F_i^q\}, \quad \forall i = 0, \dots, n.$$

Où  $\text{diag}\{X_1, X_2, \dots, X_q\}$  est une matrice diagonale avec les blocs  $X_1, X_2, \dots, X_q$ . Cela peut être prouvé en utilisant le fait que les valeurs propres d'une matrice diagonale sont les valeurs propres des différents blocs ou en utilisant la définition de positivité d'une matrice.

**Complément de Schur** Dans plusieurs problèmes de contrôle, une classe d'inégalités non linéaires convexes apparaît régulièrement. Afin de pouvoir résoudre ces problèmes d'une manière efficace, le complément de Schur est conçu pour convertir certaines classes d'inégalités non linéaires en LMIs pour lesquelles il existe des algorithmes d'optimisation convexe (VANANTWERP et BRAATZ, 2000; BOYD et al. 1994).

**Lemme 1 (Complément de Schur)**

Soient les inégalités non linéaires convexes suivantes :

$$R(x) \succeq 0, \quad Q(x) - F(x)R(x)^{-1}F(x)^T \succeq 0, \quad (2.16)$$

avec  $Q(x), R(x) \in S^m$  et  $F(x)$  des matrices qui dépendent affinement de  $x$ . L'ensemble d'inégalités (2.17) est équivalente à

$$\begin{pmatrix} Q(x) & S(x) \\ S(x)^T & R(x) \end{pmatrix} \succeq 0. \quad (2.17)$$

**S-procédure** La S-procédure (S-procedure en anglais) est une méthode qui permet de formuler des problèmes décrits par des contraintes quadratiques qui sont vérifiées lorsque d'autres contraintes quadratiques le sont également. Elle était introduite dans un premier temps par Lur'e and Postnikov sans justification théorique (LUR'E et POSTNIKOV, 1944). Ensuite, les fondements théoriques de la S-procédure ont été présentés par Yakubovitch (YAKUBOVICH, 1971).

Bien que l'inconvénient majeur de cette procédure soit lié au fait qu'elle conduise souvent à des formulations plus conservatrices, elle reste toujours un outil important dans les processus de synthèse des lois de commande et d'analyse des systèmes dynamiques. Pour la définition de cette technique et ses applications, nous pouvons voir les références suivantes (BOYD et al. 1994; VANANTWERP et BRAATZ, 2000; BOYD et VANDENBERGHE, 2004; BEN CHABANE, 2015).

**Définition 2.16 (S-procédure pour les fonctions quadratiques et les inégalités non strictes)**

Soient  $F_0, \dots, F_p$  des fonctions quadratiques de la variable  $x \in \mathbb{R}^n$  :

$$F_i(x) = x^T T_i x + 2u_i^T x + v_i, \quad i = 0, \dots, p,$$

avec  $T_i \in S^n$  une matrice symétrique,  $u_i$  et  $v_i$  deux vecteurs avec des dimensions appropriées. En considérant les conditions suivantes :

$$(C_1) F_0 \succeq 0 \text{ pour tout } x \text{ tel que } F_i \succeq 0, \quad i = 1, \dots, p;$$

$$(C_2) \exists \tau_1, \tau_2, \dots, \tau_p \in \mathbb{R}_+ \text{ tel que pour tout } x, F_0(x) - \sum_{i=1}^p \tau_i F_i(x) \succeq 0;$$

nous avons que

- Dans le cas général  $\forall p \neq 1 \ C_2 \Rightarrow C_1$ ,
- Si  $p = 1$  alors  $C_1 \Leftrightarrow C_2$  à condition qu'ils existent certains  $x_0$  tel que  $F_1(x_0) \succ 0$ .

Si les fonctions  $F_i$ ,  $i = 1, \dots, p$  sont des fonctions affines, alors les conditions  $C_1$  et  $C_2$  sont équivalentes, cela est le Lemme de Farkas (BOYD et al. 1994).

**Définition 2.17 (S-procédure pour les formes quadratiques et les inégalités strictes)**  
Soient  $T_0, \dots, T_p \in S^n$  des matrices symétriques. En considérant les conditions suivantes :

$$(C_3) x^T T_0 x \succ 0 \text{ pour tout } x \neq 0 \text{ tel que } x^T T_i x \succ 0, i = 1, \dots, p;$$

$$(C_4) \exists \tau_1 \geq 0, \tau_2 \geq 0, \dots, \tau_p \geq 0 \text{ tel que } T_0 - \sum_{i=1}^p \tau_i T_i \succ 0;$$

nous avons que

- Dans le cas général  $\forall p \neq 1 \ C_4 \Rightarrow C_3$ ,
- Si  $p = 1$  alors  $C_3 \Leftrightarrow C_4$  à condition qu'ils existent certains  $x_0$  tel que  $x_0^T T_1 x_0 \succ 0$ .

Nous notons que l'inégalité dans la condition  $C_4$  est une LMI des variables  $\tau_1, \dots, \tau_p$ . La première version de la S-procédure traite des inégalités non strictes et des fonctions quadratiques qui peuvent également inclure des termes constants et linéaires. La deuxième version traite des inégalités strictes et des formes quadratiques seulement, c.-à-d. les fonctions quadratiques sans les termes constants et linéaires.

## 2.5 Conclusion

Dans ce chapitre, certains résultats et définitions utiles pour l'optimisation convexe ont été rappelés. Le concept du problème d'optimisation convexe a été introduit. Ce problème d'optimisation convexe consiste en la minimisation de la fonction objectif convexe dans un ensemble convexe. L'utilisation de ce type de problème d'optimisation conduit au développement des procédures algorithmiques avec une complexité traitable, en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles.

Deux ensembles convexes populaires ont été introduits avec leurs avantages et inconvénients, la famille des polyèdres qui a la capacité d'approximer des ensembles convexes avec précision et la famille des ellipsoïdes qui est populaire pour sa facilité de manipulation.

Les problèmes d'optimisation linéaire et semidéfinie positive ont été rappelés et il a été

montré que ces problèmes sont des cas spéciaux des problèmes d'optimisation convexe. Le problème d'optimisation semidéfinie positive est caractérisé par des contraintes qui sont sous forme d'LMIs. Quelques outils ont été rappelés comme le complément de Schur et la S-procédure, qui sont souvent utilisés en optimisation convexe.



# Méthodes de la théorie des ensembles pour le contrôle robuste

---

Dans ce chapitre les méthodes de la théorie des ensembles sont rappelées, en mettant en évidence l'utilité de cette théorie pour répondre efficacement à des problématiques de contrôle des systèmes linéaires ou non linéaires avec contraintes dures. Ainsi, des contraintes sur les évolutions des systèmes, sur les commandes admissibles et sur les incertitudes qui affectent les comportements nominaux des systèmes sont prises en compte dans l'analyse et la synthèse des lois de contrôle avec ces méthodes. La propriété principale partagée par tous les éléments de l'ensemble est l'invariance.

Dans la première partie les concepts d'ensemble invariant contrôlable robuste, d'ensemble contrôlable robuste en un pas et d'ensembles contrôlables robustes maximaux, avec leur rôle dans le contrôle robuste des systèmes avec contraintes, sont introduits. Quelques résultats concernant les méthodes de la théorie des ensembles, qui sont utiles pour le développement de procédures algorithmiques conduisant au calcul de tels ensembles, sont donnés.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, la définition d'ensemble contractif robuste est donnée avec les liens qui existent entre les concepts d'invariance, de contraction des ensembles et de stabilité des systèmes dynamiques.

Dans la dernière partie de ce chapitre, le concept de domaine d'attraction d'un système dynamique, avec son rôle dans l'analyse de la stabilité et la synthèse des lois de contrôle, sont introduits. Deux méthodes classiques pour la caractérisation de tel domaine pour les systèmes linéaires incertains sont rappelées. La difficulté pour déterminer de tels domaines pour les systèmes non linéaires est exposée. Finalement, quelques concepts et méthodes capables d'estimer ce domaine pour les systèmes non linéaires sont donnés.

## Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>Théorie des ensembles pour le contrôle robuste</b>	<b>36</b>
3.2.1	Ensembles invariants contrôlables robustes	37
3.2.2	Ensemble contrôlable robuste en un pas et ensemble invariant contrôlable robuste maximal	40
3.2.3	Ensemble invariant minimal	46
<b>3.3</b>	<b>Invariance et stabilité</b>	<b>47</b>
3.3.1	Ensembles contractifs robustes	48
<b>3.4</b>	<b>Domaines d'attraction des systèmes dynamiques</b>	<b>51</b>
3.4.1	Systèmes linéaires à temps discret	52

3.4.2	Systèmes non linéaires à temps discret . . . . .	54
3.5	Conclusion . . . . .	68

---

### 3.1 Introduction

Les systèmes biologiques, économiques et les autres types de systèmes que nous rencontrons peuvent être souvent modélisés avec des modèles mathématiques (KHALIL et GRIZZLE, 1996). Ces modèles nous aident à comprendre le comportement des systèmes et nous permettent également d'affecter les sorties des systèmes en contrôlant les entrées (KHALIL et GRIZZLE, 1996). Cependant, les systèmes réels sont complexes et il n'est pas possible de modéliser tous les détails d'une manière exacte (KHALIL et GRIZZLE, 1996 ; BLANCHINI et MIANI, 2008). Ainsi, il existe toujours des erreurs entre l'évolution du modèle mathématique et le système physique réel.

L'objectif de la théorie du contrôle est d'exploiter la technique de la rétroaction, afin de mieux contrôler les sorties du système, en utilisant le modèle mathématique qui présente souvent des incertitudes (KHALIL et GRIZZLE, 1996). Par conséquent, des exigences sur les performances des contrôleurs sont souvent demandées (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). Cela motive le besoin d'une méthode efficace et systématique par laquelle le concepteur peut utiliser un modèle approximatif du système pour concevoir un contrôleur qui garantit le bon fonctionnement du système physique réel (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; KHALIL et GRIZZLE, 1996 ; BLANCHINI et MIANI, 2008).

Beaucoup de systèmes physiques ont des entrées et des sorties qui sont limitées en taille, en raison de contraintes physiques et également de la présence d'exigences pour la sécurité (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). En outre, une application peut également exiger un certain niveau de performance, qui peut être traduit avec des contraintes supplémentaires sur le système contrôlé (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; KHALIL et GRIZZLE, 1996 ; BLANCHINI et MIANI, 2008).

Ne pas prendre en compte ces contraintes dans la phase de conception du contrôleur peut conduire à une action de contrôle qui pourrait entraîner la violation de ces contraintes (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; KHALIL et GRIZZLE, 1996 ; BLANCHINI et MIANI, 2008). Ainsi, une défaillance du système peut être entraînée par cette violation, ce qui pourrait éventuellement conduire à des catastrophes. De même, si l'effet de l'incertitude sur le modèle n'a pas été pris en compte, alors le comportement réel et théorique du système sera différent. Par conséquent, le contrôleur peut conduire le système à des régions non sécurisées (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; KHALIL et GRIZZLE, 1996 ; BLANCHINI et MIANI, 2008). En outre, des petites perturbations peuvent également nuire au comportement des systèmes et causer des dégradations.

Afin de mieux prendre en compte toutes les contraintes citées auparavant, une approche possible consiste à utiliser les méthodes de la théorie des ensembles avec le cas le plus défavorable appelée "approche du pire des cas" et "approach of the worst case" en anglais

(BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; BLANCHINI, 1999 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; BLANCHINI, 1994 ; BLANCHINI et MIANI, 1996a ; GILBERT et TAN, 1991 ; BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; BLANCHINI, 1991). Cette approche est basée sur des hypothèses posées sur les valeurs que l'incertitude peut prendre durant l'évolution du système. Dans ce scénario, l'incertitude est supposée être inconnue mais bornée à l'intérieur d'un ensemble. Les avantages de cette approche sont les suivants, (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; BLANCHINI, 1999 ; BLANCHINI et MIANI, 1996a ; GILBERT et TAN, 1991 ; BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; BLANCHINI, 1991 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; BLANCHINI, 1994 ; BOYD et al. 1994) :

- La satisfaction des contraintes sur le système (limitations physiques, sécurité du système) est garantie, en les prenant en compte pendant la conception ;
- Les exigences sur les performances du contrôleur sont garanties, en respectant les hypothèses sur les incertitudes ;
- La robustesse, vis-à-vis des incertitudes et des perturbations extérieures, est garantie ;
- Les hypothèses qui justifient la présence des bornes sur les incertitudes peuvent être dues à la nature du système et ces bornes peuvent être établies en se basant sur les limitations des différents composants des systèmes dynamiques ;
- Les non linéarités peuvent être modélisées comme des incertitudes. Un système non linéaire peut être approximé par un système linéaire présentant des incertitudes bornées. Ainsi, nous pouvons appliquer les techniques des systèmes linéaires pour les systèmes non linéaires. Dans ce contexte, le système linéaire avec des incertitudes additives bornées a été utilisé, afin d'approximer les systèmes d'inclusions différentielles linéaires (LDIs en anglais qui abrège Linear Differential Inclusions) (BOYD et al. 1994).

L'approche du pire des cas est basée également sur les techniques de la théorie des ensembles et elle permet de répondre à des problèmes d'analyse de stabilité, de synthèse des lois de commande robustes, d'estimation d'état du système et de détermination des domaines d'attraction des systèmes affectés par des incertitudes inconnues mais bornées. L'hypothèse de la modélisation des incertitudes comme inconnues mais bornées, a d'abord été introduite dans les travaux de Bertsekas et Rhodes (BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; BERTSEKAS et RHODES, 1971b ; BERTSEKAS, 1972) et de Blanchini (BLANCHINI et MIANI, 2008).

L'objectif des techniques de la théorie des ensembles est de déterminer l'ensemble d'éléments répondant aux caractéristiques souhaitées, en optimisant un critère d'évaluation donné. Ces techniques garantissent la satisfaction des contraintes pour le cas le plus défavorable. Cette satisfaction rend ces techniques très utiles et efficaces, afin de répondre à différentes problématiques liées au contrôle des systèmes dynamiques, (BLANCHINI et MIANI, 1996a ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; BLANCHINI, 1994 ; BLANCHINI, 1999 ; GILBERT et TAN, 1991 ; BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; BLANCHINI, 1991).

Dans cette thèse, notre objectif consiste à contribuer au développement des méthodes de la théorie des ensembles, afin de développer des outils numériques pour l'analyse et la synthèse des lois de commande pour les systèmes non linéaires incertains. Ces outils numériques permettront la caractérisation des domaines d'attraction de ces systèmes en utilisant les techniques de la théorie des ensembles. Ces techniques fournissent des ensembles contenus dans l'espace d'état

du système, tel que tous les éléments de l'ensemble partagent certaines propriétés. Ensuite, ces outils sont appliqués pour répondre à la problématique liée au cancer, en estimant les domaines d'attraction relatifs pour les modèles mathématiques simulant l'évolution de la tumeur en présence de traitements. Deux modèles différents sont étudiés dans cette thèse.

## 3.2 Théorie des ensembles pour le contrôle robuste

Génériquement, dans le contexte de la théorie du contrôle, les techniques qui sont théoriquement basées sur certaines propriétés des sous-ensembles de l'espace d'état du système pourraient être désignées comme des méthodes de la théorie des ensembles (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). L'importance de ces techniques est traduit par le lien qui existe entre la théorie de Lyapunov et la propriété d'invariance d'un ensemble. Les fonctions de Lyapunov sont des fonctions de l'état du système qui représentent l'énergie définie positive du système. Ces fonctions ont la propriété d'être décroissantes dans le temps et sont des outils fondamentaux pour garantir la stabilité du système (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). D'ailleurs, leurs ensembles de niveau sont positivement invariants et donc leurs formes sont significatives afin de caractériser la dynamique du système (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011).

L'approche du pire des cas basée sur la théorie des ensembles est très utile dans le cadre de l'analyse et le contrôle des systèmes dynamiques en présence d'incertitudes inconnues mais bornées (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). Ainsi, les ensembles sont très importants en contrôle des systèmes, et apparaissent naturellement quand trois aspects sont considérés : les contraintes, les incertitudes et les spécifications du contrôle (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011).

La propriété d'invariance est fondamentale dans le traitement des problèmes de contrôle liés aux systèmes saturés, à la suppression du bruit, à la commande prédictive, aux systèmes avec contraintes, à la robustesse, au rejet de perturbations et à l'estimation robuste (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011).

Dans ce chapitre, nous considérons le système dynamique incertain, à temps discret suivant :

$$x(k+1) = f(x(k), u(k), w(k)), \quad (3.1)$$

avec  $k \in \mathbb{Z}$ ,  $x(k)$  l'état du système,  $x(k+1)$  l'image de l'état actuel du système,  $u(k)$  l'entrée de commande et

$$w(k) \in \mathbf{W} \subset \mathbb{R}^d \quad (3.2)$$

qui est une incertitude inconnue appartenant à l'ensemble  $\mathbf{W}$ , et qui affecte la dynamique du système.

Si le système est un système autonome qui n'est pas affecté par des incertitudes ou un système autonome qui est affecté par des incertitudes, ou un système non autonome qui

n'est pas affecté par des incertitudes, alors avec un léger abus de notation, nous utilisons ces représentations  $x(k+1) = f(x(k))$  ou  $x(k+1) = f(x(k), w(k))$  ou  $x(k+1) = f(x(k), u(k))$ .

Le système est soumis à des contraintes sur les entrées de commande et/ou sur les états comme suit :

$$\begin{aligned} u(k) &\in \mathbf{U} \subset \mathbb{R}^m, \quad \forall k \in \mathbb{Z}, \\ x(k) &\in \mathbf{X} \subset \mathbb{R}^n, \quad \forall k \in \mathbb{Z}, \end{aligned} \quad (3.3)$$

avec  $\mathbf{U}$  l'ensemble de contraintes sur les entrées de contrôle et  $\mathbf{X}$  l'ensemble de contraintes sur les états du système (3.1). L'ensemble  $\mathbf{U}$  est un ensemble convexe et compact, tandis que  $\mathbf{X}$  et  $\mathbf{W}$  sont des ensembles convexes et compacts. Nous considérons également que tous les états du système sont mesurables.

Une entrée de contrôle admissible  $u$  est celle qui satisfait la contrainte sur les entrées de contrôle, c.-à-d.  $u \in \mathbf{U}$ . Les valeurs d'une séquence d'incertitudes admissible sont contenus dans l'ensemble  $\mathbf{W}$ . A partir de ce moment-là, il est entendu qu'une loi de commande et les états du système sont soumis aux contraintes (3.3), et que la séquence d'incertitudes est admissible.

Pour la mise en œuvre pratique des méthodes de la théorie des ensemble, il est nécessaire de développer des procédures de calcul des ensembles, pour les systèmes dynamiques en boucle ouverte ou fermée. Deux concepts de la théorie des ensembles qui seront utiles dans l'élaboration de telles procédures sont la différence de Pontryagin et la somme de Minkowski.

**Définition 3.1 (Différence de Pontryagin, (KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998; BLANCHINI et MIANI, 2008))**

Soient deux ensembles  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  et  $\Gamma \subset \mathbb{R}^n$ . La différence de Pontryagin entre  $\Omega$  et  $\Gamma$  est définie comme suit :

$$\Omega - \Gamma = \left\{ w \in \mathbb{R}^n : w + \psi \in \Omega, \quad \forall \psi \in \Gamma \right\}.$$

**Définition 3.2 (Somme de Minkowski (GRITZMANN et STURMFELS, 1993))**

Soient deux ensembles  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  et  $\Gamma \subset \mathbb{R}^n$ . La somme de Minkowski de  $\Omega$  et  $\Gamma$  est définie comme suit :

$$\Omega + \Gamma = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : \exists w \in \Omega, \exists \psi \in \Gamma : x = w + \psi \right\}.$$

Dans la suite, le concept d'invariance contrôlable robuste d'un ensemble, avec son rôle dans le contrôle des systèmes avec incertitudes et contraintes, sera introduit. Quelques résultats sur la théorie du contrôle vont être donnés, qui sont utiles pour le développement d'algorithmes conduisant au calcul de tels ensembles.

### 3.2.1 Ensembles invariants contrôlables robustes

Afin de traiter les problèmes de synthèse des lois de commande, des définitions importantes et utiles comme la propriété d'invariance contrôlable robuste d'un ensemble et d'autres ensembles doivent être introduites. Ainsi, en considérant un ensemble  $\Omega$  et un état initial  $x \in \Omega$ , il est important d'inspecter s'il existe une loi de contrôle telle que l'évolution du système de-

meure dans l'ensemble pour tout le temps, malgré la présence d'incertitudes qui affectent la dynamique du système.

Dans cette section, des définitions standards liées à l'invariance contrôlable robuste pour les systèmes à temps discret (3.1) sont données, pour plus de détails voir (BLANCHINI et MIANI, 2008). Dans un premier temps, il est utile de donner la définition suivante :

**Définition 3.3 (C-ensemble)**

*Le C-ensemble est un sous-ensemble convexe et compact de  $\mathbb{R}^n$  qui contient l'origine comme point intérieur.*

**Définition 3.4 (Invariance contrôlable robuste (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; BERTSEKAS et RHODES, 1971b))**

*Le C-ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  est un ensemble positivement invariant contrôlable robuste pour le système (3.1) si pour tout  $x \in \Omega$  il existe  $u \in \mathbf{U}$ , tel que  $f(x, u, w) \in \Omega$  pour tout  $w \in \mathbf{W}$ .*

Un ensemble positivement invariant contrôlable robuste pour le système (3.1) est une région dans l'espace d'état telle qu'il existe un ensemble d'entrées de commande admissibles  $u \in \mathbf{U}$ , qui permet de garder toutes les trajectoires générées par le système confinées dans cette région, si l'état initial  $x$  se trouve dans cette région, pour toutes les réalisations d'incertitudes admissibles  $w \in \mathbf{W}$ , (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BERTSEKAS et RHODES, 1971b). Avec d'autres mots,  $\Omega$  est un ensemble positivement invariant contrôlable robuste si

$$x \in \Omega \quad \Rightarrow \quad \exists u \in \mathbf{U} : \quad f(x, u, w) \in \Omega, \quad \forall w \in \mathbf{W}. \quad (3.4)$$

Notons que nous avons utilisé le terme ensemble positivement invariant, afin de le distinguer du concept d'invariance tout-court. Historiquement, le terme ensemble invariant désigne un ensemble de conditions initiales dont les trajectoires en arrière et en avant dans le temps sont confinées dans l'ensemble, alors que pour un ensemble positivement invariant, seules les parties futures des trajectoires devraient appartenir à l'ensemble. Étant donné que dans cette thèse nous nous intéressons exclusivement aux ensembles positivement invariants, nous les appelons simplement les ensembles invariants.

Notons que si la condition (3.4) est satisfaite, alors pour toute condition initiale il existe une séquence de contrôle admissibles  $u(k) \in \mathbf{U}$  pour tout  $k \in \mathbb{N}$  telle que l'évolution du système  $x(k+1) = f(x(k), u(k), w(k))$  reste confinée dans l'ensemble  $\Omega$  en présence d'une séquence d'incertitudes admissible  $w(k) \in \mathbf{W}$  pour tout  $k \in \mathbb{N}$ .

De ces définitions, nous dégageons le résultat suivant :

**Proposition 3.1**

*L'union de deux ensembles invariants contrôlables robustes est un ensemble invariant contrôlable robuste.*

La même déclaration ne peut pas être faite à propos de l'intersection de deux ensembles invariants contrôlables robustes, même en absence d'incertitudes.

A partir des définitions que nous avons données ci-dessus, nous introduisons dans la suite

des cas spéciaux de l'ensemble invariant contrôlable robuste. Ces cas spéciaux dépendent de la nature du système dynamique.

**Définition 3.5 (Invariance)** (BLANCHINI et MIANI, 2008)

Le C-ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  est un ensemble invariant pour le système  $x(k+1) = f(x(k))$ , si pour tout  $x \in \Omega$  l'évolution du système satisfait  $f(x) \in \Omega$ .

Un ensemble invariant pour le système  $x(k+1) = f(x(k))$  est une région dans l'espace d'état telle que toutes les trajectoires générées par ce dernier système restent confinées dans cette région, si l'état initial  $x$  se trouve dans cette région (BLANCHINI et MIANI, 2008). Avec d'autres mots,  $\Omega$  est un ensemble invariant si

$$x(k_1) \in \Omega \Rightarrow x(k) \in \Omega, \quad \forall k \geq k_1.$$

Une définition alternative peut être donnée en utilisant les termes d'image de la fonction  $f(\cdot)$ . Le C-ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  est un ensemble invariant si

$$f(\Omega) \subseteq \Omega \subseteq \mathbf{X}. \quad (3.5)$$

La Figure 3.1 illustre le concept d'invariance d'un ensemble  $\Omega$  (BLANCHINI et MIANI, 2008), (BERTSEKAS, 1972), (GILBERT et TAN, 1991), (BLANCHINI, 1999), (ALAMO et al. 2009).

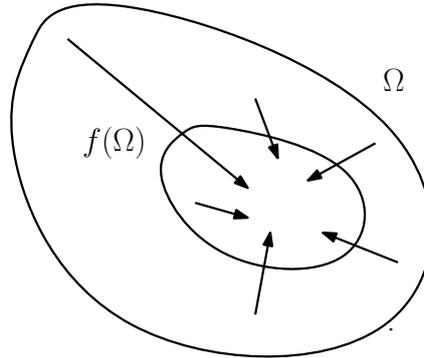


Fig. 3.1 – Illustration de la propriété d'invariance d'un ensemble  $\Omega$  pour le système  $x(k+1) = f(x(k))$ .

**Définition 3.6 (Invariance robuste)** (BLANCHINI et MIANI, 2008)

Le C-ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  est un ensemble invariant robuste pour le système  $x(k+1) = f(x(k), w(k))$ , si pour tout  $x \in \Omega$ , l'évolution du système satisfait  $f(x, w) \in \Omega$  pour tout  $w \in \mathbf{W}$ .

Un ensemble invariant robuste pour le système  $x(k+1) = f(x(k), w(k))$  est une région dans l'espace d'état, telle que toutes les trajectoires générées par ce dernier système restent confinées dans cette région, si l'état initial  $x$  se trouve dans cette région, pour toutes les réalisations d'incertitudes admissibles  $w \in \mathbf{W}$  (BLANCHINI et MIANI, 2008). Avec d'autres mots,  $\Omega$  est un ensemble invariant robuste si

$$\forall x(k_1) \in \Omega \Rightarrow x(k) \in \Omega, \quad \forall w(k) \in \mathbf{W}, \quad \forall k \geq k_1.$$

Avec l'inclusion des ensembles, nous avons que le C-ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  est un ensemble invariant robuste pour le système  $x(k+1) = f(x(k), w(k))$  si

$$f(\Omega, \mathbf{W}) \subseteq \Omega \subseteq \mathbf{X}. \quad (3.6)$$

Dans le cas où les incertitudes sont additives, c.-à-d. si le système a la forme suivante  $x(k+1) = f(x(k) + w(k))$ , avec  $f(\cdot)$  une fonction définie dans l'ensemble  $\mathbf{X} \subseteq \mathbb{R}^n$ , alors  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  est un ensemble invariant robuste si

$$f(\Omega) + \mathbf{W} \subseteq \Omega \subseteq \mathbf{X}, \quad (3.7)$$

et par équivalence si

$$f(\Omega) \subseteq \Omega - \mathbf{W} \subseteq \mathbf{X} - \mathbf{W}. \quad (3.8)$$

**Définition 3.7 (Invariance contrôlable (BLANCHINI et MIANI, 2008))**

*Le C-ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  est un ensemble invariant contrôlable pour le système  $x(k+1) = f(x(k), u(k))$ , si pour tout  $x \in \Omega$  il existe  $u \in \mathbf{U}$ , tel que  $f(x, u) \in \Omega$ .*

Un ensemble invariant contrôlable pour le système  $x(k+1) = f(x(k), u(k))$  est une région dans l'espace d'état telle qu'il existe un ensemble d'entrées de commande admissibles  $u \in \mathbf{U}$  qui permet de garder toutes les trajectoires générées par ce dernier système confinées dans cette région, si l'état initial  $x$  se trouve dans cette région (BLANCHINI et MIANI, 2008). Avec d'autres mots,  $\Omega$  est un ensemble invariant contrôlable si

$$\forall x \in \Omega \Rightarrow \exists u \in \mathbf{U} : f(x, u) \in \Omega.$$

Ces concepts sont importants en théorie des ensembles et ils sont utilisés dans la suite pour définir d'autres concepts, comme l'ensemble contrôlable robuste en un pas et l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal.

### 3.2.2 Ensemble contrôlable robuste en un pas et ensemble invariant contrôlable robuste maximal

Il existe un ensemble qui a été utilisé largement pour traduire la notion de la contrôlabilité des systèmes. Cet ensemble est l'ensemble contrôlable en un pas, qui sera introduit ci-après.

**Définition 3.8 (Ensemble contrôlable en un pas, (BLANCHINI, 1994; BLANCHINI et MIANI, 2008))**

*Soient l'ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  et le système dynamique  $x(k+1) = f(x(k), u(k))$ . L'ensemble contrôlable en un pas  $\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est l'ensemble des états du système appartenant à  $\mathbf{X}$ , tel que pour tout  $x \in \mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  il existe une entrée de contrôle admissible  $u \in \mathbf{U}$  qui garantit que l'état du système peut être conduit à l'ensemble  $\Omega$  en un pas, c.-à-d.*

$$\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : f(x, u) \in \Omega \right\}. \quad (3.9)$$

Par conséquent, en considérant l'ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$ , le point  $x$  appartient à l'ensemble contrôlable en un pas  $\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  si  $x \in \mathbf{X}$  et il existe une entrée de contrôle admissible  $u \in \mathbf{U}$  tel que  $f(x, u) \in \Omega$ . Ainsi,  $\mathbf{X}_1 = \mathbf{Q}(\mathbf{X}, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est l'ensemble des points appartenant à  $\mathbf{X}$  qui restent confinés à l'intérieur de  $\mathbf{X}$  au moins en un pas. Nous illustrons ce concept dans la Figure 3.2.

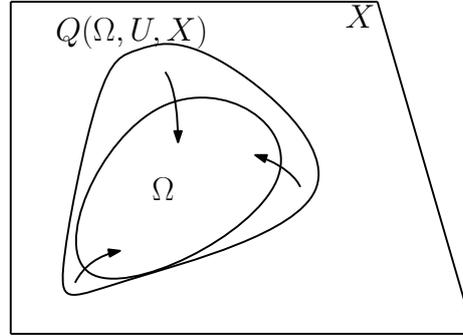


Fig. 3.2 – Illustration de l'opérateur contrôlable en un pas en  $\mathbb{R}^2$ .

La notion de l'ensemble contrôlable en un pas joue un rôle fondamental dans la synthèse des lois de contrôle non seulement pour les systèmes non autonomes mais aussi pour les systèmes (3.1), avec  $w \in \mathbf{W}$  qui est une incertitude qui affecte le système. La présence de l'entrée  $w$  est nécessaire, afin de tenir compte des spécifications de performance, ainsi que de l'incertitude dans le système. Ainsi, pour intégrer le concept de la contrôlabilité d'un ensemble précédemment introduit dans le cadre incertain, la définition ci-après est donnée.

**Définition 3.9 (Ensemble contrôlable robuste en un pas (BLANCHINI, 1994 ; BLANCHINI et MIANI, 2008))**

Soient l'ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  et le système dynamique (3.1) qui est affecté par des incertitudes  $w \in \mathbf{W}$ . L'ensemble contrôlable robuste en un pas  $\mathbf{Q}_{\mathbf{W}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est l'ensemble des états du système appartenant à  $\mathbf{X}$ , pour lesquels il existe un ensemble d'entrées de contrôle admissibles  $u \in \mathbf{U}$ , qui garantit que l'état du système peut être conduit à l'ensemble  $\Omega$  en un pas, pour toutes les réalisations d'incertitudes admissibles  $w \in \mathbf{W}$ , c.-à-d.

$$\mathbf{Q}_{\mathbf{W}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : f(x, u, w) \in \Omega, \quad \forall w \in \mathbf{W} \right\}. \quad (3.10)$$

Une définition alternative, équivalente de l'ensemble contrôlable robuste en un pas est donnée comme suit :

$$\mathbf{Q}_{\mathbf{W}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : f(x, u, \mathbf{W}) \subseteq \Omega \right\}. \quad (3.11)$$

L'opérateur  $\mathbf{Q}_{\mathbf{W}}$  est nommé l'opérateur contrôlable robuste en un pas, et a été largement employé dans les méthodes itératives qui conduisent à la détermination de l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal pour des systèmes incertains non autonomes, que nous allons introduire dans la suite.

Dans (BLANCHINI, 1994), un système linéaire incertain à temps discret sous le forme

$$x(k+1) = A(w(k))x(k) + B(w(k))u(k) + Ev(k),$$

avec  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $u \in \mathbb{R}^q$ ,  $w \in \mathbb{R}^m$  et  $v \in \mathbb{R}^p$  qui sont, respectivement, l'état du système, l'entrée de contrôle, le vecteur des paramètres incertains et la perturbation extérieure, a été étudié et la proposition suivante a été introduite :

**Proposition 3.2**

Soient l'ensemble  $\Omega \in \mathbb{R}^n$  et l'ensemble contrôlable robuste en un pas  $\mathbf{Q}_w(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  pour le système linéaire défini dans (BLANCHINI, 1994; BLANCHINI et MIANI, 2008). Nous avons que :

- Si l'ensemble  $\Omega$  est compact, alors l'ensemble  $\mathbf{Q}_w(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est un ensemble fermé;
- Si l'ensemble  $\Omega$  est convexe, alors l'ensemble  $\mathbf{Q}_w(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est un ensemble convexe.

La même proposition ne peut pas être faite pour tous les systèmes dynamiques, même en absence d'incertitudes. La proposition suivante est très utile pour le calcul de l'ensemble invariant maximal (BLANCHINI et MIANI, 2008; VIDAL et al. 2000).

**Proposition 3.3**

Soient le système incertain (3.1), les deux ensembles  $\Omega_1, \Omega_2 \subseteq \mathbf{X}$ , l'ensemble de contraintes sur le système  $\mathbf{X}$ , l'ensemble de contraintes sur les entrées de contrôle  $\mathbf{U}$  et l'ensemble des réalisations d'incertitudes admissibles  $\mathbf{W}$ . Nous avons l'implication suivante :

$$\Omega_1 \subseteq \Omega_2 \quad \Rightarrow \quad \mathbf{Q}_w(\Omega_1, \mathbf{U}, \mathbf{X}) \subseteq \mathbf{Q}_w(\Omega_2, \mathbf{U}, \mathbf{X}).$$

Cette proposition est importante pour les algorithmes itératives qui conduisent au calcul d'ensembles invariants.

La relation qui existe entre la satisfaction des contraintes sur les états des systèmes et la propriété de contrôlabilité d'un ensemble justifie l'intérêt de la notion d'ensemble invariant contrôlable maximal (BLANCHINI et MIANI, 2008; BLANCHINI, 1999; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998). Cet ensemble a des applications importantes dans l'analyse et la synthèse des lois de contrôle des systèmes, avec des contraintes sur l'état et/ou sur les entrées de contrôle (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; GILBERT et TAN, 1991; MEYER, GIRARD et WITRANT, 2016).

Avant de donner la définition de cet ensemble, nous notons avec  $\mathcal{O}_\infty(\mathbf{X})$  l'ensemble invariant contrôlable maximal contenu dans l'ensemble  $\mathbf{X}$ .

**Définition 3.10 (Ensemble invariant contrôlable maximal (BLANCHINI et MIANI, 2008; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998))**

L'ensemble  $\mathcal{O}_\infty(\mathbf{X})$  est l'ensemble invariant contrôlable maximal contenu dans  $\mathbf{X}$  pour le système  $x(k+1) = f(x(k), u(k))$  si et seulement si  $\mathcal{O}_\infty(\mathbf{X}) \in \mathbf{X}$ ,  $\mathcal{O}_\infty(\mathbf{X})$  est un ensemble invariant contrôlable et il contient tous les ensembles invariants contrôlables contenus dans  $\mathbf{X}$ .

Cette définition de l'ensemble invariant contrôlable maximal est analogue à la définition de l'ensemble d-invariant maximal pour les systèmes linéaires à temps discret, sans l'entrée de

contrôle, donnée dans (KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998). L'ensemble d-invariant maximal est l'extension de l'ensemble de sortie admissible maximal donné dans (GILBERT et TAN, 1991) pour le cas des systèmes avec incertitudes bornées.

En général, un ensemble invariant contrôlable  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  n'est pas un ensemble invariant contrôlable robuste. Toutefois, souvent nous aimerions déterminer l'ensemble invariant contrôlable robuste le plus large dans l'ensemble  $\Omega$  pour le système (3.1). Ainsi, pour intégrer le concept de contrôlabilité d'un ensemble précédemment introduit dans le cadre incertain, nous notons avec  $\mathcal{C}_\infty(\mathbf{X})$  l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal contenu dans l'ensemble  $\mathbf{X}$ , et nous donnons la définition suivante :

**Définition 3.11 (Ensemble invariant contrôlable robuste maximal (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998))**

*L'ensemble  $\mathcal{C}_\infty(\mathbf{X})$  est l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal contenu dans  $\mathbf{X}$  pour le système incertain (3.1) si et seulement si  $\mathcal{C}_\infty(\mathbf{X}) \in \mathbf{X}$ ,  $\mathcal{C}_\infty(\mathbf{X})$  est un ensemble invariant contrôlable robuste et il contient tous les ensembles invariants contrôlables robustes contenus dans  $\mathbf{X}$ .*

A partir de cette définition, nous avons ce résultat, (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; GILBERT et TAN, 1991) :

- L'ensemble  $\mathcal{C}_\infty(\mathbf{X})$  est un ensemble unique.

Il est évident d'après cette définition que l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal, quand il existe et n'est pas vide, est donné par tous les éléments de  $\mathbf{X}$ , tel qu'il existe une loi de commande qui garantit que les trajectoires du système ne quittent jamais l'ensemble  $\mathbf{X}$ . Cela est équivalent à dire qu'un point  $x$  appartient à l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal si et seulement s'il existe une loi de commande telle que la trajectoire générée par le système, avec la condition initial  $x$ , ne viole jamais les contraintes, c.-à-d.  $x(k) \in \mathbf{X}$  pour tout  $w(k) \in \mathbf{W}$  et tout  $k \in \mathbb{N}$ . En outre, si le point n'appartient pas à l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal, alors il existe une séquence d'incertitudes admissible  $w(k) \in \mathbf{W}$ , pour tout  $k \in \mathbb{N}$ , telle que la trajectoire générée par le système violera les contraintes du système. Par conséquent, cet ensemble peut être vu comme la région de sécurité du système, qui est la région dans laquelle nous n'avons pas de violation de contraintes (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998).

Le résultat suivant résume la raison pour laquelle la théorie de l'invariance joue un rôle fondamental dans l'analyse des systèmes incertains avec des contraintes sur l'état du système et/ou sur les entrées de contrôle.

**Proposition 3.4 ((BLANCHINI et MIANI, 2008))**

*Soit le système incertain (3.1). Il existe une loi de commande admissible tel que les contraintes (3.3) sont satisfaites pour tout  $k \in \mathbb{N}$  et toutes les séquences d'incertitudes admissibles si et seulement si l'état initial  $x \in \mathcal{C}_\infty \subseteq \mathbf{X}$ .*

Le théorème suivant est très important, il donne la condition géométrique pour qu'un ensemble soit invariant contrôlable robuste (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; DÓREA et HENNET,

1999), et il est utilisé dans cette thèse afin de dériver d'autres résultats pour la caractérisation des ensembles invariants.

**Théorème 3.1 (Condition géométrique pour l'invariance contrôlable robuste)**

*L'ensemble  $\Omega \in \mathbf{X}$  est un ensemble invariant contrôlable robuste si et seulement si  $\Omega \subseteq \mathbf{Q}_w(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$ .*

A partir de cette condition, nous constatons que l'ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  est un ensemble invariant contrôlable robuste si et seulement si

$$\Omega \cap \mathbf{Q}_w(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \Omega.$$

Cette condition a été utilisée dans plusieurs algorithmes pour tester l'invariance d'un ensemble donnée. Ainsi, le test d'invariance contrôlable robuste d'un ensemble peut être fait comme suit :

1. Calculer  $\mathbf{Q}_w(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  ;
2. Tester si  $\Omega \subseteq \mathbf{Q}_w(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  ;
3. Si  $\Omega \subseteq \mathbf{Q}_w(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$ , alors  $\Omega$  est un ensemble invariant contrôlable robuste. Si  $\Omega \not\subseteq \mathbf{Q}_w(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$ , alors  $\Omega$  n'est pas un ensemble invariant contrôlable robuste.

Bien que de nombreuses procédures algorithmiques pour le calcul de l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal ont été proposées, il y a une idée de base commune à toutes les procédures. Ainsi, la plus part de ces procédures itératives sont basées sur l'utilisation de l'opérateur en un pas  $\mathbf{Q}_w$ . Dans la suite, nous donnons cet algorithme qui conduit à la caractérisation de l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal pour le système (3.1). L'algorithme est valable pour les systèmes linéaires à temps discret, comme aux systèmes non linéaires. L'ensemble caractérisé est un ensemble générique qui peut être convexe ou non convexe.

L'ensemble invariant contrôlable robuste maximal pour le système (3.1) peut être calculé en appliquant la procédure itérative décrite dans l'Algorithme 1.

---

**Algorithme 1** : Séquence d'ensembles pour le système (3.1) (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; GILBERT et TAN, 1991 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998)

---

**Entrée** : Ensemble initial, compact et convexe  $\Omega_0 \subseteq \mathbf{X}$

- 1: **pour**  $k \in \mathbb{N}_N$
- 2:     Calculer  $\Omega_{k+1} = \mathbf{Q}_w(\Omega_k, \mathbf{U}, \mathbf{X}) \cap \mathbf{X}$
- 3:     **si**  $\Omega_{k+1} = \Omega_k$  **alors**  $\Omega_{max} = \Omega_k$  **retourner**
- 4:     **fin si**
- 5: **fin pour**

**Sortie** : Ensemble invariant contrôlable robuste maximal  $\Omega_\infty = \Omega_{max}$

---

Les procédures principales nécessaires pour implémenter l'Algorithme 1 sont :

- Le calcul de l'ensemble invariant contrôlable robuste en un pas  $\mathbf{Q}_w$  ;
- Le calcul de l'intersection  $\mathbf{Q}_w \cap \mathbf{X}$  ;

- Le test d'égalité d'ensembles  $\Omega_{k+1} = \Omega_k$ .

Ces trois opérations sont faciles à implémenter pour les systèmes linéaires à temps discret, soumis à des contraintes linéaires (BLANCHINI, 1994 ; GILBERT et TAN, 1991 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; KEERTHI et GILBERT, 1987). Cependant, pour les systèmes non linéaires, ces opérations sont difficiles à implémenter (BLANCHINI et MIANI, 2008) et elles nécessitent d'autres outils et approximations que nous allons montrer et développer dans les Chapitres 6, 7 et 8 .

Bien que l'algorithme conceptuel présenté ici est difficile à mettre en œuvre pour les systèmes non linéaires généraux, il existe certaines classes de systèmes non linéaires dont les blocs de construction sont déjà en place, tels que les systèmes affines par morceaux et certaines classes de systèmes hybrides (BEMPORAD, TORRISI et MORARI, 2000). Certains travaux sur le développement d'algorithmes pour le calcul des ensembles invariants contrôlables robustes pour les systèmes hybrides ont également été effectuées par les auteurs de (VIDAL et al. 2000). Dans cette direction d'autres travaux ont été faits par les auteurs de (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). Ces travaux consistent à développer des algorithmes pour déterminer ce genre d'ensemble pour les systèmes linéaires contraints à des saturations sur les entrées de contrôle. Des méthodes pour la caractérisation des ensembles invariants contrôlables robustes maximaux pour les systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques et additives sont développées dans la deuxième partie de cette thèse.

L'implémentation de l'Algorithme 1 n'est pas facile sauf si l'ensemble maximal peut être obtenu après un nombre fini d'itérations. Ainsi, la définition suivante est adaptée de (GILBERT et TAN, 1991 ; BLANCHINI et MIANI, 2008), et elle est la base du critère de terminaison dans l'Algorithme 1.

**Définition 3.12 (Ensemble déterminé en temps fini)** (GILBERT et TAN, 1991 ; BLANCHINI et MIANI, 2008))

*L'ensemble  $\Omega_\infty$  est l'ensemble déterminé en temps fini si et seulement s'il existe  $k + 1 \in \mathbb{N}$  tel que  $\Omega_\infty = \Omega_{k+1}$  et  $\Omega_{k+1} = \mathbf{Q}_W(\Omega_k, \mathbf{U}, \mathbf{X}) \cap \mathbf{X}$ . L'élément minimum  $k^* \in \mathbb{N}$ , tel que  $\Omega_{k^*+1} = \Omega_{k^*}$ , est nommé l'index de détermination et  $\Omega_\infty = \Omega_{k^*}$  l'ensemble maximal.*

Cette condition joue un rôle important dans la caractérisation de l'ensemble maximal. Ainsi, en fonction des caractéristiques du système considéré, l'index de détermination de  $\Omega_\infty$  peut être grand et les algorithmes seront plus coûteux en terme de temps de calcul. Des contributions importantes ont été fournies dans la littérature, principalement pour les systèmes linéaires, qui permettent d'établir des conditions dans lesquelles l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal peut être déterminé en temps fini, (KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; GILBERT et TAN, 1991 ; BLANCHINI et MIANI, 2008).

Par conséquent, la condition suffisante pour la détermination en temps fini de l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal est la suivante (GILBERT et TAN, 1991 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998) :

**Lemme 2**

*S'il existe  $k \in \mathbb{N}$  tel que  $\Omega_{k+1} = \Omega_k$ , alors  $\Omega_\infty$  peut être déterminé en temps fini. En outre,*

$\Omega_\infty$  est l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal.

Notons que le processus itératif de l'Algorithme 1 génère une séquence d'ensembles imbriqués, qui ne sont pas nécessairement invariants contrôlables robustes, ce qui implique que l'invariance de l'ensemble  $\Omega_{k+1}$  n'est pas garantie jusqu'à ce que l'indice de détermination ne soit atteint qui correspond à la condition donnée par le Lemme 2.

En conclusion, nous constatons que l'opérateur en un pas  $\mathbf{Q}_W$  a une propriété importante, qui réside dans le fait que l'application de l'opérateur à un ensemble invariant contrôlable robuste génère un ensemble invariant contrôlable robuste qui contient le précédent ensemble. Ainsi, l'application itérative de cet opérateur en un pas, avec un ensemble invariant contrôlable robuste choisi comme un ensemble initial, fournit une séquence d'ensembles imbriqués qui sont invariants contrôlables robustes et qui peut converger vers l'ensemble maximal. Cette procédure est résumée dans l'Algorithme 1 en commençant la procédure par  $\Omega = \mathbf{X}_0$  tel que  $\mathbf{X}_0$  est un ensemble invariant contrôlable robuste. Dans ce cas, la détermination d'ensemble maximal n'est pas garantie.

Finalement, il peut être prouvé que pour certains modèles des itérations initialisées avec un ensemble invariant contrôlable robuste peuvent converger vers le domaine d'attraction du système dynamique. Le domaine d'attraction est l'ensemble de tous les points qui convergent vers l'équilibre du système sans violer les contraintes.

### 3.2.3 Ensemble invariant minimal

Dans cette section, nous allons introduire un autre concept important de la théorie des ensembles, qui est l'ensemble invariant minimal pour les systèmes dynamiques affectés par des incertitudes additives.

Considérons un système linéaire asymptotiquement stable affecté par la présence d'incertitudes additives, donné comme suit :

$$x(k+1) = Ax(k) + w(k), \quad (3.12)$$

avec  $w$  une incertitude additive appartenant à  $\mathbf{W}$ , avec  $\mathbf{W}$  qui est un sous-ensemble compact d'espace d'état avec  $0 \in \mathbf{W}$ .

Un autre type d'ensembles invariants qui a une importance particulière pour traiter les problèmes de contrôle avec incertitudes additives est l'ensemble invariant minimal. En effet, un ensemble invariant minimal est un ensemble invariant contenu dans tous les autres ensembles invariants. Dans (KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998), il a été prouvé que l'ensemble invariant minimal pour le système (3.12) est l'ensemble des points dans l'espace d'état atteignable à partir de l'origine. Conceptuellement, il est l'ensemble de tous les états qui peuvent appartenir à toutes les trajectoires possibles générées par le système, avec l'origine comme condition initiale. Par conséquent, l'ensemble invariant minimal pour le système incertain (3.12) est donné par :

$$\mathbb{R}_\infty = \sum_{i=0}^{\infty} A^i \mathbf{W}.$$

Cet ensemble correspond à l'ensemble atteignable à partir de l'origine, quand  $k$  tend vers l'infini. Des conditions pour la détermination de cet ensemble en temps fini sont données dans (ONG et GILBERT, 2006 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998), en utilisant des méthodes récursives. En effet, l'ensemble invariant minimal du système (3.12) doit satisfaire la condition de l'invariance suivante :

$$A\mathbb{R}_\infty + \mathbf{W} = \mathbb{R}_\infty.$$

Des méthodes pour calculer des approximations de l'ensemble invariant minimal sont l'objectif d'un nombre de travaux de recherche récents (ONG et GILBERT, 2006 ; RAKOVIĆ et KOURAMAS, 2006 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; GAYEK, 1991 ; BLANCHINI, 1999), et l'enjeu majeur dans ces travaux est de proposer des méthodes qui conduisent à des approximations exactes de cet ensemble.

L'inconvénient de ce concept réside dans le fait que l'ensemble invariant minimal n'est significatif qu'en présence d'incertitude affectant le système et qui sont seulement additives. En général, il est difficile à calculer (RAKOVIĆ et KOURAMAS, 2006). En outre, il doit être souligné que l'ensemble invariant minimal a été étudié principalement pour les systèmes linéaires.

L'intérêt pour le calcul de l'ensemble invariant minimal et ses propriétés est récent. Les raisons qui rendent l'ensemble invariant minimal intéressant, sont liées à sa capacité de donner des informations sur les trajectoires du système autour des points d'équilibres. En effet, l'ensemble invariant minimal est la base des conditions d'existence de l'ensemble invariant robuste maximal pour les systèmes linéaires avec incertitudes additives.

Notons que si l'ensemble invariant minimal n'appartient pas à l'ensemble admissible  $\mathbf{X}$ , alors il existe une séquence de réalisations de l'incertitude qui conduit l'état du système à la violation des contraintes, pour toute condition initiale  $x \in \mathbf{X}$ . Par conséquent, l'existence d'un ensemble invariant robuste maximal dans un ensemble admissible  $\mathbf{X}$  est assuré par l'existence d'un ensemble invariant minimal. Dans des cas particuliers, l'ensemble invariant robuste maximal peut être égal à l'ensemble invariant minimal, (RAKOVIĆ et KOURAMAS, 2006 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; ONG et GILBERT, 2006).

D'autres applications de l'ensemble invariant minimal peuvent être trouvées dans littérature, elles concernent l'analyse de stabilité des systèmes incertains (BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998), qui concluent que l'ensemble invariant minimal est l'ensemble vers lequel la convergence des systèmes incertains peut être prouvée (RAKOVIĆ et MAYNE, 2005). Un autre type des systèmes pour lequel l'ensemble invariant minimal est intéressant sont les systèmes d'inclusions différentielles linéaires qui peuvent être utilisés pour approximer des systèmes non linéaires (KOURAMAS et al. 2005).

### 3.3 Invariance et stabilité

En théorie des ensembles pour le contrôle, il existe un lien entre la théorie de Lyapunov et la propriété d'invariance (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). Les fonctions de Lyapunov sont des fonctions de type énergie qui sont définies positives et qui dépendent des variables d'état du système (KHALIL et GRIZZLE,

1996). Ces fonctions ont la propriété d'être décroissantes dans le temps et sont des outils fondamentaux pour garantir la stabilité des systèmes dynamiques (KHALIL et GRIZZLE, 1996). D'ailleurs, leurs ensembles de niveau sont des ensembles invariants (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011), et donc leurs formes sont tout à fait significatives pour caractériser la dynamique du système, un point clé qui est éclairé dans cette section.

Génériquement, une fonction de Lyapunov d'un système est une fonction définie positive ayant la propriété qu'elle décroît le long de la trajectoire du système. Cette propriété peut être vérifiée sans connaître les trajectoires du système, en utilisant la dérivée de la fonction de Lyapunov. Si la fonction  $\Psi(x)$  de l'état du système est non croissante le long de la trajectoire du système, alors nous avons comme une conséquence que l'ensemble

$$\mathcal{N}[\Psi, \nu] = \left\{ x : \Psi(x) \leq \nu \right\}$$

est un ensemble invariant, et plus précisément si  $x(k_1) \in \mathcal{N}[\Psi, \nu]$ , alors  $x(k) \in \mathcal{N}[\Psi, \nu]$  pour tout  $k \geq k_1$ , (BLANCHINI et MIANI, 2008). En outre, si la fonction est strictement décroissante et  $\dot{\Psi}(x) < -\gamma$ , avec  $\gamma > 0$ , dans l'ensemble de la forme

$$\mathcal{N}[\Psi, \alpha, \beta] = \left\{ x : \alpha \leq \Psi(x) \leq \beta \right\},$$

alors la condition  $x(k_1) \in \mathcal{N}[\Psi, \alpha, \beta]$  implique que  $x(k)$  atteint l'ensemble  $\mathcal{N}[\Psi, \alpha]$  en temps fini, (BLANCHINI et MIANI, 2008).

La convergence vers un point d'équilibre ou vers un ensemble peut être liée à la région de l'espace d'état où la propriété de contraction est garantie. Ce concept fondamental des méthodes de la théorie des ensembles est introduit ci-après.

### 3.3.1 Ensembles contractifs robustes

Dans le cas où la convexité des ensembles est supposée, nous avons que l'ensemble contractif robuste est un cas particulier des ensembles invariants contrôlables robustes. Cependant, quand la convexité des ensembles n'est pas satisfaite la contraction d'un ensemble n'implique pas l'invariance, puisque l'ensemble  $\lambda\Omega$  dans ce cas n'est pas nécessairement continu dans  $\Omega$ .

Soit le C-ensemble  $\Omega \in \mathbb{R}^n$ , il est toujours possible de définir une fonction, qui sera nommée la fonction de Minkowski ou de gauge, et qui est essentiellement la fonction dont les ensembles de niveau sont atteints par une mise à l'échelle linéaire de l'ensemble  $\Omega$ .

**Définition 3.13 (Fonction de Minkowski, (LUENBERGER, 1997 ; BLANCHINI et MIANI, 2008))**

Soit le C-ensemble  $\Omega$ . La fonction de Minkowski ou de gauge  $\Psi_\Omega(x)$  de l'ensemble  $\Omega$  est définie comme suit :

$$\Psi_\Omega(x) = \inf_{\alpha \geq 0} \left\{ \alpha \in \mathbb{R} : x \in \alpha\Omega \right\}.$$

Intuitivement, la valeur de  $\Psi_\Omega(x)$  correspond au scalaire  $\alpha$  avec lequel l'ensemble  $\Omega$  devrait être mis à l'échelle pour que  $x$  appartienne à la frontière de  $\alpha\Omega$ . En effet,  $x \in \partial(\Psi_\Omega(x)\Omega)$ .

Ainsi,  $x \in \partial\Omega(x)$ , avec

$$\Omega(x) = \Psi_{\Omega}(x)\Omega. \quad (3.13)$$

La fonction de Minkowski est une fonction importante en théorie du contrôle, elle est appelée également la fonction de gauge, car elle introduit une mesure de la distance à partir de l'origine (BLANCHINI et MIANI, 2008).

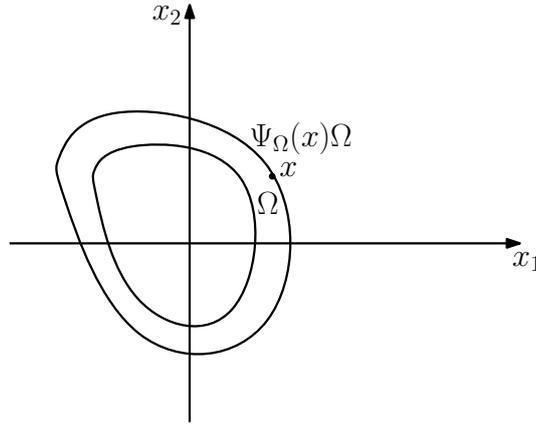


Fig. 3.3 – Illustration de la fonction de Minkowski  $\Psi_{\Omega}(x)$  en  $\mathbb{R}^2$ .

La relation entre la fonction de Lyapunov et l'ensemble invariant robuste est la suivante (BLANCHINI et MIANI, 2008) : si  $\Psi(x)$  est la fonction de Lyapunov dans l'ensemble  $\mathcal{N}[\Psi, \nu_1, \nu_2]$  pour le système  $x(k+1) = f(x(k), w(k))$ , alors pour tout  $\nu_1 \leq \nu \leq \nu_2$ , l'ensemble  $\Omega = \mathcal{N}[\Psi, \nu]$  est un ensemble invariant robuste. Rappelons que  $\mathcal{N}[\Psi, \nu] = \{x \in \mathbb{R}^n : \Psi(x) \leq \nu\}$ , et  $\mathcal{N}[\Psi, \nu_1, \nu_2] = \{x \in \mathbb{R}^n : \nu_1 \leq \Psi(x) \leq \nu_2\}$ .

La fonction de Minkowski  $\Psi_{\Omega}(x)$  est une fonction définie positive et convexe. Notons que

$$\Omega = \mathcal{N}[\Psi, \nu] = \mathcal{N}[\Psi_{\Omega}, 1].$$

Par conséquent, il existe une relation directe entre la fonction de Minkowski et le concept d'invariance d'un ensemble. Les niveaux de surface de la fonction de Minkowski sont déterminés par la mise à l'échelle de la frontière de l'ensemble  $\Omega$ . Ainsi, une telle frontière définit la forme de la fonction de Minkowski (BLANCHINI et MIANI, 2008).

Les ensembles contractifs robustes sont des ensembles liés aux ensembles invariants contrôlables robustes. L'idée principale derrière les ensembles contractifs robustes consiste à déterminer un ensemble pour lequel il existe un contrôle admissible qui garantit que l'état du système au point suivant dans le temps est à l'intérieur d'un sous-ensemble de l'ensemble original, malgré la présence d'incertitudes qui affectent la dynamique du système. Cet ensemble permet la détermination d'une approximation intérieure précise de l'ensemble invariant contrôlable robuste, si ce dernier n'est pas déterminable en temps fini (BLANCHINI et MIANI, 2008).

En considérant un C-ensemble  $\Omega$ , il est important en analyse de la stabilité des systèmes dynamiques incertains de connaître s'il existe une séquence de contrôles admissibles qui permet

de conduire l'évolution du système vers un sous-ensemble spécifique de  $\Omega$ , malgré la présence d'incertitudes.

**Définition 3.14 (Ensemble contractif robuste)**

Le  $C$ -ensemble  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  est un ensemble contractif robuste pour le système incertain à temps discret (3.1), s'il existe un scalaire positif  $\lambda \leq 1$ , tel que pour tout  $x \in \Omega$  il existe  $u \in \mathbf{U}$ , telle que l'évolution du système satisfait  $f(x, u, w) \in \lambda\Omega$ , pour toutes les incertitudes admissibles  $w \in \mathbf{W}$ .

Le concept de la contraction robuste d'un ensemble est un outil fondamental pour la synthèse des contrôleurs avec un taux de convergence donné (BLANCHINI, 1994; BLANCHINI et MIANI, 2008; KHALIL et GRIZZLE, 1996). Il est important de noter que si un ensemble est contractif robuste, alors il est également invariant robuste contrôlable. Par conséquent, les propriétés des ensembles invariants contrôlables robustes peuvent également être appliquées à des ensembles contractifs robustes. Un exposant  $\lambda$  est utilisé pour désigner qu'un ensemble donné est contractif robuste avec un facteur de contraction  $\lambda$ .

Nous pouvons définir l'ensemble  $\lambda$ -contractif robuste maximal  $\Omega_\infty^\lambda$  d'une manière similaire à l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal. Nous pourrions aussi être intéressés par sa détermination en temps fini. Pour cela l'Algorithme 1 peut être adapté pour calculer l'ensemble  $\Omega_\infty^\lambda$ , en substituant la deuxième procédure de l'algorithme par :

$$\Omega_{k+1}^\lambda = \mathbf{Q}_W(\lambda\Omega_k^\lambda, \mathbf{U}, \mathbf{X}).$$

En général, l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal et l'ensemble  $\lambda$ -contractif robuste maximal ne sont pas calculables en temps fini. Des conditions pour une détermination en temps fini pour les systèmes linéaires sont données dans (BLANCHINI, 1994; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998; GILBERT et TAN, 1991; BERTSEKAS et RHODES, 1971a; BLANCHINI et MIANI, 2008).

**Corollaire 1 (Condition géométrique de contraction)**

Le  $C$ -ensemble  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  est un ensemble  $\lambda$ -contractif robuste pour le système incertain (3.1) si et seulement si

$$\Omega \subseteq \mathbf{Q}_W(\lambda\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}).$$

Si le  $C$ -ensemble  $\Omega$  est un ensemble  $\lambda$ -contractif robuste, alors nous avons le résultat suivant (BLANCHINI et MIANI, 2008) :

**Corollaire 2**

Si le  $C$ -ensemble  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  est un ensemble  $\lambda$ -contractif robuste pour le système incertain (3.1), avec  $\lambda < 1$ , alors il est également  $\tilde{\lambda}$ -contractif robuste pour tout  $\tilde{\lambda}$ , avec  $\lambda < \tilde{\lambda} \leq 1$ .

Dans la littérature, plusieurs conditions qui permettent de caractériser un ensemble contractif robuste ont été développées. Dans un premier temps, la condition fondamentale est donnée pour les systèmes à temps continu par Nagumo en 1942 (BLANCHINI et MIANI, 2008) et par la suite plusieurs formulations ont été considérées pour les systèmes à temps discret. Le lecteur peut consulter (AUBIN, 1991; CLARKE, 1990; BLANCHINI et MIANI, 2008).

Afin de mieux comprendre la relation entre la théorie de Lyapunov et les concepts de la théorie des ensembles, nous prenons comme exemple les systèmes mécaniques. Étant donné qu'un système mécanique est dissipatif alors l'ensemble de tous les états dont l'énergie ne dépasse pas un niveau donné peut être considéré comme un ensemble contractif. Dans cet ensemble, l'énergie du système représentée par la fonction de Lyapunov décroît avec le temps. En conséquence, dans certains cas nous pouvons associer à chaque ensemble contractif une fonction de Lyapunov. En outre, la forme de cette fonction dépend de la forme de l'ensemble.

Le concept de la contraction robuste d'un ensemble peut induire des fonctions de Lyapunov, et ainsi les stabilités asymptotique et exponentielle peuvent être analysées. La relation entre les ensembles  $\lambda$ -contractif robuste et la fonction de Lyapunov peut être illustrée au moyen de la notion de la fonction de Minkowski (BLANCHINI et MIANI, 2008; BLANCHINI, 1991; BLANCHINI, 1994). Par conséquent, la caractérisation de l'ensemble  $\lambda$ -contractif robuste maximal est une étape importante pour l'analyse de stabilité et la synthèse des lois de commande (BLANCHINI, 1994; BLANCHINI, 1991; DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 1999a).

Dans (DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 1999a), une méthode pour assurer la stabilité asymptotique à l'intérieur d'une région de l'espace d'état consiste à garantir la contraction de cette région. Dans cette optique, des procédures algorithmiques, pour caractériser l'ensemble  $\lambda$ -contractif robuste avec une complexité raisonnable, peuvent être développées en utilisant les outils de l'optimisation convexe.

### 3.4 Domaines d'attraction des systèmes dynamiques

Pour un système dynamique, la recherche d'un ensemble invariant contrôlable robuste maximal est fondamentale, afin de résoudre certains problèmes de contrôle. En particulier en présence de contraintes et d'incertitudes qui peuvent être paramétriques ou additives, et cela pour trois raisons fondamentales. Tout d'abord, un tel ensemble contient tous les états initiaux dont les trajectoires futures répondent aux spécifications de conception, comme la satisfaction des contraintes dures et la convergence vers un point d'équilibre désiré ou vers un ensemble donné pour les systèmes linéaires. La deuxième raison a un lien direct avec la connaissance du système, car un tel ensemble garantit certaines propriétés malgré la présence d'incertitudes qui peuvent affecter la dynamique du système. La troisième raison réside dans le fait que des lois de commande peuvent être dérivées grâce à cet ensemble. Les plus populaires sont la synthèse des lois de commande en utilisant les fonctions de Lyapunov ou la commande prédictive.

Cet ensemble sera nommé dans cette thèse le domaine d'attraction et il sera utilisé comme un moyen pour l'analyse des comportements des systèmes dynamiques. Ainsi, pour un état initial donné, il permettra de fournir des informations sur l'existence d'une loi de commande qui pourra satisfaire les spécifications de conception. En outre, pour une loi de commande définie a priori, le domaine d'attraction lié à cette loi est la région de stabilité locale ou globale qui satisfait les contraintes posées sur l'état du système et/ou sur les entrées de contrôle et/ou sur les incertitudes.

Avec un léger abus de notation, dans cette thèse la définition du domaine d'attraction dépend du système dynamique considéré. Ainsi, nous avons

- Pour un système déterministe autonome (la loi de commande est définie a priori), le domaine d'attraction correspond à l'ensemble invariant maximal ;
- Pour un système déterministe non autonome, le domaine d'attraction correspond à l'ensemble invariant contrôlable maximal ;
- Pour un système incertain autonome (la loi de commande est définie a priori), le domaine d'attraction correspond à l'ensemble invariant robuste maximal ;
- Pour un système incertain non autonome, le domaine d'attraction correspond à l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal.

Cette section est consacrée à des rappels et des références sur les méthodes de la théorie des ensembles pour déterminer le domaine d'attraction des systèmes dynamiques existant dans la littérature, et elle sera divisée en deux parties.

1. La première partie est consacrée aux systèmes linéaires ;
2. La deuxième partie est consacrée aux systèmes non linéaires.

Ces domaines peuvent être aussi sous forme ellipsoïdale ou polyédrale, et dans la littérature, il existe plusieurs techniques pour déterminer les domaines d'attraction des systèmes dynamiques à temps discret, (BLANCHINI, 1994 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; MAYNE et SCHROEDER, 1997 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011b ; FIACCHINI, ALAMO et CAMACHO, 2010 ; ALAMO et al. 2006a ; FIACCHINI, 2010). Pour les systèmes à temps continu, peu de résultats sont disponibles dans la littérature (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005 ; CASTELAN et HENNET, 1991 ; TARBOURIECH et BURGAT, 1994). Comme beaucoup de méthodes de calcul sont itératives et nécessitent des systèmes à temps discret, nous ne nous intéressons dans cette thèse qu'à l'étude des systèmes à temps discret.

### 3.4.1 Systèmes linéaires à temps discret

Une attention particulière a été donnée par plusieurs auteurs pour les méthodes de la théorie des ensembles pour l'étude des problèmes de contrôle liés aux systèmes linéaires (GILBERT et TAN, 1991 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; BLANCHINI, 1999 ; BLANCHINI, 1994 ; DÓREA et HENNET, 1996 ; BHAYA et DAS 1994 ; BERTSEKAS et RHODES, 1971a ; GLOVER et SCHWEPPE, 1971 ; RAKOVIĆ et KOURAMAS, 2006 ; ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011 ; TARBOURIECH et BURGAT, 1994). Ainsi, des techniques conduisant à la caractérisation des domaines d'attraction, en présence des contraintes sur l'état du système et/ou les entrées de commande et/ou les incertitudes, ont été développées.

Une étude approfondie sur la place des ensembles invariants dans la théorie du contrôle a été faite dans (BLANCHINI, 1999), en résumant les principaux résultats de ce concept. Des systèmes à temps continu et à temps discret sont considérés, des conditions pour l'invariance des systèmes linéaires sont données. De plus, des fonctions de Lyapunov induites ainsi que des problèmes de contrôle basés sur la propriété d'invariance des ensembles sont analysés. Aussi les aspects de calcul sont pris en compte, en particulier pour les ensembles invariants ellipsoïdaux et polyédraux.

En particulier, dans (BLANCHINI, 1999) des conditions pour l'invariance des ellipsoïdes et des polyèdres pour les systèmes linéaires sont données. Essentiellement la construction des el-

lipsoïdes invariants est basée sur l'équation de Lyapunov (BLANCHINI, 1999), sur l'équation de Riccati (LANCASTER et RODMAN, 1995; BLANCHINI, 1999), ou sur des techniques impliquant des LMIs (BOYD et al. 1994; BLANCHINI, 1999).

Des ellipsoïdes invariants robustes pour des systèmes avec des incertitudes paramétriques peuvent être déterminés au moyen de l'équation de Riccati (ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011), et le problème de la stabilisation robuste qui concerne la construction des fonctions quadratiques a été traité dans (HORISBERGER et BELANGER, 1976; GUTMAN, 1979). Des fonctions quadratiques pour des systèmes incertains ont été synthétisées dans (GEROMEL, PERES et BERNUSSOU, 1991; GU et al. 1991) en utilisant une approche basée sur l'optimisation convexe. La construction de ces fonctions est liée au calcul des ellipsoïdes invariants robustes incertains. Ainsi, l'équation de Riccati a été souvent utilisée afin de caractériser les domaines d'attraction des systèmes incertains sous forme ellipsoïdale (BLANCHINI, 1999; BARMISH, 1985; WRENDENHAGEN et BELANGER, 1994; KIM et BIEN, 1994). Pour les systèmes linéaires avec des perturbations additives, une méthode qui permette de déterminer l'ellipsoïde invariant robuste, en prenant en compte l'effet de la perturbation extérieure, a été proposée dans (BOYD et al. 1994; SCHWEPPE 1973; BLANCHINI, 1999; BROCKMAN et CORLESS, 1998).

D'après (BLANCHINI, 1999), il est clair que la construction des polyèdres invariants est plus difficile que le calcul des ellipsoïdes invariants puisque les conditions d'invariance, quand la forme des polyèdres n'est pas fixée, sont des conditions bilinéaires. La première procédure pour la construction des polyèdres invariants est apparue dans les années 1970, dans le contexte de la programmation dynamique (BERTSEKAS et RHODES, 1971a; BERTSEKAS, 1972). Dans les travaux de (BERTSEKAS et RHODES, 1971a; BERTSEKAS, 1972), cette procédure concerne le problème min-max de l'atteignabilité en temps infini. Cette procédure est donnée dans un contexte général dans (BLANCHINI, 1999) pour les systèmes linéaires avec incertitudes additives qui sont donnés sous la forme suivante :

$$\begin{aligned} x(k+1) &= Ax(k) + Bu(k) + Ew(k), \\ w &\in \mathbf{W}, \quad u \in \mathbf{U}, \quad x \in \mathbf{X}, \end{aligned}$$

avec  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ,  $B \in \mathbb{R}^{n \times m}$  et  $E \in \mathbb{R}^{n \times q}$  des matrices, et  $\mathbf{W}$ ,  $\mathbf{X}$  et  $\mathbf{U}$  des ensembles de contraintes. L'Algorithme 1 résume cette procédure. Il est basé sur l'ensemble invariant robuste contrôlable en un pas donné comme suit pour ce dernier système :

$$\mathbf{Q}_{\mathbf{W}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : Ax + Bu + Ew \in \Omega, \quad \forall w \in \mathbf{W} \right\}. \quad (3.14)$$

Des procédures similaires pour caractériser des ensembles polyédriques  $\lambda$ -contractifs maximaux et les fonctions de Lyapunov associées pour l'analyse de stabilité robuste peuvent être trouvées dans (BLANCHINI et MIANI, 1996b). Dans (BLANCHINI, 1995; BLANCHINI, 1994) le problème de stabilisation robuste a été traité.

Une étude très intéressante qui traite les systèmes linéaires incertains est donnée dans (KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998). Les auteurs traitent le problème de la caractérisation de l'ensemble invariant maximal admissible de sortie, pour les systèmes linéaires à temps discret affectés par des incertitudes additives donnés sous la forme suivante :

$$\begin{aligned} x(k+1) &= Ax(k) + Bw(k), \\ y(k) &= Cx(k) + Dw(k), \end{aligned} \quad (3.15)$$

avec  $w \in \mathbf{W}$  une incertitude additive. Des conditions nécessaires et suffisantes pour l'invariance sont données, des ensembles invariants minimaux et maximaux sont caractérisés et une procédure itérative pour calculer l'ensemble invariant robuste maximal est proposée. Ainsi, une condition pour la détermination du domaine d'attraction en temps fini est donnée dans (KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998). Cette procédure est l'extension de celle donnée dans (GILBERT et TAN, 1991), pour les systèmes incertains.

Dans (FIACCHINI, 2010), l'auteur a démontré que la méthode pour déterminer des ensembles polyédraux invariants contrôlables robustes proposée dans (KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998) est équivalente à celle donnée dans (BLANCHINI, 1999). A notre connaissance, ces deux méthodes sont les plus utilisées dans la littérature, puisqu'elles sont applicables avec une complexité raisonnable.

Dans cette thèse, nous n'allons pas détailler les techniques décrites dans les études données auparavant pour les systèmes linéaires. Étant donné la nature des systèmes que nous allons rencontrer dans la suite, nous nous concentrons plutôt sur l'étude des systèmes non linéaires.

### 3.4.2 Systèmes non linéaires à temps discret

La caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles reste un problème ouvert et ambitieux. Dans (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011), les auteurs ont développés plusieurs techniques, basées sur les méthodes de la théorie des ensembles, pour caractériser le domaine d'attraction des systèmes saturés, c.-à-d. des systèmes dont les entrées de contrôle sont contraintes à ne pas dépasser certaines limites. Les travaux de thèse donnés dans (FIACCHINI, 2010) ont pour objectifs l'utilisation des techniques de la théorie des ensembles pour les systèmes linéaires afin de développer des méthodes pour caractériser les domaines d'attraction de certains types de systèmes non linéaires, (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011b; FIACCHINI, ALAMO et CAMACHO, 2012; ALAMO et al. 2009; FIACCHINI, ALAMO et CAMACHO, 2010). Ces méthodes sont basées sur l'utilisation des propriétés des systèmes d'inclusions aux différences convexes que nous allons définir dans la suite. La propriété de convexité est supposée, afin d'exploiter les outils existants pour la caractérisation des domaines d'attraction des systèmes linéaires, qui restent également valides pour les systèmes CDI. Ces problèmes de caractérisation ont été posés sous forme de problème d'optimisation convexe.

Ainsi, un système CDI peut être considéré comme un outil pour approximer une très large classe de systèmes non linéaires et incertains. En outre, l'utilisation de ce système conduit à la caractérisation de l'invariance et à la conception des procédures de calcul pour les systèmes non linéaires. Par conséquent, cette caractérisation conduit à une approximation du domaine d'attraction, qui dépend de la nature du système dynamique. D'une manière générale, le conservatisme dans les résultats est présent en utilisant cette méthode.

Dans cette section, nous allons rappeler les problématiques liées à l'estimation des domaines d'attraction de certains types de systèmes non linéaires. Nous allons également situer les contributions théoriques issues des travaux de cette thèse.

### 3.4.2.1 Systèmes saturés

Un système saturé est un système linéaire avec des saturations sur les entrées de contrôle, il est dans la frontière entre les concepts linéaires et non linéaires. Même si en boucle ouverte le système est linéaire, la présence des saturations rend le système en boucle fermée non linéaire (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005). Dans ce cas, nous devons être conscients des effets non linéaires produits par les saturations, pendant l'analyse des performances et la stabilité de système en boucle fermée (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). Les contrôleurs saturés rendent le contrôle des systèmes dynamiques beaucoup plus complexe. Ils peuvent causer des pertes dans les performances et dans certains cas des comportements instables. Les ingénieurs de contrôle ont longtemps été conscients de la nécessité de mieux exploiter les actionneurs qui présentent des limites. Ces dernières années, des chercheurs ont développé des méthodes systématiques générales fondées sur une théorie rigoureuse pour donner des garanties sur la stabilité et les niveaux de performance de ces systèmes (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011).

Des contributions précieuses ont été faites et il y a maintenant une quantité importante de résultats techniques et de méthodes de synthèse des lois de commande pour ces systèmes (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; TARBOURIECH et DA SILVA JR., 2000; TARBOURIECH et DA SILVA JR., 1997; TARBOURIECH et GARCIA, 2005; TARBOURIECH et GOUAISBAUT, 2012; TARBOURIECH, QUEINNEC et GARCIA, 2006; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005; ALAMO et al. 2006a; TARBOURIECH, LOQUEN et PRIEUR, 2011; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011a; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011a; ZHOU, DUAN et LIN, 2010; HU et LIN, 2003; DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 2001; ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013; HU et LIN, 2002; BERNSTEIN et MICHEL, 1995).

Il est bien connu que les actionneurs saturés existent en pratique dans tous les systèmes de contrôle, (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005; ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011; TARBOURIECH, QUEINNEC et GARCIA, 2006). L'amplitude du signal que l'actionneur peut délivrer est souvent limitée par des contraintes physiques ou des contraintes qui sont liées à la sécurité du système et à l'environnement, (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). En général, ces limitations peuvent être identifiées facilement dans tous les dispositifs utilisés dans les processus industriels, tels que les valves proportionnelles, les actionneurs de chauffage, les amplificateurs de puissance et les actionneurs électriques, (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). Ces limites peuvent être les limites de tension, ou de courant dans les actionneurs électriques, ou les limites de volume ou de débit de l'écoulement dans les actionneurs hydrauliques. Ces limites restreignent évidemment les performances réalisables dans les systèmes dont ils font partie. Si ces limites ne sont pas traitées avec soin et si les contrôleurs concernés ne prennent pas en comptes ces limites d'une manière appropriée alors des comportements particuliers peuvent être observés (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). Dans certains cas des endommagements peuvent avoir lieu. Ainsi, l'étude des systèmes saturés a reçu un notable intérêt par des ingénieurs de différents domaines.

Dans cette section, nous considérons que le système en boucle ouverte que nous voulons

contrôler est donné par le modèle linéaire suivant :

$$\begin{aligned} x(k+1) &= Ax(k) + Bu(k) + Ew(k), \\ y(k) &= Cx(k) + Du(k), \end{aligned} \quad (3.16)$$

avec  $x \in \mathbb{R}^n$  l'état du système,  $u \in \mathbb{R}^m$  l'entrée de contrôle,  $y \in \mathbb{R}^p$  la sortie de système mesurée et  $w \in \mathbb{R}^q$  une entrée qui représente une incertitude additive.  $A$ ,  $B$ ,  $E$ ,  $C$ ,  $D$  sont des matrices réelles avec des dimensions appropriées.

Dans plusieurs études, les auteurs considèrent les deux hypothèses suivantes :

### Hypothèse 3.1

*Les paires  $(A, B)$  et  $(C, A)$  sont contrôlable et observable, respectivement.*

### Hypothèse 3.2

*Le vecteur  $u$  prend des valeurs dans l'ensemble compact dénoté par  $S(u^{min}, u^{max})$ , défini par*

$$S(u^{min}, u^{max}) = \left\{ u \in \mathbb{R}^m : -u^{min} \leq u \leq u^{max} \right\},$$

*avec  $u^{min}$  et  $u^{max}$  des vecteurs de  $\mathbb{R}^m$  avec des composants positifs, c.-à-d.  $u_i^{min} \geq 0$ ,  $u_i^{max} \geq 0$ ,  $\forall i = 1, \dots, m$ .*

La première hypothèse est importante dans les problèmes liés à la synthèse des contrôleurs. Une fois les contraintes sur les entrées de contrôle sont posées, le problème fondamental concerne la caractérisation de tous les états qui peuvent être conduits à l'origine du système en utilisant le contrôle borné, c.-à-d. avec  $u(k) \in S(u^{min}, u^{max})$ ,  $\forall k \in \mathbb{N}$ .

En raison des limites posées sur les entrées de contrôle qui sont données par l'Hypothèse 3.2, le signal de contrôle fourni par l'actionneur peut être modélisé par la fonction de saturation comme suit :

$$u(k) = \text{Sat}(v(k)),$$

avec  $\text{Sat}(\cdot)$  qui est la fonction vecteur définie comme suit :

$$\text{Sat}(v_i) = \begin{cases} u_i^{max} & \text{si } v_i > u_i^{max}, \\ v_i & \text{si } -u_i^{min} \leq v_i \leq u_i^{max}, \\ -u_i^{min} & \text{si } v_i < -u_i^{min}, \end{cases} \quad (3.17)$$

pour  $i = 1, \dots, m$ . Dans la suite, nous considérons que l'état du système est mesurable, c.-à-d.  $y(k) = x(k)$  et les contrôleurs linéaires :

$$v(k) = Kx(k),$$

avec  $K \in \mathbb{R}^{m \times n}$  une matrice constante. La loi de commande qui sera appliquée au système (3.16) sous l'Hypothèse 3.2 est

$$u(k) = \text{Sat}(Kx(k)),$$

avec chaque composant du vecteur  $u(k)$  qui est défini comme suit :

$$\text{Sat}_i(K_i x(k)) = \begin{cases} u_i^{max} & \text{si } K_i x(k) > u_i^{max}, \\ K_i x(k) & \text{si } -u_i^{min} \leq K_i x(k) \leq u_i^{max}, \\ -u_i^{min} & \text{si } K_i x(k) < -u_i^{min}. \end{cases} \quad (3.18)$$

Ainsi, le système dynamique résultant en boucle fermé est le suivant :

$$x(k+1) = Ax(k) + BSat(Kx(k)) + Ew(k). \quad (3.19)$$

En boucle fermée, quand des contraintes sur les entrées de contrôle sont présentes, il peut être impossible d'assurer que toutes les trajectoires convergent vers l'origine pour toutes les conditions initiales ou bien d'assurer que toutes les trajectoires sont bornées si les signaux d'entrées sont bornées, (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005 ; ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011 ; MONTAGNER et al. 2006). Ainsi, la caractérisation des ensembles de tous les états initiaux admissibles et de toutes les incertitudes additives admissibles jouent un rôle important et central dans l'analyse de la stabilité, et également dans la synthèse des lois de commande qui conduisent à la stabilisation des systèmes dynamiques, en présence de contraintes sur les entrées de contrôle (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005 ; ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011).

Plusieurs régions sont fondamentales pour l'analyse de la stabilité du système (3.16). Ils existent la région de linéarité, la région d'attraction (domaine d'attraction) et la région de la stabilité asymptotique, que nous allons définir ci-après.

**Définition 3.15 (Région de linéarité)** (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011))

*La région de linéarité pour le système (3.19), notée  $R_L$ , est définie comme l'ensemble de tous les états  $x \in \mathbb{R}^n$  tel que  $Sat(Kx) = Kx$ , c.-à-d.*

$$R_L = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : -u^{min} \leq Kx \leq u^{max} \right\}.$$

Cette région peut être symétrique ou asymétrique, comme également elle peut être bornée ou non bornée en fonction des valeurs de  $u^{min}$  et  $u^{max}$  et le rang de la matrice  $K$ .

**Définition 3.16 (Région d'attraction)** (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011))

*La région d'attraction pour le système (3.19), notée  $R_A$ , est définie comme l'ensemble de tous les états  $x \in \mathbb{R}^n$  pour qui  $x_0 = x$  conduit à la trajectoire  $x(k, x_0)$  qui converge asymptotiquement vers l'origine pour  $w = 0$ . Avec d'autres mots, si  $x(k) \in R_A$  alors  $x(k) \rightarrow 0$  quand  $k \rightarrow \infty$ .*

La région  $R_A$  est l'ensemble invariant maximal pour le système (3.19).

**Définition 3.17 (Région de stabilité asymptotique)** (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011))

*La région  $R_S$  est dite la région de stabilité asymptotique pour le système (3.19) si  $R_S \subseteq R_A$  et  $0 \in R_S$ .*

Dans la littérature, il existe plusieurs problèmes liés à l'étude des systèmes saturés : analyse de stabilité asymptotique (TARBOURIECH et DA SILVA JR., 1997 ; TARBOURIECH, QUEINNEC et GARCIA, 2006 ; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011a ; ZHOU, DUAN et LIN, 2010 ;

HU et LIN, 2003; HU, LIN et CHEN, 2002; DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 2001; ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011; HU et LIN, 2002; GUTMAN et CWIKEL, 1986; GUTMAN et CWIKEL, 1987; ALAMO et al. 2006a; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005; HU et CHEN, 2002), stabilisation asymptotique (TARBOURIECH et DA SILVA JR., 2000; TARBOURIECH et GOUAISBAUT, 2012; TARBOURIECH, QUEINNEC et GARCIA, 2006; ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011; HU, LIN et CHEN, 2002; GUTMAN et CWIKEL, 1986; GUTMAN et CWIKEL, 1987; HU et CHEN, 2002), analyse de stabilité externe (TARBOURIECH et GARCIA, 2005), stabilisation externe (TARBOURIECH et GARCIA, 2005) et synthèse anti-windup (TARBOURIECH et GARCIA, 2005; DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 2005; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; TARBOURIECH, LOQUEN et PRIEUR, 2011). Dans cette section, nous n'allons rappeler que le première problème.

### Problème 1 (Analyse de stabilité asymptotique)

*Soit la loi de contrôle génériquement représentée par  $v(k) = Kx(k)$  tel que le système linéaire  $x(k+1) = (A + BK)x(k)$  est asymptotiquement stable et satisfait certaines exigences de performance et de robustesse. Déterminons la région dans l'espace d'état tel que la convergence des trajectoires du système saturé en boucle fermée (3.16) vers l'origine est garantie.*

L'objectif est d'obtenir une bonne estimation de la région de stabilité asymptotique. Dans ce cas, le défi est de caractériser la région  $R_S$  (ou l'union des régions) de stabilité asymptotique la plus large qui appartient à la région d'attraction  $R_A$ . Cela n'est pas une tâche facile, puisque la forme de la région d'attraction n'est pas connue (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; HU et LIN, 2001; MONTAGNER et al. 2007). Dans la pratique, nous cherchons à trouver la région  $R_S$  qui est bien caractérisée analytiquement, et qui peut être ensuite maximisée en considérant certains critères spécifiques (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; HU et LIN, 2001; ZACCARIAN et TEEL, 2011). Ces régions peuvent être polyédrales, (TARBOURIECH et DA SILVA JR., 1997; ALAMO et al. 2006a; DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 1999b) ou ellipsoïdales (HU et CHEN, 2002; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005; HU, LIN et CHEN, 2002; TARBOURIECH et GOUAISBAUT, 2012). Ces différentes régions peuvent être associées à des fonctions de Lyapunov quadratiques (HU et LIN, 2003; ALAMO et al. 2006b; DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 1999c; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; HU et LIN, 2001), ou des fonctions de Lyapunov polyédrales (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; HU et LIN, 2001; DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 1999a; MILANI, 1999).

Dans la littérature, les problèmes posés en analyse de stabilité des systèmes saturés concernent la détermination de régions de stabilité, pour les systèmes présentant des contraintes sur les entrées de contrôle. Ces problèmes ont été classifiés en deux groupes d'approche différents, (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011); une approche qui considère que la région  $R_S$  est incluse dans la région de linéarité  $R_L$ , (TARBOURIECH et DA SILVA JR., 1997; BLANCHINI, 1994; DÓREA et HENNET, 1996; BLANCHINI et MIANI, 1996a), et une autre approche qui considère que la région  $R_S$  n'est pas incluse dans la région de linéarité  $R_L$ , (ALAMO et al. 2006a; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011a; HU et CHEN, 2002; TARBOURIECH et GOUAISBAUT, 2012). Ainsi, plusieurs techniques ont été développées en fonction de l'approche considérée. En général, ces techniques sont basées sur l'optimisation convexe, et beaucoup d'entre eux sont données sous forme de conditions LMIs, (TARBOURIECH, GOMES

DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; HU et LIN, 2001). Un ouvrage qui résume bien cette problématique et les résultats trouvés ces dernières années est (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011).

Dans (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013), les auteurs ont développé des conditions nécessaires et suffisantes pour l'existence d'une fonction de Lyapunov induite à partir d'un ensemble convexe invariant et contractif. Le résultat généralise la théorie des fonctions de Lyapunov quadratiques pour les systèmes saturés, qui peut également être appliqué pour le cas des saturations asymétriques. Les conditions développées dans ce travail sont basées sur les propriétés d'invariance et de contraction des ensembles génériques convexes. Il a été montré aussi que ces conditions conduisent à une bonne caractérisation de la région de stabilité asymptotique par rapport à d'autres résultats de la littérature comme celui donné dans (ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005). Cependant, ces conditions sont données pour des ensembles génériques convexes, c.-à-d. sans poser la forme de l'ensemble convexe, et cela complique les aspects de calcul. Ainsi, parmi les objectifs de cette thèse, c'est de développer des conditions équivalentes à celles données dans (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013) pour caractériser la région de stabilité sous forme ellipsoïdale pour les systèmes saturés (3.19). Ces conditions équivalentes devraient être traitables numériquement avec les outils de l'optimisation convexe. Cette contribution est détaillée dans la deuxième partie de ce manuscrit et résumée en anglais dans (RIAH et FIACCHINI, 2015).

### 3.4.2.2 Systèmes non linéaires génériques

En contrôle, l'étude de la dynamique des systèmes non linéaires conduit, inévitablement, à la question de leur stabilité, qui comprend, entre autres aspects, la question sur la caractérisation de leurs domaines d'attraction, (DAVISON 1971 ; GENESIO, TARTAGLIA et VICINO, 1985 ; TIBKEN et DILAVAR, 2002 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; BLANCHINI et MIANI, 2008 ; KHALIL et GRIZZLE, 1996).

Contrairement au cas des systèmes linéaires, et en raison de la grande variété des non linéarités dans la nature, le développement d'une théorie mathématique unifiée permettant de déterminer, analytiquement ou numériquement, les domaines d'attraction de toutes les classes possibles des systèmes non linéaires en temps polynomial, est un grand défi.

Dans la littérature, il existe deux familles d'approches pour déterminer le domaine d'attraction d'un système non linéaire : une famille est basée sur l'utilisation de la théorie de Lyapunov (DAVISON 1971 ; TIBKEN et DILAVAR, 2002 ; VANNELLI et VIDYASAGAR, 1985 ; TAN et PACKARD, 2006 ; TIBKEN, 2000 ; TROFINO, 2000 ; CHESI, 2005 ; CHESI, 2009 ; TOPCU et al. 2010) et l'autre famille est celle qui n'est pas basée sur l'utilisation de la théorie de Lyapunov (PARADIS et PERLMUTTER, 1966 ; LEATHRUM, JOHNSON et LAPIDUS, 1964 ; DAVISON et COWAN, 1969 ; TEXTER, 1974 ; LOPARO et BLANKENSHIP, 1976 ; GENESIO et VICINO, 1984 ; GENESIO, TARTAGLIA et VICINO, 1985)

Pour les systèmes polynomiales, c.-à-d. les systèmes dont les champs de vecteurs sont des polynômes, de nombreuses techniques bien établies sont disponibles pour calculer une estimation du domaine d'attraction, (CHESI et al. 2005 ; PRAKASH et VANUALAILAI 2002 ; TAN et PACKARD, 2006 ; TIBKEN, 2000 ; TIBKEN et DILAVAR, 2002 ; SASSI et GIRARD, 2012). Ces

méthodes peuvent être appliquées dans la pratique malgré que la plupart des systèmes réels sont des systèmes non polynomiaux en utilisant des méthodes d'approximation. Pour ce type de systèmes, quelques approches ont été proposées pour traiter le problème de l'estimation du domaine d'attraction, (CHESI, 2005 ; CHESI, 2009 ; CHESI, 2011 ; SALEME et TIBKEN, 2012 ; SALEME et al. 2011). L'avantage de ces méthodes est qu'elles permettent de déterminer des ensembles qui peuvent être non convexes.

Dans la littérature, ils existent plusieurs techniques pour caractériser le domaine d'attraction d'un système non linéaire. Les méthodes de la théorie des ensembles peuvent être très utiles pour résoudre ce problème. Nous allons montrer dans la suite deux approches basées sur la théorie des ensembles qui conduisent à la caractérisation du domaine d'attraction d'un système non linéaire générique.

**Approche 1 : Utilisation d'un système extension LDI** La première approche consiste, tout d'abord, à approximer autour du point d'équilibre la dynamique du système non linéaire avec la dynamique d'un système LDI (BOYD et al. 1994), que nous appelons dans cette thèse le système extension LDI du système non linéaire. Ensuite, elle consiste à appliquer les méthodes classiques de la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes linéaires afin d'estimer le domaine d'attraction du système extension LDI. Ce domaine d'attraction est l'approximation du domaine d'attraction du système non linéaire original (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BOYD et al. 1994).

Considérons le système non linéaire incertain suivant :

$$x(k+1) = f(x(k), u(k), w(k)). \quad (3.20)$$

L'idée consiste à déterminer une famille de matrices

$$\left\{ (A(p), B(p)), \quad p \in \mathcal{P} \right\},$$

tel que pour tout  $w \in \mathbf{W}$ ,

$$f(x(k), u(k), w(k)) = A(p)x(k) + B(p)u(k), \quad \text{pour certains } p \in \mathcal{P}, \quad (3.21)$$

pour tout  $x$  and  $u$ , avec  $\mathcal{P}$  l'ensemble qui contient le vecteur des paramètres  $p$ .

Le système extension LDI peut être donné comme suit :

$$x(k+1) = A(p)x(k) + B(p)u(k), \quad p \in \mathcal{P}. \quad (3.22)$$

Si telles matrices  $A(\cdot)$  et  $B(\cdot)$  existent, nous pouvons dire que le système non linéaire (3.20) est représenté par le système extension LDI (3.22). Ainsi, nous pouvons affirmer que toute trajectoire du système non linéaire original (3.20) est également une trajectoire du système extension LDI (3.22). Par conséquent, si nous pouvons déterminer le domaine d'attraction du système (3.22) avec les méthodes classiques, nous pouvons également déterminer le domaine d'attraction du système (3.20). Cette méthode introduit du conservatisme. En revanche, elle

est intéressante malgré ce conservatisme car les domaines d'attraction calculés par cette approche peuvent être utiles pour d'autres méthodes de caractérisation qui ont besoin d'un domaine initial. Elle est également intéressante pour les méthodes de contrôle avancées comme le contrôle prédictif. Finalement, l'étude de la stabilisation du système (3.20) peut être réalisée en travaillant directement avec le système extension LDI (3.22) (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BOYD et al. 1994).

Cette approche est facilement applicable puisque au niveau combinatoire les techniques pour les systèmes linéaires restent également valides pour ce genre de systèmes. Ainsi, la caractérisation du domaine d'attraction du système extension LDI (3.21) peut être faite en procédant de la même manière que pour les systèmes linéaires incertains, (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; BOYD et al. 1994). Par conséquent, des procédures algorithmiques basées sur l'optimisation convexe peuvent être développées pour caractériser le domaine d'attraction d'un système non linéaire.

Dans certains cas, cette approche basée sur la représentation du système non linéaire par un système LDI présente des limites et elle ne peut pas être généralisée. Pour cela, une deuxième approche a été développée. Cette deuxième approche peut être généralisée pour une large classe de systèmes non linéaires. Elle est basée sur l'utilisation du système CDI, que nous allons définir ci-après. Dans la littérature, nous trouvons plusieurs travaux sur cette deuxième approche (FIACCHINI, 2010) et (FIACCHINI, ALAMO et CAMACHO, 2010 ; FIACCHINI, ALAMO et CAMACHO, 2012 ; ALAMO et al. 2009).

Cette deuxième approche est donnée dans la suite, pour le cas des systèmes non linéaires déterministes, voir (FIACCHINI, 2010) pour plus de détails.

**Approche 2 : Utilisation d'un système extension CDI** Nous considérons le système non linéaire déterministe suivant :

$$x(k+1) = f(x(k), u(k)), \quad (3.23)$$

avec  $x(k) \in \mathbf{X} \subseteq \mathbb{R}^n$  la variable d'état du système,  $x(k+1)$  le successeur de  $x(k)$ ,  $u(k) \in \mathbf{U} \subseteq \mathbb{R}^m$  l'entrée de contrôle du système et  $f : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction non linéaire qui régit l'évolution du système (3.23). Les ensembles  $\mathbf{X}$  et  $\mathbf{U}$  représentent, respectivement, l'ensemble de contraintes sur l'état du système et l'ensemble de commandes admissibles.

Dans ce chapitre, nous voudrions arriver à donner une approche basée sur les méthodes de la théorie des ensembles pour la caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires (3.23), tel que cette approche n'introduit pas beaucoup de conservatisme et qu'elle peut être généralisée à une grande classe de systèmes non linéaires.

Cette approche de caractérisation du domaine d'attraction pour les systèmes non linéaires est basée sur la représentation du système non linéaire (3.23) par un système extension CDI que nous définissons dans la suite. Puis sur l'application des méthodes classiques de la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes linéaires, pour caractériser le domaine d'attraction du système extension CDI, qui peuvent être adaptées pour ce genre de systèmes.

Dans un premier temps, nous définissons un système CDI, caractérisé par une fonction dont l'image est un ensemble, tel que son graphe contient le graphe de la fonction déterminant le système non linéaire (3.23). Une fois ce système CDI est déterminé, nous l'appelons le système extension CDI. Ainsi, nous pouvons conclure que le système non linéaire (3.23) est approximé par un système extension CDI.

Cette représentation a deux avantages : le premier réside dans le fait qu'un ensemble invariant (contractif) pour le système extension CDI est également invariant (contractif) pour le système non linéaire (3.23); le deuxième avantage est que la convexité est conservée par l'opérateur contrôlable en un pas pour les système CDI, ce qui rend les méthodes numériques appropriées à des systèmes linéaires valables également pour les systèmes CDI grâce aux propriétés particulières de ces systèmes.

En résumant, afin de caractériser le domaine d'attraction pour un système non linéaire, il suffit de déterminer une fonction dont l'image est un ensemble convexe qui borne la fonction non linéaire. Ensuite, un ensemble invariant (contractif) pour le système CDI défini par cette fonction est également invariant (contractif) pour le système non linéaire original défini par la fonction non linéaire (FIACCHINI, 2010; RIAH, FIACCHINI et ALAMIR, 2015).

Une fois le système non linéaire est représenté par un système extensions CDI, l'étape suivante est la caractérisation du domaine d'attraction du système extension CDI.

**Définition 3.18 (Système DI)**

Un système d'inclusion aux différences (DI en anglais qui abrège *Difference inclusions*) est un système défini par l'inclusion suivante :

$$x(k + 1) \in \mathcal{F}(x(k), u(k)), \tag{3.24}$$

avec  $x(k) \in \mathbf{X} \subseteq \mathbb{R}^n$  la variable d'état du système,  $x(k+1)$  le successeur de  $x(k)$ ,  $u \in \mathbf{U} \subseteq \mathbb{R}^m$  l'entrée de commande du système et  $\mathcal{F}(x, u)$  un ensemble dans  $\mathbb{R}^n$ , tel que la fonction  $\mathcal{F}(\cdot, \cdot)$  est une fonction qui relie un ensemble à tout point  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ , c.-à-d.

$$\mathcal{F}(x, u) \subseteq \mathbb{R}^n,$$

pour tout  $x \in \mathbf{X}$  et  $u \in \mathbf{U}$ .

Pour définir un système CDI, nous introduisons l'hypothèse suivante :

**Hypothèse 3.3**

En considérant que la fonction  $\mathcal{F}$ , qui détermine le système dynamique (3.24), est une fonction tel que l'ensemble  $\mathcal{F}(x, u)$  est compact et convexe pour tout  $x \in \mathbf{X}$  et  $u \in \mathbf{U}$ , ainsi pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ , la fonction  $F(x, u, \eta) : \mathbf{X} \times \mathbf{U} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  définie comme suit :

$$F(x, u, \eta) = \phi_{\mathcal{F}(x, u)}(\eta) = \sup_{z \in \mathcal{F}(x, u)} \eta^T z \tag{3.25}$$

est convexe par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ .

En pratique la fonction  $F(x, u, \eta)$  est la fonction support de l'ensemble  $\mathcal{F}(x, u)$  le long de

la direction  $\eta \in \mathbb{R}^n$ . En utilisant cette fonction, nous donnons la définition suivante :

$$\mathcal{F}(x, u) = \left\{ z \in \mathbb{R}^n : \eta^T z \leq F(x, u, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n \right\}. \quad (3.26)$$

Comme la fonction  $F(x, u, \eta)$  est convexe par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ , alors l'ensemble  $\mathcal{F}(x, u)$  est convexe par rapport à  $x$ .

Les systèmes dynamiques DI (3.24) pour lesquels l'Hypothèse 3.3 est satisfaite sont des systèmes CDI définis dans (FIACCHINI, 2010 ; FIACCHINI, ALAMO et CAMACHO, 2012).

### Remarque 3.1

*Notons que dans les travaux de cette thèse, nous ne cherchons pas à caractériser des ensembles invariants et contractifs centrés à l'origine. Ainsi, dans la suite nous ne posons pas de conditions sur les valeurs de  $F(0, 0, \eta)$ ,  $\forall \eta \in \mathbb{R}^n$ .*

Dans la suite, nous donnons un exemple de système CDI autonome en deux dimensions. Cet exemple a pour objectif de clarifier la définition d'un système CDI en donnant les illustrations géométriques des différents éléments qui définissent un tel système. Notons que les définitions d'un système CDI autonome sont similaires aux définitions d'un système CDI non autonome que nous avons appelé dans ce chapitre système CDI tout-court.

### Exemple 3.1

*Nous considérons le système (3.24) avec une fonction  $\mathcal{F} : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$  donnée sous cette forme :*

$$\mathcal{F}(x) = \left\{ z \in \mathbb{R}^2 : \|z\|_\infty \leq \|x\|_2 \right\}, \quad (3.27)$$

*avec  $\|\cdot\|_\infty$  la norme infinie et  $\|\cdot\|_2$  la norme 2. Nous donnons ci-après les expressions des images de trois valeurs de l'état du système  $x^1 = (1 \ 1)^T$ ,  $x^2 = (2 \ 2)^T$  et  $x^3 = (3 \ 3)^T$ , en utilisant la fonction  $\mathcal{F}(\cdot)$ . Ces expressions sont des ensembles liés aux trois éléments de l'espace d'état, elles sont données comme suit :*

$$\begin{aligned} \mathcal{F}(x^1) &= \left\{ z \in \mathbb{R}^2 : \|z\|_\infty \leq \sqrt{2} \right\}, \\ \mathcal{F}(x^2) &= \left\{ z \in \mathbb{R}^2 : \|z\|_\infty \leq \sqrt{8} \right\}, \\ \mathcal{F}(x^3) &= \left\{ z \in \mathbb{R}^2 : \|z\|_\infty \leq \sqrt{18} \right\}. \end{aligned} \quad (3.28)$$

*Les géométries des ensembles sont données en Figure 3.4.*

L'ensemble  $\mathcal{F}(x^1)$  est l'image en utilisant la fonction  $\mathcal{F}(\cdot)$  de l'état du système  $x = (1 \ 1)^T$  et il est aussi l'image de tous les états du système  $x$  dont la norme  $\|x\|_2 = \sqrt{2}$ . La fonction support de l'ensemble  $\mathcal{F}(x)$  peut être calculée facilement. Ainsi, soient  $\eta \in \mathbb{R}^2$  et  $x \in \mathbb{R}^2$  deux variables, la fonction support est calculée comme suit :

$$F(x, \eta) = \sup_{z \in \mathbb{R}^2} \left\{ \eta^T z : \|z\|_\infty \leq \|x\|_2 \right\} = |\eta_1| \|x\|_2 + |\eta_2| \|x\|_2. \quad (3.29)$$

Nous remarquons que la fonction support est convexe par rapport à  $x$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^2$ , car nous avons l'inégalité triangulaire  $\|y^1 + y^2\|_2 \leq \|y^1\|_2 + \|y^2\|_2$  qui est vérifiée pour tout  $y^1$  et  $y^2 \in \mathbb{R}^2$ . La Figure 3.5 montre la fonction support pour une valeur particulière de  $\eta$ ,  $\eta = (0.6 \ -1)^T$ .

Dans la suite, nous considérons que l'hypothèse 3.3 est satisfaite pour le système ID (3.24). Cela nous permet d'utiliser directement le système (3.24) comme un système CDI.

Le système CDI (3.24) défini par la fonction (3.27) peut être utilisé afin de représenter des systèmes non linéaires ou des systèmes linéaires avec incertitudes. Dans les prochains chapitres, nous allons donner des exemples qui illustrent mieux cette représentation.

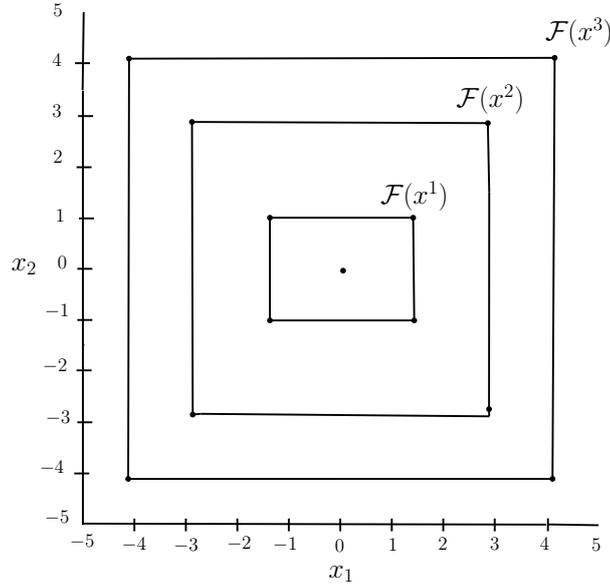


Fig. 3.4 – Illustration des ensembles  $\mathcal{F}(x^1)$ ,  $\mathcal{F}(x^2)$  et  $\mathcal{F}(x^3)$  en  $\mathbb{R}^2$ .

Dans cette thèse, le système CDI (3.24) est utilisé pour représenter le système non linéaire (3.23). Ainsi, nous avons que

$$f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u)$$

pour tout  $x \in \mathbf{X}$  et  $u \in \mathbf{U}$ .

Pour les systèmes biologiques, nous pouvons utiliser les systèmes extension CDI pour représenter les dynamiques des systèmes non linéaires (3.23) pour  $u = u^{min}$  et  $u = u^{max}$ , afin d'obtenir les ensembles invariants maximaux (domaines d'attraction) pour les premiers, qui sont aussi invariants pour les derniers.

La Figure 3.6 montre un exemple de représentation. Nous remarquons que l'erreur de représentation du système non linéaire original par un système extension CDI dépend des non linéarités présentes dans le système non linéaire. En conséquence, une bonne représentation est nécessaire pour une bonne estimation du domaine d'attraction.

Maintenant, nous considérons que le système non linéaire (3.23) est représenté par un

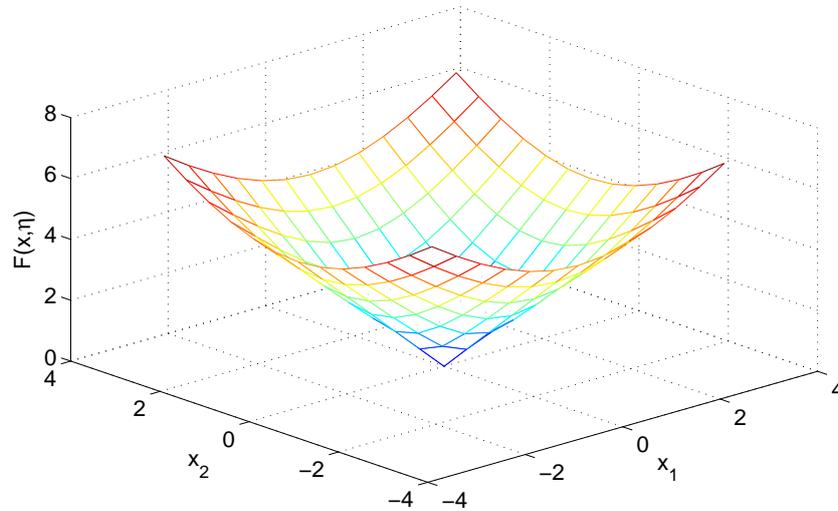


Fig. 3.5 – Fonction support convexe  $F(x, \eta)$  pour  $\eta = (0.6 \ -1)^T$  et  $\mathcal{F}(x)$  définie dans (3.27).

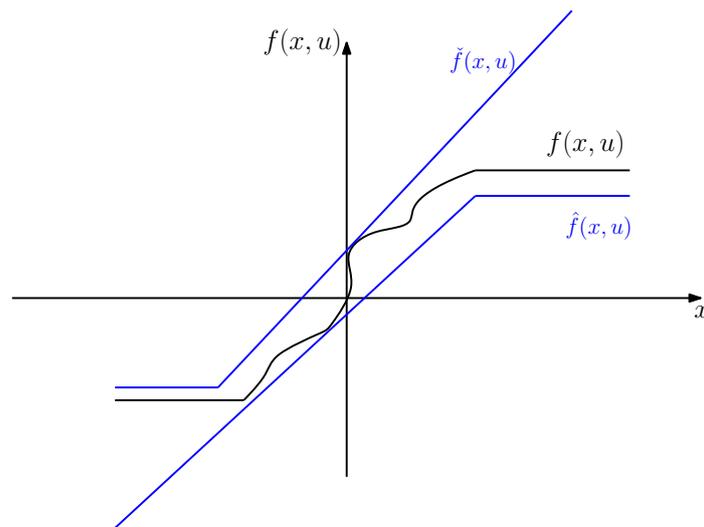


Fig. 3.6 – Illustration du concept de représentation en  $\mathbb{R}$  projeté sur le plan  $u = 0$  : le système extension CDI est défini par  $\mathcal{F}(x, u)$  tel que  $\mathcal{F}(x, u) = \{x \in \mathbb{R} : \hat{f}(x, u) \leq x \leq \check{f}(x, u)\}$ ; le système (3.23) est représenté par le système (3.24) tel que la condition  $f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u)$  est garantie pour tout  $x \in \mathbf{X}$  et  $u \in \mathbf{U}$ .

système extension CDI sous la forme (3.24). Ainsi, la deuxième étape de la deuxième approche est de donner une méthode basée sur les méthodes de la théorie des ensembles pour caractériser le domaine d'attraction du système extension CDI. Elle est donnée ci-après.

En utilisant la fonction support d'un ensemble définie dans le Chapitre 2, nous donnons la propriété suivante :

**Propriété 3.1**

Soient deux ensembles convexes et compacts  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  et  $\Gamma \subseteq \mathbb{R}^n$ . Nous savons que  $x \in \Omega$  si et seulement si  $\eta^T x \leq \phi_\Omega(\eta)$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ , et  $\Gamma \subseteq \Omega$  si et seulement si  $\phi_\Gamma(\eta) \leq \phi_\Omega(\eta)$ , pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ .

Nous rappelons la définition des ensembles invariants pour les systèmes non linéaires génériques, adaptée ici pour le cas des ensembles potentiellement illimités qui ne contiennent pas nécessairement l'origine et les fonctions dont l'image est un ensemble.

**Définition 3.19** ((BLANCHINI et MIANI, 2008 ; FIACCHINI, 2010))

L'ensemble convexe et compact  $\Omega \subseteq \mathbf{X} \in \mathbb{R}^n$  est un ensemble invariant contrôlable pour le système (3.23) si pour tout  $x \in \Omega$  il existe  $u \in \mathbf{U}$  tel que  $f(x, u) \in \Omega$ ; Il est invariant contrôlable pour le système extension CDI (3.24) si pour tout  $x \in \Omega$ , il existe  $u \in \mathbf{U}$  tel que  $\mathcal{F}(x, u) \subseteq \Omega$ .

Géométriquement, pour chaque trajectoire qui commence dans un ensemble invariant contrôlable  $\Omega$ , il existe une séquence de contrôles admissibles  $u(k) \in \mathbf{U}$ ,  $k \in \mathbb{N}$ , telle que la trajectoire demeure dans l'ensemble. Pour le système extension CDI (3.24), la propriété d'invariance de  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  peut être donnée en terme d'un opérateur contrôlable en un pas, qui est défini ci-après.

**Définition 3.20**

En considérant que l'Hypothèse 3.3 est satisfaite pour la fonction  $\mathcal{F}(\cdot, \cdot)$  qui détermine le système extension CDI (3.24). L'opérateur contrôlable en un pas est défini par  $\mathbf{Q}$  tel que

$$\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \mathcal{F}(x, u) \subseteq \Omega \right\}, \quad (3.30)$$

pour tout  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$ .

La méthode pour la caractérisation du domaine d'attraction pour le système extension CDI (3.24) est basée sur l'utilisation de la Définition 3.20, qui définit l'opérateur contrôlable en un pas pour ce genre de système. Cet opérateur contrôlable en un pas associé à chaque ensemble  $\Omega$  est l'ensemble des points pour lesquels il existe un ensemble de contrôles admissibles  $u \in \mathbf{U}$  tels que ces points peuvent être conduits dans  $\Omega$  en utilisant la fonction  $\mathcal{F}(\cdot, \cdot)$ . La Figure 3.2 montre l'interprétation géométrique de cet opérateur.

En utilisant cette définition, nous constatons qu'un ensemble convexe et compact  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$  est un ensemble invariant contrôlable si et seulement si pour chaque  $x \in \Omega$  il existe  $u \in \mathbf{U}$  tel que  $\Omega \subseteq \mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$ . Ainsi, l'opérateur contrôlable en un pas peut être utilisé, afin de vérifier l'invariance contrôlable d'un ensemble et déterminer une séquence d'ensembles imbriqués qui converge vers l'ensemble invariant contrôlable maximal pour les systèmes non linéaires.

Finalement, nous donnons l'Algorithme 2 qui permet de générer la séquence d'ensembles qui converge vers le domaine d'attraction du système (3.23), (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; FIACCHINI, 2010 ; RIAH, FIACCHINI et ALAMIR, 2015).

En commençant l'Algorithme 2 par un ensemble invariant initial  $\Omega_0$ , l'ensemble  $\Omega_k$  est un

---

**Algorithme 2** : Séquence d'ensembles pour le système (3.24)
 

---

**Entrée** : Ensemble initial, compact et convexe  $\Omega_0 \subseteq \mathbf{X}$ .

- 1: **pour**  $k \in \mathbb{N}_N$
- 2:     Calculer  $\Omega_{k+1} = \mathbf{Q}(\Omega_k, \mathbf{U}, \mathbf{X}) \cap \mathbf{X}$
- 3:     **si**  $\Omega_{k+1} = \Omega_k$  **alors**  $\Omega_{max} = \Omega_k$  **retourner**
- 4:     **fin si**
- 5: **fin pour**

**Sortie** : Ensemble invariant contrôlable maximal  $\Omega_\infty = \Omega_{max}$ .
 

---

ensemble invariant contrôlable qui converge vers le domaine d'attraction du système extension CDI (3.24), quand  $k \rightarrow n$  et ainsi pour tous les systèmes non linéaires qui peuvent être représentés par le système extension CDI (3.24).

Dans la suite de ces travaux de thèse, nous nous intéressons à caractériser les domaines d'attraction des systèmes non linéaires, sous forme polyédrique, c.-à-d. l'ensemble  $\Omega_k$  devrait être un polyèdre. Le choix réside dans le fait que les polyèdres fournissent des bonnes approximations aux ensembles convexes par rapport aux ellipsoïdes. Ainsi, nous introduisons le résultat suivant, qui nous donne la définition de l'opérateur contrôlable en un pas, pour le cas des ensembles polyédraux, prouvé dans (FIACCHINI, 2010).

La preuve a été faite en utilisant les propriétés des polyèdres, de la convexité des ensembles, la fonction support d'un ensemble (2.2) et la Propriété 3.1.

**Proposition 3.5**

Soient la fonction  $\mathcal{F}(x, u)$  qui détermine le système extension CDI (3.24), l'ensemble de contraintes sur l'état du système  $\mathbf{X}$  et l'ensemble de commandes admissibles  $\mathbf{U}$ . Soit le polytope  $\Omega(H, h) = \{x \in \mathbb{R}^n : Hx \leq h\}$ , avec  $H \in \mathbb{R}^{n_h \times n}$  et  $h \in \mathbb{R}^{n_h}$ . L'opérateur contrôlable en un pas est donné par  $\mathbf{Q}$  tel que :

$$\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : F(x, u, H_i^T) \leq h_i, \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h} \right\}. \quad (3.31)$$

Pour chaque polytope  $\Omega$ , l'ensemble  $\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  résultant en appliquant (3.31) est un ensemble fermé et convexe. En outre, si la fonction  $F(\cdot, \cdot, \eta)$  est définie par un ensemble de fonctions affines par morceaux en  $x$ , alors  $\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est un polyèdre. Ce polyèdre est l'intersection d'un nombre fini de demi-espaces. Ces propriétés peuvent être trouvées en détail dans (FIACCHINI, 2010).

L'Algorithme 2 est efficace pour calculer l'ensemble invariant contrôlable maximal pour les systèmes non linéaires, pour lesquels l'opérateur contrôlable en un pas (3.31) est calculable. Une fois que l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ , l'ensemble de commandes admissibles  $\mathbf{U}$  et l'ensemble initial  $\Omega_0$  pour le système non linéaire (3.23) sont sélectionnés, l'Algorithme 2 est entièrement automatique et aucun autre paramètre nécessite d'être sélectionné.

**Remarque 3.2**

Le domaine d'attraction relatif à un profil de contrôle  $u$  défini a priori peut être calculé en

appliquant l'Algorithme 2 avec l'opérateur suivant :

$$\mathbf{Q}_u(\Omega, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid F(x, u, H_i^T) \leq h_i, \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h} \right\}. \quad (3.32)$$

Le domaine d'attraction calculé en utilisant l'Algorithme 2 est la région de stabilité pour le système dynamique (3.23) où les contraintes posées sur l'évolution du système sont satisfaites. Plusieurs informations peuvent être extraites de ce domaine en commençant la procédure de l'intérieur de l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ , à savoir pour un état initial, le temps de convergence, des informations quantitatives sur les entrées de contrôle, la violation des contraintes sur l'état du système et l'existence des profils de contrôle qui respecte les contraintes et les objectifs de contrôle dans le cas où ce dernier n'est pas posé a priori.

Finalement, la deuxième approche à suivre afin de caractériser le domaine d'attraction d'un système non linéaire déterministe (3.23) est la suivante :

1. La recherche d'un système extension CDI (3.24) qui peut représenter le système non linéaire (3.23) tel que  $f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u)$  pour tout  $x \in \mathbf{X}$  et  $u \in \mathbf{U}$  ;
2. Le calcul de l'opérateur contrôlable en un pas pour le système extension CDI (3.24) ;
3. L'implémentation de l'Algorithme 2.

Cette approche conduit au calcul d'ensembles convexes, qui sont des approximations des domaines d'attraction pour les systèmes non linéaires. Ainsi, la précision de l'approche dépendra de l'erreur de représentation des systèmes non linéaires par des systèmes extensions CDIs.

Cette approche est basée sur la convexité des ensembles et les fonctions qui définissent les problèmes d'optimisation convexe. Elle offre l'avantage d'être efficace sans pour autant être complexe ou onéreuse. Toutefois, elle conduit à des procédures algorithmiques avec une complexité raisonnable. En outre, des contraintes dures sur l'état des systèmes et/ou sur les entrées de contrôle peuvent être satisfaites avec cette approche.

Dans cette thèse, nous nous intéressons à la caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires incertains. Le deuxième objectif de cette thèse est d'étendre cette deuxième approche afin de développer des méthodes pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques et/ou additives. Ces méthodes étendues devraient conduire à des procédures algorithmiques traitables numériquement.

Le but final de cette thèse est de développer des outils numériques pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes non linéaires de la croissance tumorale en présence de différents traitements.

### 3.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons commencé par donner la définition des méthodes de la théorie des ensembles avec ses avantages qui permettent de répondre aux problématiques de contrôle

des systèmes dynamiques. Parmi eux, c'est la capacité de ces méthodes à traiter les problèmes de contrôle des systèmes dynamiques avec contraintes dures, et également en présence d'incertitudes paramétriques et/ou additives. Ensuite, quelques concepts, définitions et résultats sur les méthodes de la théorie des ensembles ont été rappelés. Le concept d'invariance contrôlable robuste d'un ensemble a été introduit. Il a été démontré qu'un ensemble peut être invariant contrôlable robuste si et seulement s'il est contenu dans l'ensemble contrôlable robuste en un pas. Cette condition est la base pour tester l'invariance contrôlable robuste d'un ensemble et elle est souvent utilisée pour dériver des résultats en invariance.

Les ensembles contrôlables robustes en un pas et maximal ont été introduits. Il a été montré que tous les éléments de chaque ensemble partagent des propriétés bien définies. L'ensemble invariant contrôlable robuste maximal peut être calculé en utilisant la procédure itérative de l'Algorithme 1. Un autre concept important a été ensuite introduit, l'ensemble invariant minimal. Il a été rappelé que l'ensemble invariant minimal pour les systèmes linéaires avec incertitudes additives est l'ensemble invariant contenu dans tous les autres ensembles invariants.

La deuxième partie a été consacrée à la relation qui existe entre la stabilité et l'invariance d'un ensemble. Il a été constaté que la stabilité d'un système incertain peut être assurée par l'existence des sous-ensembles invariants robustes dans la région de l'espace d'état. Un autre concept intéressant de la théorie des ensembles a été introduit dans cette partie, qui est la contraction d'un ensemble. Il a également été montré que la convergence vers un point d'équilibre ou vers un ensemble peut être reliée à la région de l'espace d'état où la propriété de contraction est garantie.

La dernière partie de ce chapitre a traité la problématique de caractérisation des domaines d'attraction des systèmes dynamiques en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles. Pour les systèmes linéaires, deux méthodes ont été rappelées, celle proposée dans (BLANCHINI, 1999) et l'autre dans (KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998). Il a été remarqué que les deux méthodes sont des méthodes itératives et équivalentes. Ensuite, la problématique de la stabilité des systèmes saturés a été introduite, avec quelques références dans la littérature qui proposent des solutions en déterminant le domaine d'attraction de tels systèmes.

Finalement, deux approches ont été données pour la caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires déterministes. La deuxième approche est l'approche qui peut être généralisée pour une grande classe de systèmes non linéaires. Les domaines d'attraction avec cette approche sont des polyèdres.



# Aperçu des problématiques des thérapies du cancer

---

Dans ce chapitre, la problématique liée aux traitements anticancéreux est introduite. Dans un premier temps, les mécanismes de développement d'une tumeur sont donnés. Un aperçu des thérapies les plus utilisées est donné. Un aperçu de plusieurs types de modèles de croissance tumorales qui ont été utilisés dans la modélisation des traitements anticancéreux est fourni. Certains travaux comprennent l'optimisation du traitement du cancer. Comme tant de modèles mathématiques ont été publiés au cours des 50 dernières années, nous ne prétendons pas être exhaustifs mais nous voudrions introduire quelques modèles et objectifs des traitements, afin de décrire et optimiser le sort de population des cellules cancéreuses.

## Sommaire

---

<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>71</b>
<b>4.2</b>	<b>Développement d'une tumeur</b>	<b>72</b>
<b>4.3</b>	<b>Les thérapies</b>	<b>74</b>
<b>4.4</b>	<b>Modèles mathématiques du cancer</b>	<b>76</b>
<b>4.5</b>	<b>Contrôle optimal de la croissance tumorale</b>	<b>79</b>
<b>4.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>82</b>

---

## 4.1 Introduction

Le cancer est l'une des principales maladies qui menacent gravement la vie humaine. Chaque année, des milliers de personnes sont atteints par cette maladie en France et dans le monde, et plus que la moitié des personnes touchées n'arrivent pas à le vaincre (LESART, 2013). Plusieurs traitements existent pour combattre le cancer (SWAN, 1990; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006). La complexité que les cliniciens rencontrent réside dans la manière d'effectuer ces traitements, afin de garantir une contraction maximale de la tumeur tout en minimisant les effets négatifs des médicaments sur la santé des patients (ALAMIR, 2014; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a; MARTIN, 1992). La complexité réside dans le fait que pour beaucoup de médicaments en plus d'avoir la capacité d'éradiquer les cellules cancéreuses, ils ont d'autres effets secondaires, qui nuisent à la santé des patients (SHI et al. 2014; CHAREYRON et ALAMIR, 2009; SWAN, 1990).

La chimiothérapie est l'une des thérapies les plus couramment utilisées (CHAUVET et al. 2013). Le nombre de cellules cancéreuses, la toxicité et la résistance aux médicaments sont des facteurs clés dans la planification du traitement de chimiothérapie (MURRAY, 1994; AFENYA, 1996; MATVEEV et SAVKIN, 2002). La plupart des études sur le problème de l'optimisation des traitements de chimiothérapie diffèrent les uns des autres par la façon avec laquelle ils modélisent les interactions entre ces facteurs clés (MURRAY, 2002). La croissance des cellules cancéreuses peut être modélisée au moyen d'un modèle Gompertzien, exponentiel ou d'un modèle logistique (MURRAY, 2002).

Plusieurs techniques pour le calcul des protocoles d'administration efficaces ont été données dans la littérature, les premières techniques sont basées sur le contrôle optimal (PILLIS et al. 2007; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a; SWAN, 1990; MARTIN, 1992; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006; MATVEEV et SAVKIN, 2002), et ces dernières années d'autres sont apparues, elles sont basées sur le contrôle en boucle fermée (CHAREYRON et ALAMIR, 2009; ALAMIR, 2014; ALAMIR, 2015; SZELES et al. 2012; CUSIMANO, PALUMBO et PAPA, 2015).

L'objectif de ce chapitre est de fournir un aperçu de problématiques du traitement du cancer, en mettant l'accent sur les problèmes de modélisation de la croissance tumorale et les différents problèmes d'optimisation posés dans la littérature. L'objectif final de cette thèse est donné dans ce chapitre.

## 4.2 Développement d'une tumeur

Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde. Les processus pathologiques complexes et interdépendants qui définissent le cancer et modélisent son développement ont attiré l'attention des scientifiques de différentes disciplines. La recherche dans différents domaines, et en particulier dans le domaine biomédical, est dédiée à comprendre et à combattre le cancer (PONS-SALORT et al. 2012). En France, le cancer est la première cause de mortalité chez les hommes avec 33% des décès et la deuxième chez les femmes avec 24% des décès, après les maladies cardiovasculaires (LESART, 2013). Il existe plusieurs types de cancer qui dépendent de sa localisation dans le corps humain. Ainsi, les chances de survie du patient peuvent varier selon l'âge du patient et/ou le stade de la tumeur au moment du diagnostic. Les cancers les plus courants sont le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du côlon-rectum, et le cancer du poumon (GUÉRIN et HILL, 2010).

Le cancer est une maladie qui est caractérisée par la prolifération incontrôlée des cellules. Ce phénomène est le résultat de la transgression des mécanismes de régulation, qui assure le développement harmonieux de notre organisme, faite par certaines types de cellules. Ces cellules se multiplient de façon anarchique et finissent par donner naissance à des tumeurs de plus en plus grosses. Ces tumeurs sont caractérisées par leur capacité à se développer rapidement en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent (organes). De nouvelles tumeurs peuvent être formées par le processus de migration ou d'expansion d'un organe à un autre. En détruisant son environnement et en consommant l'oxygène et les nutriments, le cancer peut devenir un réel danger pour la survie de l'être vivant.

Le corps humain est complexe et présente, globalement, 3 niveaux d'organisation qui sont :

- Les cellules, qui sont l'unité de base des tissus, et qui présentent elles-même une organisation microscopique complexe ;
- Les tissus qui composent les organes (par exemple, les glandes, les muscles, etc.) et structurent le corps (le squelette, la peau) ;
- Les organes, enfin, (par exemple, le cerveau, le cœur, les poumons, etc.) qui ont tous un rôle différent et souvent fondamental dans le fonctionnement du corps.

Les cellules cohabitent et communiquent de façon harmonieuse afin de préserver l'architecture et les fonctions propres à chaque organe ou système.

Une cellule cancéreuse est une cellule qui devient totalement indisciplinée, suite à une agression ou un dommage et liée à une modification de la structure d'un gène, c'est ce qu'on appelle une mutation. Parfois, l'agression est violente et courte. Le plus souvent elle est de faible intensité, mais s'étend sur une longue période. Cette altération intime de la cellule constitue la base même de tous les cancers. La cellule n'arrête plus de se multiplier, et reste en vie dans un organe où habituellement les cellules meurent et se renouvellent rapidement. Cette prolifération va aboutir à la formation de la tumeur, qui en se développant arrive à détruire les cellules normales avoisinantes.

Un cancer est le résultat d'une cellule cancéreuse qui se multiplie beaucoup pour former un regroupement de cellules. Ces cellules ne ressemblent plus beaucoup aux autres cellules voisines, leur noyau est plus gros, traduisant leur intense activité, parfois leur taille est également plus grande. Les premiers regroupements de cellules sont généralement sans danger, restent sous contrôle (ne se développent pas). Ils sont parfois même détruits par le système immunitaire. Il faut un regroupement d'environ 100 000 cellules pour que l'on commence à parler de tumeur. Une tumeur devient dangereuse (maligne) lorsqu'elle commence à s'infiltrer, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses au lieu de rester groupées les unes aux autres, commencent à former des extensions vers des zones voisines. Cette infiltration devient néfaste car les cellules cancéreuses commencent à détruire les cellules normales, et mettent en danger le fonctionnement de l'organe.

Les cellules cancéreuses sont des grandes consommatrices d'oxygène et de nutriments et durant le processus de division pour construire de nouvelles cellules cancéreuses, elle vont manquer de ressources. Ainsi, afin d'induire le développement de nouveaux vaisseaux qui vont à nouveau les alimenter, elles émettent des facteurs de croissance comme VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor en anglais), (LESART, 2013). Par conséquent, la tumeur peut continuer ainsi son développement, en continuant à se diviser (FOLKMAN et al. 1971). Ce processus est appelé l'angiogenèse, sans lequel la tumeur ne peut se développer que au delà de quelques millimètres (FOLKMAN, COLE et ZIMMERMAN, 1966). La Figure 4.1 montre la croissance d'une tumeur qui est favorisée par l'angiogenèse. La figure est prise de (LESART, 2013).

Les principales causes des cancers, l'évolution de mortalité par cancer dans les 60 dernières années pour les principales localisations et l'évolution récente de chaque localisation sont données dans (HILL, 2013).

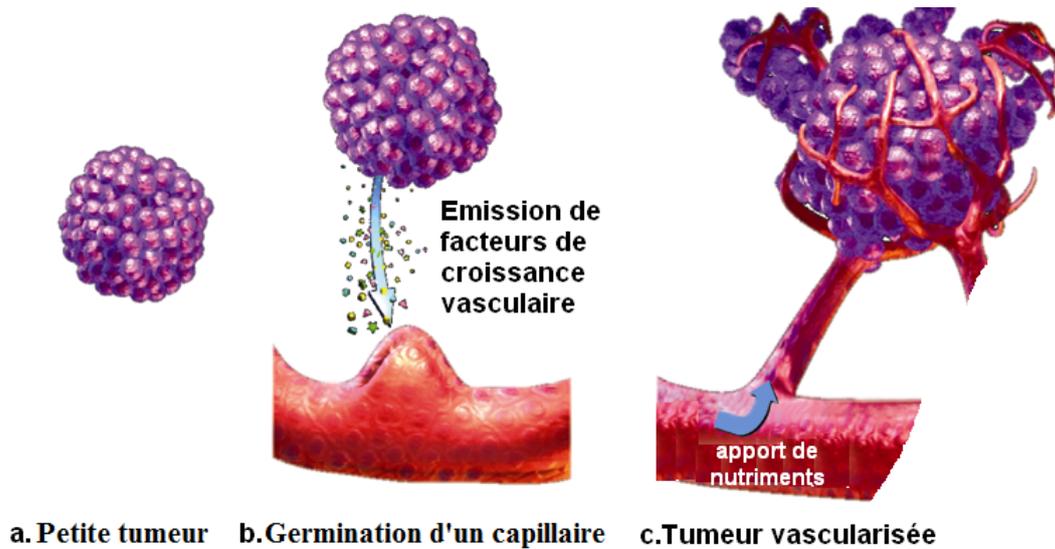


Fig. 4.1 – L'angiogenèse et la croissance tumorale (LESART, 2013).

### 4.3 Les thérapies

Le traitement conventionnel du cancer comprend de nombreuses modalités, toutes ayant la même intention de base qui est de tuer les cellules cancéreuses ou d'empêcher leur prolifération (HAHNFELDT et al. 1999). Les trois thérapies pour guérir les tumeurs solides les plus couramment utilisés sont la radiothérapie, la chirurgie et la chimiothérapie (CHAUVET et al. 2013). La chimiothérapie est un type de traitement qui consiste à administrer des agents thérapeutiques comme les médicaments cytotoxiques et cytostatiques, ces agents visent les cellules cancéreuses afin d'inhiber ou d'empêcher leur bon fonctionnement. Les médicaments cytotoxiques conduisent les cellules à leur destruction et cela peut être obtenu soit en altérant le génome, ou plus indirectement par l'altération des mécanismes essentiels du cycle de division cellulaire, telles que les enzymes de la thymidylate synthase (une enzyme qui joue un rôle essentiel dans la synthèse de l'ADN et est l'une des principales cibles de médicament cytotoxique 5-FU) (BILLY, CLAIRAMBAULT et FERCOQ, 2013). Les médicaments cytostatiques ralentissent le cycle de division cellulaire, en laissant les cellules vivantes (BILLY, CLAIRAMBAULT et FERCOQ, 2013). La chimiothérapie est une méthode efficace pour le traitement du cancer et son efficacité peut être freinée par la résistance aux médicaments qui peut être développée par la tumeur. Elle peut avoir des effets secondaires importants en raison de la destruction des cellules normales pendant le traitement (SHI et al. 2014). Cette thérapie doit être appliquée aux cellules cancéreuses diffuses, qui se construisent lorsque le cancer atteint le stade des métastases, une transmission de cellules cancéreuses de la tumeur primaire vers d'autres parties du corps (SHI et al. 2014).

En général, les traitements anticancéreux ont deux effets, complètement opposés, sur la santé des patients. Par exemple, la chimiothérapie permet d'anéantir les cellules cancéreuses tout en détruisant les cellules normales dans le même temps. Par conséquent, l'administration

des médicaments cytotoxiques et cytostatiques doit considérer un compromis entre la réduction des cellules cancéreuses et la toxicité (SHI et al. 2014). La toxicité peut être quantifiée en fonction de la taille de population des cellules normales détruites ou des limites de doses des médicaments à administrer (SHI et al. 2014). Plusieurs études ont été réalisées sur la chimiothérapie du cancer et différents protocoles d'administration de médicaments ont été proposés (AFENYA, 1996 ; MATVEEV et SAVKIN, 2002 ; PILLIS et al. 2007 ; SWAN, 1990 ; MARTIN, 1992 ; MURRAY, 1994 ; ALAMIR et CHAREYRON, 2007).

En 1971, Folkman a montré que la suppression du réseau vasculaire tumoral pourrait permettre d'affaiblir la tumeur (FOLKMAN et al. 1971 ; HAHNFELDT et al. 1999). Ainsi, des molécules peuvent viser les réseaux vasculaires tumoraux et influencer leurs évolutions. La première molécule anti-angiogénique, c'est à dire qui empêche la vascularisation tumorale de se développer, est découverte à la fin des années 1990 (LESART, 2013 ; HAHNFELDT et al. 1999). Dans certains travaux, ce médicament est classé parmi les médicaments cytostatiques, puisque son action touche l'environnement du cancer et vise à l'appauvrir d'oxygène et des nutriments (BILLY, CLAIRAMBAULT et FERCOQ, 2013) et il ne permet pas de tuer directement la tumeur. Ce traitement a été nommé le traitement anti-angiogénique (FOLKMAN et al. 1971 ; FOLKMAN, COLE et ZIMMERMAN, 1966 ; HAHNFELDT et al. 1999). Ce traitement sans combinaison avec d'autres types de traitements n'est pas efficace puisque, bien que cela évite la destruction des cellules normales, il permet juste de réduire le taux de croissance des cellules tumorales (BILLY, CLAIRAMBAULT et FERCOQ, 2013). Il a été réussi en monothérapie que dans certains cas rares (BILLY, CLAIRAMBAULT et FERCOQ, 2013).

Dans la littérature, il a été montré que dans certain cas, l'utilisation d'un seul traitement n'est pas efficace et il nécessite la combinaison de plusieurs traitements, par exemple la combinaison entre la chimiothérapie et l'immunothérapie (CHAREYRON et ALAMIR, 2009 ; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006 ; DE PILLIS et RADUNSKAYA, 2001), et la combinaison entre le traitement anti-angiogénique et la chimiothérapie (D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2010 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a ; HAHNFELDT et al. 1999 ; ALAMIR, 2014). Comme chaque médicament a son effet sur les cellules, il est approprié de considérer les médicaments anticancéreux, cytotoxiques ou cytostatiques, avec leurs cellules cibles (les cellules cancéreuses directement ou les cellules avoisinantes) (BILLY, CLAIRAMBAULT et FERCOQ, 2013).

Les essais cliniques randomisés sont la méthode standard pour l'évaluation des protocoles de traitement de chimiothérapie. Plusieurs facteurs sont pris en compte dans les processus d'évaluation ; le temps de traitement, les doses des médicaments et la combinaison entre plusieurs médicaments, (BUYSE et al. 2003 ; ANDRÉ et al. 2004). Bien que les essais cliniques soient utilisés pour déterminer les protocoles de traitement de chimiothérapie fiables et efficaces, ils sont limités en raison du coût élevé, des longues durées des processus d'évaluation et la difficulté de tester divers protocoles de traitement de chimiothérapie (SHI et al. 2014 ; RETSKY et al. 1997). Pour ces raisons là, la modélisation mathématique peut être une alternative. En effet, la modélisation mathématique fournit une méthode peu coûteuse pour l'évaluation des différentes stratégies de traitements de façon plus efficace en décrivant les relations quantitatives entre plusieurs facteurs tels que la population de cellules cancéreuses, la toxicité et la résistance aux médicaments (HAHNFELDT et al. 1999 ; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a). Les modèles mathématiques ont comme mission d'aider les chercheurs à comprendre l'effet de divers facteurs, tels que

les taux de croissance de la tumeur et la perfusion des médicaments, sur la performance des stratégies de traitement. Par conséquent, l'optimisation des traitements de chimiothérapie a un intérêt croissant chez les chercheurs.

Dans cette thèse, nous nous intéressons à l'étude de la chimiothérapie du cancer, puis à sa combinaison avec le traitement anti-angiogénique. Les contributions sont données dans les Chapitres 7 et 8.

## 4.4 Modèles mathématiques du cancer

Le cancer est une maladie qui touche les cellules représentant l'unité de base de la vie. Ils existent plusieurs types de cellules dans le corps et chaque cellule a son rôle bien précis. Une cellule cancéreuse est une cellule qui s'est modifiée, qui perd son rôle initial et qui a tendance à migrer dans d'autres parties du corps par les vaisseaux sanguins. Il y a plusieurs types de cancer. En effet, il est nécessaire d'envisager un traitement adapté à chaque cancer. Chaque traitement a pour objectif de réduire la quantité des cellules cancéreuses en minimisant les effets secondaires du traitement. Les objectifs du traitement sont la guérison totale du patient ou l'augmentation de la durée de vie du patient ou l'amélioration de la qualité de vie du patient.

L'utilisation des mathématiques appliquées dans l'analyse et la rationalisation des actions sur les systèmes biologiques est une longue tradition qui a permis de résoudre plusieurs problèmes posés par les biologistes (JUNGCK, 1997). L'objectif de la modélisation mathématique est de ne pas dériver un modèle mathématique qui tient compte de tous les processus parce que, même si cela fût possible, le modèle résultant donnerait moins d'aperçu des interactions cruciales au sein du système. L'objectif est plutôt de développer des modèles qui capturent l'essence de diverses interactions permettant leur résultat d'être mieux compris (MURRAY, 2002).

Le problème de l'identification des modèles mathématiques complets qui permettent de reproduire, simuler et prévoir l'évolution des tumeurs a été largement abordé dans la littérature (FOLKMAN, COLE et ZIMMERMAN, 1966 ; AFENYA, 1996 ; MURRAY, 2002 ; HAHNFELDT et al. 1999 ; DE PILLIS et RADUNSKAYA, 2001 ; SWAN, 1990). Des nombreux chercheurs développent des modèles mathématiques pour simuler les processus pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments (HARROLD et PARKER, 2009). Le processus pharmacocinétique décrit la distribution et le métabolisme du médicament, tandis que le processus pharmacodynamique simule les effets des médicaments sur les cellules cancéreuses et les cellules normales (HARROLD et PARKER, 2009). Ces modèles mathématiques ont été utilisés ensuite pour minimiser le nombre des cellules cancéreuses ou des quantités relatives comme le taux de croissance des cellules cancéreuses. Les chercheurs utilisent des méthodes numériques pour calculer les protocoles d'administration des médicaments optimaux, qui en général spécifient la fréquence, la combinaison et les doses d'administration du médicament (LESART, 2013 ; SWAN, 1990 ; MARTIN, 1992 ; MURRAY, 1994).

Les premiers modèles de croissance tumorale ont été développés pour reproduire et décrire les courbes de croissance de la tumeur observées expérimentalement. Les plus courants sont

le modèle exponentiel,  $\frac{dL}{dt} = \alpha L$ , le modèle logistique,  $\frac{dL}{dt} = \alpha(1 - \frac{L}{K})$ , avec  $L$  la population des cellules cancéreuses et  $K$  la valeur maximale de population des cellules cancéreuses, ou la capacité de charge de l'environnement, et le modèle Gompertzien,  $\frac{dL}{dt} = \alpha L \ln \frac{K}{L}$ . Les deux modèles de régression logistique et Gompertzien prennent en compte l'éventuelle limitation de la croissance tumorale en raison d'un manque d'espace ou de ressources. Le taux de croissance instantané  $\frac{dL/dt}{L}$  dépend de la capacité de charge de l'environnement. Le modèle Gompertzien a été utilisé pour la première fois pour simuler les données expérimentales de la croissance tumorale (LAIRD, 1964; LAIRD, 1965). Beaucoup d'études sur la synthèse des protocoles d'administration des médicaments optimaux sont basés sur ces modèles (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b; D'ONOFRIO, MAURER et SCHÄTTLER, 2009; ALAMIR, FIACCHINI et STÉPHANOU, 2015; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006; CHAREYRON et ALAMIR, 2009; DE PILLIS et RADUNSKAYA, 2001; MARTIN, 1992; MURRAY, 1994; MATVEEV et SAVKIN, 2002; MURRAY, 1990a; MURRAY, 1990b; MURRAY, 1997).

Dans (MURRAY, 1990a; MURRAY, 1990b), les auteurs ont considéré un modèle de croissance Gompertzien pour deux populations de cellules avec des termes de perte pour modéliser l'effet du médicament cytotoxique. Ils ont considéré à la fois les cellules tumorales et les cellules normales afin de prendre en compte les effets secondaires possibles du traitement sur la population des cellules normales. L'objectif du traitement est de minimiser la taille de population des cellules tumorales à la fin du traitement, tout en gardant la population de cellules normales supérieures à un seuil donné comme une limite de la toxicité. Dans (MURRAY, 1997) l'auteur a pris en compte la résistance des cellules aux médicaments cytotoxiques et il a appliqué le problème d'optimisation des médicaments à administrer pour deux médicaments cytotoxiques.

Dans (MARTIN, 1992), l'auteur a proposé un modèle basé sur la croissance Gompertzien de la population des cellules cancéreuses. Cette étude a pour objectif de déterminer des protocoles d'administration de médicament qui réduirait la taille de la tumeur à la fin du traitement, sous contraintes de doses maximales de médicament, les doses individuelles et la dose accumulée, tout en assurant que la taille de la tumeur décroît plus vite qu'un seuil donné. Dans d'autres études, afin de modéliser l'évolution de la tumeur, les auteurs ont utilisé des modèles Gompertzien modifiés par des termes d'efficacité thérapeutique comme les termes de mortalité qui dépendent de la concentration des médicaments (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b; D'ONOFRIO, MAURER et SCHÄTTLER, 2009; ALAMIR, FIACCHINI et STÉPHANOU, 2015; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006; CHAREYRON et ALAMIR, 2009; DE PILLIS et RADUNSKAYA, 2001; MARTIN, 1992; MURRAY, 1994; MATVEEV et SAVKIN, 2002; AFENYA, 1996). En général, ces modèles ont été couplés avec des modèles caractérisant la croissance des cellules saines nommées dans beaucoup d'articles les cellules normales. La quantité de ces cellules est utilisée comme une mesure de la santé du patient. Ainsi, l'objectif des problèmes d'optimisation est de minimiser la population des cellules cancéreuses à la fin du traitement, tout en gardant que la mesure de santé (la population des cellules normales) soit supérieure à une limite inférieure.

Pour les deux raisons suivantes : la non maîtrise des effets des médicaments cytotoxiques sur les différentes cellules constituant les organes de l'être vivant; et le besoin d'avoir des modèles orientés contrôle afin de pouvoir appliquer les outils mathématiques de l'optimisation, les auteurs ne précisent pas les cellules normales dans plusieurs modèles de la littérature. Ils laissent la possibilité de regrouper plusieurs cellules pour représenter l'état de santé des

patients. Ces cellules représentent le système immunitaire du corps humain. Dans certains cas, ces cellules sont précisées. Par exemple, dans (AFENYA, 1996) elles représentent les neutrophiles qui sont des cellules sanguines qui ont un rôle dans le système immunitaire. Dans (PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006; CHAREYRON et ALAMIR, 2009), les auteurs proposent un modèle qui regroupe les interactions entre les cellules cancéreuses, le système immunitaire et les médicaments anticancéreux. Les cellules normales sont représentées par les lymphocytes qui sont utilisées comme mesure de la santé des patients. Les lymphocytes sont des globules blancs de petite taille qui jouent un rôle important dans le système immunitaire (PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006).

En conséquence, la première classe de modèles a comme objectif de reproduire et simuler l'évolution des tumeurs, et elle consiste à modéliser les interactions qui existent entre les populations des cellules cancéreuses, d'autres cellules et leurs interactions avec des agents thérapeutiques qui définissent les traitements comme la chimiothérapie (MATVEEV et SAVKIN, 2002; AFENYA, 1996; PILLIS et al. 2007; SWAN, 1990; MARTIN, 1992; MURRAY, 1994), et la chimiothérapie en combinaison avec l'immunothérapie (PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006; CHAREYRON et ALAMIR, 2009; DE PILLIS et RADUNSKAYA, 2001). En outre, une autre classe de modèles regroupe tous les modèles qui modélisent l'évolution des tumeurs, l'angiogenèse et les interactions qui existent entre les deux processus. L'angiogenèse est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. En particulier, les travaux (HAHNFELDT et al. 1999; FOLKMAN et al. 1971; D'ONOFRIO, MAURER et SCHÄTTLER, 2009; ERGUN, CAMPHAUSEN et WEIN, 2003; ALAMIR, FIACCHINI et STÉPHANOU, 2015) fournissent des modèles basés sur des populations qui sont des systèmes à faibles dimensions et qui permettent de reproduire l'évolution qualitative de la masse tumorale (population des cellules) et sa vascularisation. D'autres modèles visent à prendre pleinement en compte la complexité des processus biologiques et permettent des simulations à grande échelle, par exemple (ANDERSON et CHAPLAIN, 1998; STÉPHANOU et al. 2006; PONS-SALORT et al. 2012; LESART, 2013), mais ils sont moins appropriés à une analyse mathématique (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b).

Dans (HAHNFELDT et al. 1999), les auteurs ont développé et validé biologiquement un modèle d'équations différentielles ordinaires à deux dimensions pour les interactions entre le volume de la tumeur  $p$  et la capacité de charge des cellules endothéliales  $q$ . Ensuite, les auteurs de (D'ONOFRIO, MAURER et SCHÄTTLER, 2009; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2010) ont introduit des modifications à ce modèle, afin de prendre en compte les effets des médicaments anticancéreux sur les cellules, dont l'objectif est d'appliquer des outils mathématiques d'optimisation pour déterminer des protocoles d'administration efficaces. L'objectif de l'optimisation est l'utilisation efficace des agents thérapeutiques, cytotoxique et anti-angiogénique, quand leurs quantités d'utilisation sont limitées, afin de maximiser la réduction de la population des cellules cancéreuses. Cette limitation visent à éviter l'intoxication du patient pendant le traitement (D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2010). Dans (ALAMIR, FIACCHINI et STÉPHANOU, 2015), un modèle dynamique à faible dimension a été proposé qui modélise la croissance tumorale sans traitement et l'angiogenèse tumorale induite. Il a été validé en utilisant un simulateur numérique de la croissance tumorale. Ce dernier modèle capture l'impact de la disposition du réseau vasculaire autour de la tumeur en deux dimensions.

Beaucoup de modèles à qui nous avons fait référence ci-dessus sont des modèles adaptés à

des fins de contrôle, et ont été largement utilisés pour les travaux de synthèse des protocoles d'administration des médicaments en utilisant le contrôle optimal (PILLIS et al. 2007 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a ; SWAN, 1990 ; MARTIN, 1992 ; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006 ; MATVEEV et SAVKIN, 2002), ou le contrôle en boucle fermée (CHAREYRON et ALAMIR, 2009 ; ALAMIR, 2014 ; ALAMIR, 2015).

## 4.5 Contrôle optimal de la croissance tumorale

Dans cette section, nous rappelons deux problèmes d'optimisation de référence, puisque beaucoup des autres problèmes posés ces dernières années, dans la littérature, sont dérivés à partir de ces références.

Le premier est celui donné dans (MARTIN, 1992), qui est le suivant :

$$\min_u J(u) = -y(T) \quad (4.1)$$

$$\text{sommis à } \dot{y}(t) = -\lambda y(t) + k(v(t) - v_{th})H(v(t) - v_{th}), \quad y(0) = \ln \frac{\theta}{L_0}, \quad (4.2)$$

$$\dot{v}(t) = u(t) - \gamma v(t), \quad v(0) = 0, \quad (4.3)$$

$$0 \leq v(t) \leq v_{max}, \quad \forall t \in [0, T], \quad (4.4)$$

$$\int_0^T v(s) ds \leq v_{cum}, \quad (4.5)$$

$$L(\tau_{i+1}) \leq \eta L(\tau_i), \quad \text{pour } i = 1, 0, \dots, M, \quad (4.6)$$

avec  $v$  la concentration du médicament et  $u$  le débit d'injection du médicament. Les autres variables et paramètres sont donnés dans (MARTIN, 1992).

Ce dernier problème d'optimisation a comme objectif de minimiser la population des cellules cancéreuses à la fin de la période du traitement, donnée par  $y(T)$ , avec  $y$  l'indicateur de la taille de la tumeur :  $y(t) = \ln(\frac{\theta}{L(t)})$  où  $L(t)$  la population des cellules cancéreuses à l'instant  $t$ , tout en respectant les contraintes posées dans le problème. Comme la toxicité des médicaments peut mettre en danger la vie des patients, donc elle doit être contrôlée dans le processus d'administration de médicaments. Ainsi, les deux contraintes (4.4) et (4.5) sont posées pour limiter la toxicité provoquée par l'injection de médicaments. Tandis que la contrainte (4.4) assure que la concentration des médicaments à n'importe quel moment est bornée par  $v_{max}$ , la contrainte (4.5) garantit que la toxicité cumulative provoquée par les médicaments pendant le processus de traitement peut être contrôlée en limitant la quantité de médicaments par  $v_{cum}$ . La contrainte (4.6) assure que la population des cellules cancéreuses à l'instant  $\tau_{i+1}$  est inférieure à la multiplication du taux de réduction avec la population des cellules cancéreuses à l'instant  $\tau_i$ . Cette contrainte garantit que la taille de la tumeur doit décroître à un taux donné dans un intervalle donné, et cela permettra de réduire la résistance au médicament d'après (MARTIN, 1992).

Dans certains cas, les contraintes sur la toxicité des médicaments sont remplacées par des contraintes sur une autre mesure de la santé des patients, qui est en général posée sur la

quantité des cellules normales. Ainsi, nous trouvons d'autres problèmes d'optimisation qui sont similaires, (MATVEEV et SAVKIN, 2002; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006; AFENYA, 1996; CHAREYRON et ALAMIR, 2009).

Un autre type de problème d'optimisation de référence est lui même dérivé du premier problème. Il est donné dans (D'ONOFRIO, MAURER et SCHÄTTLER, 2009), que nous rappelons ci-dessous :

$$\min_{u,v} J(u, v) = p(T) \quad (4.7)$$

$$\text{sommis à } \dot{p}(t) = \xi p(t) F\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) - \varphi p(t)v(t), \quad p(0) = p_0, \quad (4.8)$$

$$\dot{q}(t) = b(t)p(t) - I(p(t))q(t) - \mu q(t)u(t) - \gamma q(t)v(t), \quad q(0) = q_0, \quad (4.9)$$

$$\dot{y}(t) = u(t), \quad y(0) = 0, \quad (4.10)$$

$$\dot{z}(t) = v(t), \quad z(0) = 0, \quad (4.11)$$

$$0 \leq v(t) \leq v_{max}, \quad \forall t \in [0, T], \quad (4.12)$$

$$0 \leq u(t) \leq u_{max}, \quad \forall t \in [0, T], \quad (4.13)$$

$$\int_0^T v(s)ds \leq z_{cum}, \quad (4.14)$$

$$\int_0^T u(s)ds \leq y_{cum}, \quad (4.15)$$

avec  $p$  le volume de la tumeur,  $q$  la capacité de charge du réseau sanguin (la taille de la tumeur maximale soutenable par la vascularisation),  $u$  le débit d'injection de l'anti-angiogénique et  $v$  le débit d'injection de médicaments cytotoxiques. Les autres variables sont donnés dans (D'ONOFRIO, MAURER et SCHÄTTLER, 2009). En tenant compte des limitations sur les quantités globales des médicaments, ce problème d'optimisation a comme objectif de calculer des protocoles d'administration des médicaments afin de parvenir à une réduction maximale de la tumeur.

Dans plusieurs articles, ces deux problèmes ont été résolus en utilisant les méthodes du contrôle optimal. D'autres méthodes comme le contrôle en boucle fermée sont apparues ces dernières années afin de prendre en compte la variation des paramètres en cours du traitement ou la robustesse des algorithmes de contrôle, vis-à-vis des incertitudes qui affectent les paramètres des modèles et également la dynamique des modèles, (CHAREYRON et ALAMIR, 2009; ALAMIR, 2014; ALAMIR, 2015; SZELES et al. 2012; CUSIMANO, PALUMBO et PAPA, 2015).

Nous remarquons que beaucoup de solutions aux problèmes que nous avons donnés ci-dessus, qui sont données dans la littérature, considèrent une condition initiale, c'est-à-dire qu'un seul état de santé du patient. Cependant, ces techniques ne donnent pas d'informations sur l'ensemble des patients pour lesquels des protocoles d'administration de médicaments efficaces existent. Nous qualifions ces protocoles à efficaces s'il permettent de maximiser la contraction des cellules cancéreuses afin de guérir et ramener les états des patients à la région saine, tout en respectant la condition sur la santé des patients. En théorie du contrôle, cet ensemble a été nommé le domaine d'attraction. Ce domaine peut être lié à un type de traitement ou une combinaison entre plusieurs. Il représente tous les états initiaux des patients tel que pour chaque patient il existe un protocole d'administration efficace. La détermination

de ce domaine est basée sur plusieurs techniques comme celles fondées sur les méthodes de la théorie des ensembles (BLANCHINI, 1999 ; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998 ; BLANCHINI et MIANI, 2008).

Dans cette thèse, l'objectif final est de proposer une méthodologie pour la caractérisation de ces domaines d'attraction pour des modèles mathématiques simulant la croissance tumorale en présence de médicaments. Afin de renforcer l'efficacité des protocoles d'administration de médicaments, et de souhaiter que les professionnels de la santé fassent confiance à des modèles mathématiques simples pendant l'évaluation des protocoles, la prise en compte de la présence d'incertitudes paramétriques, additives et multiplicatives pendant l'évaluation de ces protocoles est cruciale. Et cela car tous les modèles de la littérature impliquent plusieurs paramètres, qui peuvent être inconnus, non mesurés et appartiennent à des ensembles donnés, comme les taux de mortalité des cellules, les taux de transfert entre les populations des cellules et les taux d'efficacité des médicaments. Ainsi, un autre objectif des travaux de cette thèse est de tenir compte de ces incertitudes pendant la caractérisation de ces domaines d'attraction.

Ci-après la méthodologie à suivre pour la caractérisation de ces domaines d'attraction :

1. Choisir un traitement du cancer et un modèle mathématique ;
2. Définir ou non un protocole d'administration de médicaments ;
3. Représenter le modèle mathématique par un système extension CDI ;
4. Définir les ensembles de contraintes et les objectifs à atteindre ;
  - Ensembles de contraintes ;
  - Ensembles de commandes admissibles ;
  - Ensembles de perturbations extérieures et/ou d'incertitudes ;
5. Implémenter l'Algorithme 2 et les algorithmes que nous allons développer dans les prochains chapitres ;
6. Tester l'invariance du domaine d'attraction ;
7. Interpréter les résultats et extraire les informations recherchées.

Pour conclure, à partir de ces domaines des informations, importantes pour le traitement efficace du cancer, peuvent être extraites :

- L'existence d'un protocole de traitement efficace pour chaque patient ;
- Les patients qui peuvent être guéris par un protocole d'administration de médicaments spécifique ;
- La quantité et la durée du traitement pour chaque patient.

Dans le Chapitre 7, en utilisant la méthodologie donnée ci-dessus, des outils numériques pour la caractérisation du domaine d'attraction du modèle de traitement du cancer par chimiothérapie proposé dans (MATVEEV et SAVKIN, 2002 ; AFENYA, 1996) sont développés. Nous montrerons que le domaine d'attraction le plus large ne correspond pas à la chimiothérapie agressive. Les contributions qui sont données dans le chapitre 7 sont résumées en anglais dans (RIAH, FIACCHINI et ALAMIR, 2015 ; RIAH, FIACCHINI et ALAMIR, 2016). Le Chapitre 8 est consacré à la caractérisation du domaine d'attraction pour le modèle de la chimiothérapie du cancer en combinaison avec l'anti-angiogenèse donné dans (ALAMIR, 2014 ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2010).

## 4.6 Conclusion

Dans ce chapitre, tout d'abord nous avons introduit la définition d'une tumeur et son développement. Nous avons également rappelé les thérapies qui existent pour éradiquer la tumeur tout en évitant l'intoxication des patients, en particulier la chimiothérapie et le traitement anti-angiogénique.

Dans la deuxième partie, nous avons donné un aperçu de la problématique de la modélisation mathématique de la croissance tumorale en présence de médicaments anticancéreux. Il a été montré que ces dernières années plusieurs types de modèles ont été développés. Plusieurs mesures de la toxicité des médicaments ont été considérés dans la littérature, comme la population des cellules normales, les valeurs maximales des doses de médicaments et les quantités de médicaments accumulées à la fin du traitement.

Dans la dernière partie, nous avons introduit deux problèmes d'optimisation de référence. Il a été énoncé que l'objectif final de cette thèse est la caractérisation des domaines d'attraction pour les modèles de la croissance tumorale en présence de différents traitements.

Deuxième partie

Domaines d'attraction des systèmes  
non linéaires



# Domaines d'attraction des systèmes saturés

Ce chapitre considère le problème de la caractérisation des ellipsoïdes invariants et contractifs pour les systèmes saturés à temps discret, comme un problème d'estimation du domaine d'attraction. La stabilité asymptotique d'un système saturé et contrôlé est assurée par la propriété de contraction de l'ensemble invariant. Des conditions suffisantes pour l'existence d'une fonction quadratique de Lyapunov induite à partir d'un ellipsoïde contractif sont établies, à travers la solution d'un problème d'optimisation non linéaire donné sous forme d'inégalités matricielles bilinéaires (BMIs en anglais qui abrège Bilinear Matrix Inequalities). Quelques considérations de calcul sont analysées pour résoudre le problème de la complexité. Un exemple illustratif est donné, afin de démontrer l'efficacité des résultats proposés dans ce chapitre.

## Sommaire

<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>85</b>
<b>5.2</b>	<b>Problématique de stabilité des systèmes saturés</b>	<b>87</b>
<b>5.3</b>	<b>Conditions nécessaires et suffisantes pour la contraction d'un ensemble générique convexe</b>	<b>89</b>
<b>5.4</b>	<b>Analyse de stabilité des systèmes saturés</b>	<b>92</b>
5.4.1	Conditions suffisantes pour la contraction d'un ellipsoïde	92
5.4.2	Algorithme de calcul	98
5.4.3	Exemple illustratif	99
<b>5.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>106</b>

## 5.1 Introduction

Dans plusieurs applications industrielles où la théorie du contrôle est impliquée, il existe beaucoup de contraintes liées à la nature de l'application et aux limites des composants qui constituent cette application. Ainsi, nous rencontrons souvent des contraintes sur les entrées de contrôle. Ces contraintes, nous les appelons les contraintes de saturation. Cela veut dire que les signaux d'entrées d'un sous-système de l'application sont contraints à ne pas dépasser certaines limites. Cela est dû au fait qu'en général, les actionneurs n'ont pas les capacités pour fournir des valeurs qui dépassent leurs limites ou puisque dépasser certaines limites peut conduire à des endommagements du système, ou à une dégradation des performances du contrôleur

(TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011). Par exemple les quantités de médicament à injecter pendant le traitement d'un cancer sont limitées dans le temps, et ces limites sont posées pour éviter des effets secondaires sur la santé des patients (SWAN, 1990).

La notion de domaine d'attraction est très utilisée dans la théorie de la stabilité et du contrôle. Afin de garantir la stabilité d'un système dynamique, dans une région de l'espace d'état, il est important de connaître les domaines d'attraction des états d'équilibre asymptotiquement stables. En effet, le domaine d'attraction est la région dans l'espace d'état, autour des points d'équilibre, telle que tous les états de cette région convergent vers le voisinage des points d'équilibre. A partir de ce domaine, une fonction de Lyapunov pour l'étude de la stabilité pourrait être induite.

Durant ces dernières années, l'étude de la stabilité des systèmes, qui sont contraints à des saturations sur les entrées de contrôle, c.-à-d. systèmes saturés, a suscité beaucoup d'intérêt. Ainsi, ces dernières années plusieurs chercheurs travaillent sur cette problématique (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005; DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 2005; ZHOU, DUAN et LIN, 2010; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011a; HU et LIN, 2002; ZACCARIAN et TEEL, 2011; MILANI, 1999). L'ensemble maximal admissible de sortie a des applications importantes dans l'analyse et le contrôle en boucle fermée des systèmes avec contraintes sur les états et sur les entrées de contrôle (GILBERT et TAN, 1991).

En boucle fermée, les systèmes linéaires en présence de saturations sur les entrées de contrôle peuvent être non globalement asymptotiquement stabilisables en appliquant des contrôleurs linéaires, (TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; ZHOU, DUAN et LIN, 2010; DA SILVA JR. Et TARBOURIECH, 2001; ZHOU, ZHENG et DUAN, 2011). Ainsi, la théorie de Lyapunov peut être utilisée pour l'étude de la stabilité et la convergence de tels systèmes. Une approche possible est basée sur la recherche des fonctions de Lyapunov induites par des ensembles invariants et contractifs (BLANCHINI et MIANI, 2008).

Dans ce chapitre, nous allons traiter le problème de stabilité des systèmes saturés à temps discret. Le problème de stabilité sera formulé comme un problème de caractérisation des ensembles contractifs de tels systèmes. Ces ensembles représentent des approximations du domaine d'attraction et ils permettent la détermination de fonctions de Lyapunov induites à partir de ces domaines (ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005; ALAMO et al. 2006a; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011a). Comme candidats pour les ensembles invariants, la famille des ellipsoïdes a été largement utilisée pour approximer les domaines d'attraction des systèmes saturés (ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005; FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2011a; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011).

Ce chapitre conduit au développement d'une condition suffisante pour qu'un ellipsoïde soit un ensemble invariant et contractif. Cela nous permettra de caractériser, à partir de cet ensemble, une fonction de Lyapunov quadratique locale, (ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; HU et TEEL, 2010). Le travail qui est présenté dans ce chapitre est l'extension du résultat donné dans (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013). Dans le but de démontrer l'efficacité des résultats que nous allons développer dans ce chapitre, une comparaison avec une approche similaire proposée dans (ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005) est réalisée à la fin de ce chapitre à travers un exemple

illustratif.

Ce chapitre est organisé comme suit : tous d'abord, nous commençons par introduire le problème et rappeler des résultats préliminaires. Ensuite, les principaux résultats développés dans ce chapitre sont donnés, où des conditions suffisantes pour la contraction d'un ellipsoïde sont présentées. Les considérations de calcul sont analysées juste après l'introduction des résultats principaux. Enfin, une comparaison avec d'autres méthodes et une discussion sur les résultats obtenus sont également données.

## 5.2 Problématique de stabilité des systèmes saturés

Nous considérons le système saturé à temps discret suivant :

$$x(k+1) = f(x(k)) = Ax(k) + BSat(Kx(k)), \quad (5.1)$$

avec  $x(k) \in \mathbb{R}^n$  l'état du système,  $x(k+1) \in \mathbb{R}^n$  le successeur de  $x(k)$  et la loi de commande saturée donnée par  $u(k) = Sat(Kx(k)) \in \mathbb{R}^m$ . La fonction  $Sat : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$  désigne la fonction de saturation qui est définie comme suit :

$$Sat_i(y) = \text{sgn}(y_i) \min\{|y_i|, 1\}, \quad i \in \mathbb{N}_m.$$

Le système (5.1) peut être réécrit sous la forme suivante, où toutes les entrées saturées sont montrées :

$$x(k+1) = Ax(k) + \sum_{i \in \mathbb{N}_m} B_{(i)} Sat(K_i x(k)). \quad (5.2)$$

L'objectif principal de ce chapitre est d'établir une approche pour caractériser l'ensemble invariant et contractif comme une estimation du domaine d'attraction du système (5.1). Cette contribution est basée sur l'utilisation des outils pour le traitement des ensembles convexes et compacts. Parmi ces outils, nous avons la fonction support d'un ensemble, un concept central de la géométrie convexe et de la théorie des ensembles. Nous avons donné sa définition dans la Section 3 du Chapitre 2. En effet, en utilisant la fonction support d'un ensemble, les conditions d'inclusion entre deux ensembles peuvent être données en termes d'inégalités (ROCKAFELLAR, 1970). Dans cette thèse, la Propriété 3.1 résume l'utilité de ce concept.

Les deux autres concepts qui sont également très importants dans notre étude sont les propriétés d'invariance et de contraction des ensembles que nous allons rappeler ci-après. Dans un premier temps, nous rappelons qu'un C-ensemble est un ensemble compact et convexe de  $\mathbb{R}^n$  qui contient l'origine comme point intérieur.

**Définition 5.1** ((BLANCHINI et MIANI, 2008))

Le C-ensemble  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  est un ensemble invariant pour le système  $x(k+1) = f(x(k))$  si pour tout  $x \in \Omega$  nous avons que  $f(x) \in \Omega$ .

Chaque trajectoire qui commence à l'intérieure de  $\Omega$  demeure à l'intérieure de  $\Omega$ .

**Définition 5.2** ((BLANCHINI et MIANI, 2008))

Le  $C$ -ensemble  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  est un ensemble contractif avec un facteur de contraction  $\lambda \in [0, 1]$  pour le système  $x(k+1) = f(x(k))$  si pour tout  $x \in \Omega$  nous avons que  $f(x) \in \lambda\Omega$ .

Notons que la contraction d'un ensemble implique l'invariance du même ensemble. Cependant, l'inverse n'est pas vrai. Ainsi, dans la suite quand nous allons garantir la contraction d'un ensemble, cela implique l'invariance. La contraction d'un  $C$ -ensemble peut être utilisée pour induire une fonction de Lyapunov locale. Dans ce chapitre, nous nous intéressons à développer des conditions sur un  $C$ -ensemble  $\Omega \in \mathbb{R}^n$  qui garantissent que tous les ensembles  $\alpha\Omega$ , avec  $\alpha \in [0, 1]$  sont des ensembles contractifs. Cela impliquerait qu'il existent des fonctions de Lyapunov locales qui sont définies dans  $\Omega$ , dont les ensembles de sous-niveau sont  $\alpha\Omega$ , avec  $\alpha \in [0, 1]$ .

Nous avons donné dans le Chapitre 3 la définition de la fonction de Minkowski d'un  $C$ -ensemble  $\Omega$ . Ainsi, pour  $x \in \Omega$ , nous définissons ce nouveau ensemble :

$$\Omega(x) = \Psi_{\Omega}(x)\Omega, \quad (5.3)$$

avec  $\Psi_{\Omega}(x)$  la fonction de Minkowski et  $\Omega(x)$  un ensemble qui représente une copie intérieure ou extérieure de l'ensemble  $\Omega$  calculé par une mise à l'échelle en utilisant  $\Psi_{\Omega}(x)$ , tel que  $x \in \partial\Omega(x)$ . L'ensemble  $\partial\Omega(x)$  est l'ensemble des éléments de la frontière de  $\Omega(x)$ .

Cet ensemble est utile pour déterminer la condition pour que l'ensemble  $\alpha\Omega$  soit contractif pour le système (5.1), pour tout  $\alpha \in [0, 1]$ . Une telle condition est donnée par un ensemble de contraintes qui peuvent être non convexes, comme il est indiqué ci-dessous.

**Proposition 5.1**

Soit le système (5.1). Le  $C$ -ensemble  $\Omega$  est tel que  $\alpha\Omega$  est un ensemble contractif pour tout  $\alpha \in [0, 1]$ , avec un facteur de contraction  $\lambda$ , si et seulement si

$$\eta^T f(x) \leq \lambda \phi_{\Omega(x)}(\eta), \quad (5.4)$$

pour tout  $x \in \Omega$  et tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ , avec  $\phi_{\Omega(x)}$  la fonction support de l'ensemble  $\Omega(x)$ .

**Preuve :** Un ensemble  $\alpha\Omega$  est contractif, avec un facteur de contraction  $\lambda$ , pour le système (5.1) si et seulement si pour tout  $x \in \Omega$  nous avons que  $f(x) \in \lambda\Omega(x)$ . Ainsi, en utilisant la Propriété 3.1, cette dernière condition est équivalente à la condition (5.4) pour tout  $x \in \Omega$  et tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ . ■

Nous constatons que la contraction des ensembles  $\alpha\Omega$  est équivalente à la décroissance de la fonction de Minkowski  $\Psi_{\Omega}(x)$ , et cela implique la stabilité asymptotique locale du système (5.2).

### 5.3 Conditions nécessaires et suffisantes pour la contraction d'un ensemble générique convexe

Dans (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013), des conditions nécessaires et suffisantes ont été données, pour qu'un ensemble générique convexe  $\Omega$  soit contractif, avec un facteur de contraction  $\lambda$ . Du point de vue calculatoire, ces conditions sont difficiles à traiter numériquement avec les outils de l'optimisation convexe. Ainsi, notre objectif dans ce chapitre est de rendre ces conditions traitables numériquement, en donnant des conditions d'équivalence pour la famille des ellipsoïdes.

Maintenant, nous rappelons les résultats principaux du travail (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013). Dans un premier temps, certaines définitions doivent être données avant les principaux résultats. Ainsi, en considérant le système (5.2), l'état du système  $x \in \mathbb{R}^n$  et le vecteur  $\eta \in \mathbb{R}^n$ ; nous définissons :

$$\begin{aligned}
 \mathcal{N}^+(x, \eta) &= \{i \in \mathbb{N}_m : \eta^T B_{(i)} > 0, \quad K_i x < -1\}, \\
 \mathcal{N}^-(x, \eta) &= \{i \in \mathbb{N}_m : \eta^T B_{(i)} < 0, \quad K_i x > 1\}, \\
 \mathcal{N}(x, \eta) &= \mathcal{N}^+(x, \eta) \cup \mathcal{N}^-(x, \eta), \\
 \mathcal{P}^+(x, \eta) &= \{i \in \mathbb{N}_m : \eta^T B_{(i)} > 0, \quad K_i x > 1\}, \\
 \mathcal{P}^-(x, \eta) &= \{i \in \mathbb{N}_m : \eta^T B_{(i)} < 0, \quad K_i x < -1\}, \\
 \mathcal{P}(x, \eta) &= \mathcal{P}^+(x, \eta) \cup \mathcal{P}^-(x, \eta), \\
 \mathcal{L}^+(x, \eta) &= \{i \in \mathbb{N}_m : \eta^T B_{(i)} > 0, \quad |K_i x| \leq 1\}, \\
 \mathcal{L}^-(x, \eta) &= \{i \in \mathbb{N}_m : \eta^T B_{(i)} < 0, \quad |K_i x| \leq 1\}, \\
 \mathcal{L}(x, \eta) &= \mathcal{L}^+(x, \eta) \cup \mathcal{L}^-(x, \eta), \\
 \mathcal{O}(\eta) &= \{i \in \mathbb{N}_m : \eta^T B_{(i)} = 0\}.
 \end{aligned} \tag{5.5}$$

Les ensembles définis dans (5.5) sont des sous-ensembles de  $\mathbb{N}_m$ , et ils permettent de caractériser les régions de  $(x, \eta) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n$ , dans lesquelles les entrées de commande se saturent avec des valeurs différentes de  $\eta^T B_{(i)} \text{Sat}_i(Kx)$ . Ainsi, nous avons :

$$\begin{aligned}
 \eta^T B_{(i)} \text{Sat}_i(Kx) &= -\eta^T B_{(i)}, & \text{si } i \in \mathcal{N}^+(x, \eta), \\
 \eta^T B_{(i)} \text{Sat}_i(Kx) &= \eta^T B_{(i)}, & \text{si } i \in \mathcal{N}^-(x, \eta), \\
 \eta^T B_{(i)} \text{Sat}_i(Kx) &= \eta^T B_{(i)}, & \text{si } i \in \mathcal{P}^+(x, \eta), \\
 \eta^T B_{(i)} \text{Sat}_i(Kx) &= -\eta^T B_{(i)}, & \text{si } i \in \mathcal{P}^-(x, \eta), \\
 \eta^T B_{(i)} \text{Sat}_i(Kx) &= \eta^T B_{(i)} K_i x, & \text{si } i \in \mathcal{L}(x, \eta), \\
 \eta^T B_{(i)} \text{Sat}_i(Kx) &= 0, & \text{si } i \in \mathcal{O}(\eta),
 \end{aligned} \tag{5.6}$$

pour tout  $i \in \mathbb{N}_m$ . Ces régions sont illustrées dans la Figure 5.1.

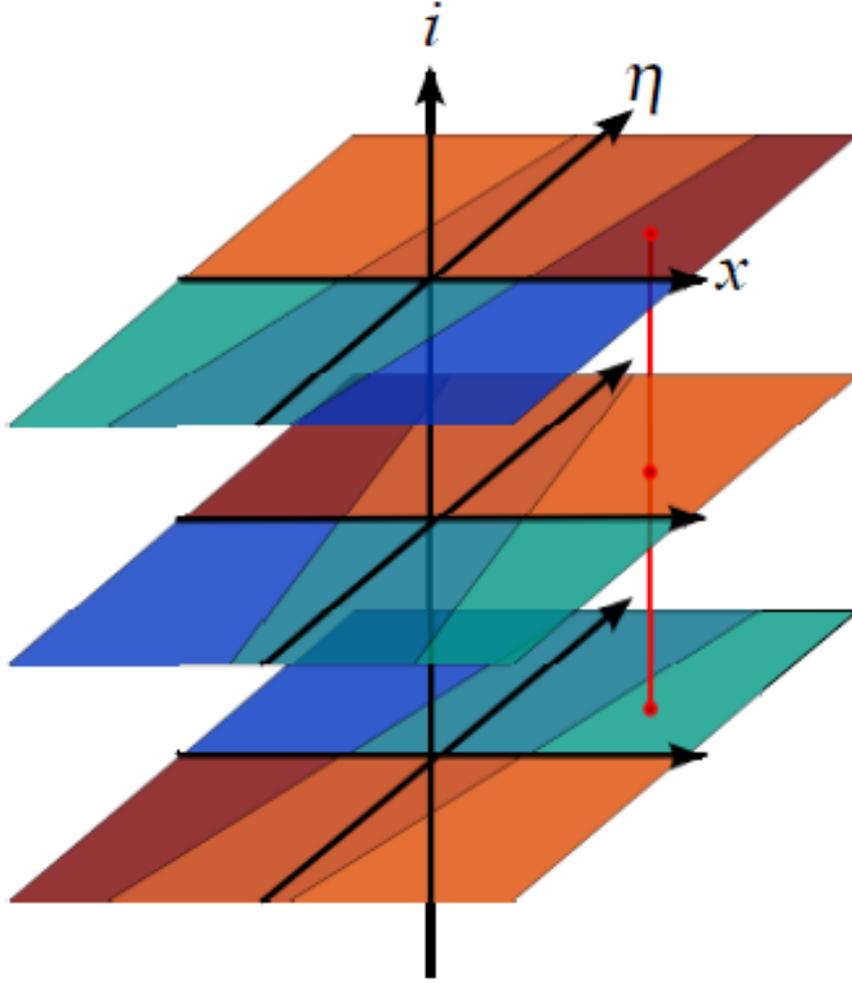


Fig. 5.1 – Illustration des régions données par (5.5) dans l'espace  $(x, \eta, i) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{N}_m$ .

Dans la suite, nous définissons deux relations d'équivalence. La première relation est  $\sim_x$  en  $\mathbb{R}$  qui signifie que  $y \sim_x z$  si et seulement si :  $y > 1$  et  $z > 1$  ;  $y < -1$  et  $z < -1$  ; ou  $|y| \leq 1$  et  $|z| \leq 1$ . La deuxième relation d'équivalence  $\sim_\eta$  en  $\mathbb{R}$  est définie en disant que  $d, e \in \mathbb{R}$  sont tel que  $d \sim_\eta e$  si et seulement si :  $d > 0$  et  $e > 0$  ;  $d < 0$  et  $e < 0$  ; ou  $d = 0$  et  $e = 0$ .

Avec ces deux relations d'équivalence  $\sim_x$  et  $\sim_\eta$ , nous définissons deux partitions de l'espace  $\mathbb{R}^n$ . Elles sont données ci-dessous.

$$\begin{aligned} \mathcal{I} &= \{J \subseteq \mathbb{R}^n : x, \bar{x} \in J \Leftrightarrow x_i \sim_x \bar{x}_i, \forall i \in \mathbb{N}_n\}, \\ \mathcal{K} &= \{E \subseteq \mathbb{R}^n : \eta, \bar{\eta} \in E \Leftrightarrow \eta_i \sim_\eta \bar{\eta}_i, \forall i \in \mathbb{N}_m\}. \end{aligned} \quad (5.7)$$

La Figure 5.2 montre un exemple dans lequel des sous-ensembles  $J$  et  $E$  appartiennent aux deux ensembles  $\mathcal{I}$  and  $\mathcal{K}$ . Ainsi, pour cet exemple, nous avons  $\mathcal{I} = \{J_1, J_2, J_3\}$  et  $\mathcal{K} = \{E_1, E_2\}$ .

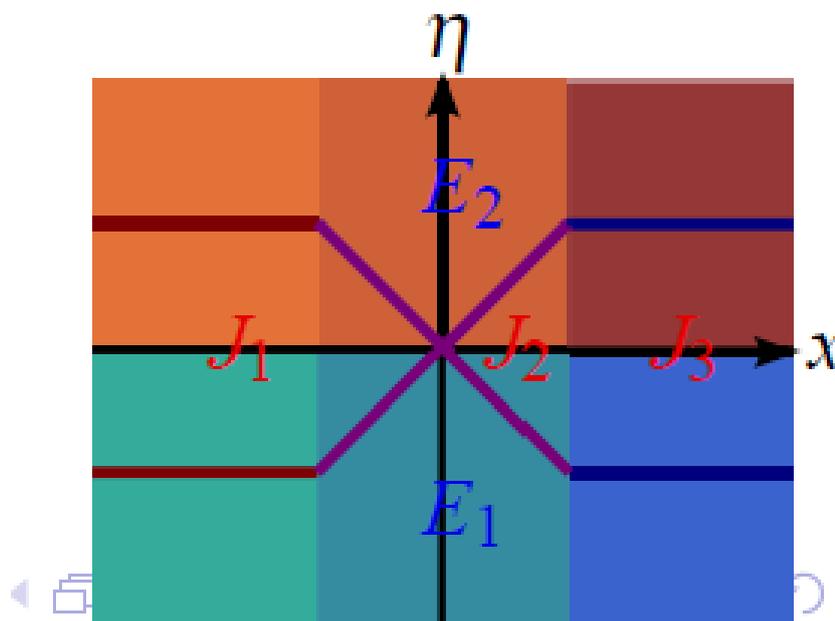


Fig. 5.2 – Illustrations des sous-ensembles  $J$  et  $E$ .

Par conséquent, en considérant  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ , pour tout  $x, \bar{x} \in J$  et  $\eta, \bar{\eta} \in E$ , les ensembles dans (5.5) restent les mêmes. Cela implique que  $\mathcal{N}^+(x, \eta) = \mathcal{N}^+(x, \bar{\eta}) = \mathcal{N}^+(\bar{x}, \bar{\eta}) = \mathcal{N}^+(\bar{x}, \eta)$ . Cette dernière implication est valable pour tous les autres ensembles dans (5.5).

Les relations dans (5.6) sont les mêmes, avec  $J \times E$ , pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ . En outre, pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et tout  $E \in \mathcal{K}$ , en considérant  $x \in J$  et  $\eta \in E$ , nous désignons, avec un léger abus de notation, les égalités suivantes :

$$\begin{aligned}
 \mathcal{N}^+(J, E) &= \mathcal{N}^+(x, \eta), & \mathcal{N}^-(J, E) &= \mathcal{N}^-(x, \eta), \\
 \mathcal{P}^+(J, E) &= \mathcal{P}^+(x, \eta), & \mathcal{P}^-(J, E) &= \mathcal{P}^-(x, \eta), \\
 \mathcal{L}^+(J, E) &= \mathcal{L}^+(x, \eta), & \mathcal{L}^-(J, E) &= \mathcal{L}^-(x, \eta), \\
 \mathcal{O}(E) &= \mathcal{O}(\eta).
 \end{aligned}
 \tag{5.8}$$

Enfin, nous introduisons des conditions nécessaires et suffisantes pour qu'un ensemble générique convexe  $\Omega$  soit un ensemble contractif, qui sont données dans (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013). Ce résultat est la base de la contribution faite dans ce chapitre.

**Théorème 5.1** ((FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013))

Soit le système (5.1). Le  $C$ -ensemble  $\Omega$  est tel que  $\alpha\Omega$  est contractif, avec un facteur de contraction  $\lambda$ , pour tout  $\alpha \in [0, 1]$ , si et seulement si pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ , ils existent

$\gamma_i^{J,E} \in \mathbb{R}$  et  $\sigma_i^{J,E}(x) \in \mathbb{R}$ , avec  $i \in \mathbb{N}_m$ , tels que

$$\eta^T A x + \sum_{i \in \mathbb{N}_m} \left( \gamma_i^{J,E} \eta^T B_{(i)} K_i x + \sigma_i^{J,E}(x) \eta^T B_{(i)} \right) \leq \lambda \phi_{\Omega(x)}(\eta), \quad (5.9)$$

et

$$\begin{aligned} \gamma_i^{J,E} \leq 0, & \quad \sigma_i^{J,E}(x) \geq \gamma_i^{J,E} - 1, & \text{si } i \in \mathcal{N}^+(J, E), \\ \gamma_i^{J,E} \leq 0, & \quad \sigma_i^{J,E}(x) \leq 1 - \gamma_i^{J,E}, & \text{si } i \in \mathcal{N}^-(J, E), \\ \gamma_i^{J,E} \geq 0, & \quad \sigma_i^{J,E}(x) \geq 1 - \gamma_i^{J,E}, & \text{si } i \in \mathcal{P}^+(J, E), \\ \gamma_i^{J,E} \geq 0, & \quad \sigma_i^{J,E}(x) \leq \gamma_i^{J,E} - 1, & \text{si } i \in \mathcal{P}^-(J, E), \\ \gamma_i^{J,E} \in \mathbb{R}, & \quad \begin{cases} \sigma_i^{J,E}(x) \geq \gamma_i^{J,E} - 1, \\ \sigma_i^{J,E}(x) \geq 1 - \gamma_i^{J,E}, \end{cases} & \text{si } i \in \mathcal{L}^+(J, E), \\ \gamma_i^{J,E} \in \mathbb{R}, & \quad \begin{cases} \sigma_i^{J,E}(x) \leq \gamma_i^{J,E} - 1, \\ \sigma_i^{J,E}(x) \leq 1 - \gamma_i^{J,E}, \end{cases} & \text{si } i \in \mathcal{L}^-(J, E), \\ \gamma_i^{J,E} \in \mathbb{R}, & \quad \sigma_i^{J,E}(x) \in \mathbb{R}, & \text{si } i \in \mathcal{O}(E), \end{aligned} \quad (5.10)$$

sont satisfaites pour tout  $x \in \Omega$  et tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ .

**Preuve :** La preuve de ce théorème est donnée en détails dans (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013). ■

Du point de vue calculatoire, les résultats théoriques donnés dans le Théorème 5.1 sont très complexes et difficilement traitables pour l'analyse de la stabilité des systèmes saturés. Ainsi, étant donné qu'ils impliquent des fonctions non linéaires génériques  $\sigma_i^{J,E}(x)$ , des contraintes non convexes pourraient en résulter. Pour faire face à ce problème, nous proposons un assouplissement de ce problème sur la base de l'utilisation d'une fonction affine  $\sigma_i^{J,E}(x)$  à la place d'une fonction non linéaire générique. Avec cet assouplissement nous arrivons à donner des conditions qui sont traitable numériquement mais qui ne deviennent que suffisantes pour la familles des ellipsoïdes.

## 5.4 Analyse de stabilité des systèmes saturés

### 5.4.1 Conditions suffisantes pour la contraction d'un ellipsoïde

Dans cette section, nous allons donner les résultats principaux de la contribution faite dans ce chapitre. Ces résultats sont sous forme de nouvelles conditions suffisantes pour la contraction et l'invariance d'un ellipsoïde  $\mathcal{E}(P, 0)$  centré à l'origine.

Des notions sur l'invariance et la contraction sont données dans les sections précédentes. L'efficacité des conditions données dans le Théorème 5.1 exige que les fonctions  $\sigma_i(x)^{J,E}$  soient non linéaires. Dans la suite, pour résoudre le problème de complexité, nous travaillons avec des relaxations affines des fonctions  $\sigma_i(x)^{J,E}$ .

Soit une matrice définie positive  $P$ . Ainsi, nous définissons les ellipsoïdes suivants :

$$\begin{aligned}\mathcal{E}(P, 0) &= \{x \in \mathbb{R}^n : x^T P x \leq 1\}, \\ \mathcal{E}_x(P, 0) &= \{y \in \mathbb{R}^n : y^T P y \leq x^T P x\},\end{aligned}\tag{5.11}$$

et nous notons que  $\mathcal{E}_x(P, 0) = \Psi_{\mathcal{E}(P, 0)}(x)\mathcal{E}(P, 0)$  (BOYD et al. 1994).

La fonction  $\Psi_{\mathcal{E}(P, 0)}(x)$  est la fonction de Minkowski et  $\mathcal{E}_x(P, 0)$  une copie intérieure ou extérieure de l'ensemble  $\mathcal{E}(P, 0)$  calculé par une mise à l'échelle, en utilisant  $\Psi_{\mathcal{E}(P, 0)}(x)$ , tel que  $x \in \partial\mathcal{E}_x(P, 0)$ .

Avant de donner la contribution principale de ce chapitre, nous donnons une proposition très utile pour la suite. Elle est introduite ci-après avec une preuve.

### Proposition 5.2

Soit le système (5.1). En considérant l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(P, 0)$ , avec  $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$  et  $P = P^T \succ 0$ , nous avons que :

$$\phi_{\mathcal{E}_x(P, 0)}(\eta) = \sqrt{x^T P x} \sqrt{\eta^T P^{-1} \eta}, \quad \forall x \in \mathbb{R}^n, \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n.$$

**Preuve :** Tout d'abord, nous rappelons que  $\phi_{\mathcal{E}(P, 0)}(\eta) = \sqrt{\eta^T P^{-1} \eta}$ , pour tout  $P = P^T \succ 0$  et pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$  (BOYD et al. 1994). Ainsi, en définissant  $\tilde{P}(x) = (x^T P x)^{-1} P$  nous avons que :

$$\begin{aligned}\phi_{\mathcal{E}_x(P, 0)}(\eta) &= \sup_{y \in \mathcal{E}_x(P, 0)} \eta^T y = \sup_{y^T P y \leq x^T P x} \eta^T y, \\ &= \sup_{y^T \tilde{P}(x) y \leq 1} \eta^T y, \\ &= \sqrt{\eta^T \tilde{P}(x)^{-1} \eta} = \sqrt{x^T P x} \sqrt{\eta^T P^{-1} \eta},\end{aligned}$$

ce qui prouve la proposition. ■

Le résultat principal de ce chapitre est le théorème donné ci-dessous, voir (RIAH et FIACCHINI, 2015) pour la version anglaise. Les améliorations entraînées seront mises en évidence avec un exemple illustratif en comparant ce résultat avec d'autres résultats de la littérature.

### Théorème 5.2

Soit le système (5.1). L'ellipsoïde  $\mathcal{E}(P, 0)$  est tel que  $\alpha\mathcal{E}(P, 0)$  est contractif, avec un facteur de contraction  $\lambda$ , pour tout  $\alpha \in [0, 1]$ , si pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ , ils existent  $\gamma^{J,E} \in \mathbb{R}^m$ ,  $\alpha^{J,E} \in \mathbb{R}^m$  et  $\beta^{J,E} \in \mathbb{R}^{m \times n}$  tels que :

$$\begin{aligned}\begin{pmatrix} \lambda^2 P & M^{J,E^T} \\ M^{J,E} & P^{-1} \end{pmatrix} &\succeq 0, \\ B\alpha^{J,E} &= 0,\end{aligned}\tag{5.12}$$

avec

$$M^{J,E} = A + \sum_{i \in \mathbb{N}_m} \left( \gamma_i^{J,E} B_{(i)} K_i + B_{(i)} \beta_i^{J,E} \right),\tag{5.13}$$

et

- Si  $i \in \mathcal{N}^+(J, E)$  :
 
$$\gamma_i^{J,E} \leq 0,$$

$$\begin{pmatrix} 1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} \succeq 0,$$
- Si  $i \in \mathcal{N}^-(J, E)$  :
 
$$\gamma_i^{J,E} \leq 0,$$

$$\begin{pmatrix} 1 - \gamma_i^{J,E} - \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (1 - \gamma_i^{J,E} - \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} \succeq 0,$$
- Si  $i \in \mathcal{P}^+(J, E)$  :
 
$$\gamma_i^{J,E} \geq 0,$$

$$\begin{pmatrix} -1 + \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (-1 + \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} \succeq 0,$$
- Si  $i \in \mathcal{P}^-(J, E)$  :
 
$$\gamma_i^{J,E} \geq 0,$$

$$\begin{pmatrix} -1 + \gamma_i^{J,E} - \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (-1 + \gamma_i^{J,E} - \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} \succeq 0, \quad (5.14)$$
- Si  $i \in \mathcal{L}^+(J, E)$  :
 
$$\gamma_i^{J,E} \in \mathbb{R},$$

$$\begin{pmatrix} 1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} \succeq 0,$$

$$\begin{pmatrix} \gamma_i^{J,E} - 1 + \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (\gamma_i^{J,E} - 1 + \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} \succeq 0,$$
- Si  $i \in \mathcal{L}^-(J, E)$  :
 
$$\gamma_i^{J,E} \in \mathbb{R},$$

$$\begin{pmatrix} 1 - \gamma_i^{J,E} - \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (1 - \gamma_i^{J,E} - \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} \succeq 0,$$

$$\begin{pmatrix} \gamma_i^{J,E} - 1 - \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (\gamma_i^{J,E} - 1 - \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} \succeq 0,$$
- Si  $i \in \mathcal{O}(E)$  :
 
$$\gamma_i^{J,E}, \alpha_i^{J,E} \in \mathbb{R}, \quad \beta_i^{J,E} \in \mathbb{R}^{1 \times n}.$$

**Preuve :** Afin de prouver ce théorème, nous devons trouver les formulations équivalentes des conditions données dans le Théorème 5.1 en utilisant la famille des ellipsoïdes. Le choix de la fonction  $\sigma_i^{J,E}(x)$  est limité à une fonction affine, afin de rendre le problème de caractérisation d'ensemble contractif traitable du point de vue calculatoire. Ce choix conduit à des conditions qui ne deviennent que suffisantes.

Dans un premier temps, en substituant  $\sigma_i^{J,E}(x)$  par  $\beta_i^{J,E}x + \alpha_i^{J,E}$ , l'équation (5.9) pour tout  $x \in \mathcal{E}(P,0)$  est équivalente à

$$\eta^T N^{J,E}(x) \leq \lambda \phi_{\mathcal{E}_x(P,0)}(\eta), \quad \forall x \in \mathcal{E}(P,0), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n, \quad (5.15)$$

pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ , avec  $N^{J,E}(x) = M^{J,E}x + B\alpha^{J,E}$ , où  $M^{J,E}$  est donnée par (5.13).

Maintenant, en appliquant la Proposition 5.2, nous trouvons que la condition (5.15) est équivalente à

$$\eta^T N^{J,E}(x) \leq \lambda \sqrt{x^T P x} \sqrt{\eta^T P^{-1} \eta}, \quad \forall x \in \mathcal{E}(P,0), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n, \quad (5.16)$$

pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ .

La dépendance explicite de la condition (5.16) à l'égard de  $\eta$  peut être enlevée, afin d'obtenir des formulations équivalentes qui impliquent seulement l'état du système  $x$ .

Pour cela, en considérant  $\eta \in \mathbb{R}^n$  avec  $\eta \neq 0$  et définissant  $\hat{\eta} = (\eta^T P^{-1} \eta)^{-1/2} \eta$ , nous notons que  $\hat{\eta} \in \partial \mathcal{E}(P^{-1},0)$ . En effet,  $\hat{\eta}^T P^{-1} \hat{\eta} = 1$ . Ainsi, à part le cas trivial pour  $\eta = 0$ , la condition (5.16) est équivalente à :

$$\hat{\eta}^T N^{J,E}(x) \leq \lambda \sqrt{x^T P x}, \quad \forall \hat{\eta} \in \partial \mathcal{E}(P^{-1},0), \quad \forall x \in \mathcal{E}(P,0),$$

et puisque l'extrémum d'une fonction linéaire dans un ensemble convexe fermé est atteint à sa frontière, alors nous avons :

$$\sup_{\hat{\eta} \in \partial \mathcal{E}(P^{-1},0)} N^{J,E^T}(x) \hat{\eta} = \sup_{\hat{\eta} \in \mathcal{E}(P^{-1},0)} N^{J,E^T}(x) \hat{\eta} = \phi_{\mathcal{E}(P^{-1},0)}(N^{J,E}(x)) \leq \lambda \sqrt{x^T P x}, \quad \forall x \in \mathcal{E}(P,0).$$

Par conséquent, en utilisant l'expression de la fonction support de l'ensemble  $\mathcal{E}(P^{-1},0)$  le long de la direction  $N^{J,E}(x)$  donnée ci-dessus, la condition dans le Théorème 5.1 pourrait être remplacée par la condition suivante :

$$N^{J,E^T}(x) P N^{J,E}(x) \leq \lambda^2 x^T P x, \quad \forall x \in \mathcal{E}(P,0), \quad (5.17)$$

pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ .

Nous remarquons que la condition (5.17) dépend de la variable d'état  $x \in \mathcal{E}(P,0)$ . Cette dépendance ne nous permet pas d'écrire la condition sous forme d'LMIs. Afin de rendre cette condition traitable numériquement, nous procédons comme suit. Tout d'abord, pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ , nous définissons l'ensemble suivant :

$$\mathcal{E}^{J,E}(P,0) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : N^{J,E^T}(x) P N^{J,E}(x) \leq \lambda^2 x^T P x \right\}.$$

Notons que la condition (5.17) est vérifiée si et seulement si  $x \in \mathcal{E}(P, 0)$ , c.-à-d.  $x^T P x \leq 1$ . Ainsi, cela implique que  $x \in \mathcal{E}^{J,E}(P, 0)$  également. Par conséquent, la condition (5.17) est équivalente à

$$\mathcal{E}(P, 0) \subseteq \mathcal{E}^{J,E}(P, 0). \quad (5.18)$$

D'après cette équivalence,  $\alpha \mathcal{E}(P, 0)$  est un ensemble contractif, avec un facteur de contraction  $\lambda$ , pour tout  $\alpha \in [0, 1]$ , si l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(P, 0)$  appartient à l'intersection des ellipsoïdes  $\mathcal{E}^{J,E}(P, 0)$ , pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et tout  $E \in \mathcal{K}$ .

Afin de transformer la condition (5.18) à une condition sous forme d'LMIs, nous réécrivons l'ellipsoïde  $\mathcal{E}^{J,E}(P, 0)$  comme suit :

$$\mathcal{E}^{J,E}(P, 0) = \{x \in \mathbb{R}^n : x^T A^{J,E} x + 2b^{J,E^T} x + c^{J,E} \leq 0\},$$

avec,  $A^{J,E} = M^{J,E^T} P M^{J,E} - \lambda^2 P$ ,  $b^{J,E^T} = \alpha^{J,E^T} B^T P M^{J,E}$  et  $c^{J,E} = \alpha^{J,E^T} B^T P B \alpha^{J,E}$ . Nous présentons aussi  $\mathcal{E}(P, 0)$  comme suit :

$$\mathcal{E}(P, 0) = \{Du + d : \|u\|_2 \leq 1\},$$

avec  $D = P^{-1/2}$  et  $d = 0$ .

Maintenant, en utilisant les notations précédentes des différents ellipsoïdes, la condition (5.18) est vérifiée si et seulement si

$$\sup_{\|u\|_2 \leq 1} (u^T D^T A^{J,E} D u + 2b^{J,E^T} D u + c^{J,E}) = c^{J,E} + \sup_{\|u\|_2 \leq 1} (u^T D^T A^{J,E} D u + 2b^{J,E^T} D u) \leq 0,$$

Les détails de cette condition peuvent être trouvés dans (BOYD et al. 1994). Cette dernière inégalité est satisfaite si et seulement si

$$\sup_{\|u\|_2 \leq 1} (u^T D^T A^{J,E} D u + 2b^{J,E^T} D u) \leq -c^{J,E}. \quad (5.19)$$

En utilisant la procédure-S définie dans le Chapitre 2, nous prouvons que la condition (5.19) est satisfaite si et seulement s'il existe  $\delta^{J,E} \geq 0$  tels que

$$\begin{pmatrix} -\delta^{J,E} - c^{J,E} & b^{J,E^T} D^T \\ D b^{J,E} & \delta^{J,E} I_n - D A^{J,E} D \end{pmatrix} \succeq 0.$$

En remplaçant les paramètres  $A^{J,E}$ ,  $b^{J,E}$ ,  $c^{J,E}$  et  $D$  avec leur expressions, nous trouvons cette inégalité :

$$\begin{pmatrix} -\delta^{J,E} - \alpha^{J,E^T} B^T P B \alpha^{J,E} & (P^{-1/2} M^{J,E^T} P B \alpha^{J,E})^T \\ P^{-1/2} M^{J,E^T} P B \alpha^{J,E} & (\delta^{J,E} + \lambda^2) I_n - P^{-1/2} M^{J,E^T} P M^{J,E} P^{-1/2} \end{pmatrix} \succeq 0. \quad (5.20)$$

Afin que l'inégalité (5.20) soit satisfaite, il est nécessaire que

$$-\delta^{J,E} - \alpha^{J,E^T} B^T P B \alpha^{J,E} \succeq 0,$$

ce qui implique que  $\delta^{J,E} = 0$  et  $B\alpha^{J,E} = 0$ . Ainsi, l'inégalité (5.20) est équivalente à :

$$\begin{aligned} (\delta^{J,E} + \lambda^2)I_n - P^{-1/2}M^{J,E^T}PM^{J,E}P^{-1/2} &\succeq 0, \\ B\alpha^{J,E} &= 0, \\ \delta^{J,E} &= 0. \end{aligned}$$

Telle condition est équivalente également à :

$$\begin{aligned} \lambda^2P - M^{J,E^T}PM^{J,E} &\succeq 0, \\ B\alpha^{J,E} &= 0, \\ \delta^{J,E} &= 0. \end{aligned}$$

Maintenant, en utilisant le complément de Schur (ALAMO et al. 2006.), les conditions ci-dessous sont équivalentes à :

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} \lambda^2P & M^{J,E^T} \\ M^{J,E} & P^{-1} \end{pmatrix} &\succeq 0, \\ B\alpha^{J,E} &= 0, \\ \delta^{J,E} &= 0, \end{aligned}$$

lesquelles sont équivalentes à (5.12).

Par conséquent, les conditions (5.12) et (5.15) sont équivalentes, pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ . Ainsi, les conditions (5.12) et (5.9) sont également équivalentes, pour tout  $J \in \mathcal{I}$  et  $E \in \mathcal{K}$ .

Ensuite, nous allons prouver l'équivalence entre les conditions (5.14) et (5.10). Pour cela, nous allons utiliser la définition de la fonction support pour trouver l'équivalence de la condition (5.10), pour la famille des ensembles ellipsoïdaux. En regardant les formes des conditions dans (5.10), nous déduisons qu'elles sont toutes similaires. Ainsi, nous n'allons traiter que la première condition.

En prenant le cas qui correspond à  $i \in \mathcal{N}^+(J, E)$  et en substituant  $\sigma_i^{J,E}(x)$  avec  $\beta_i^{J,E}x + \alpha_i^{J,E}$ , la condition donnée dans le Théorème 5.1 devient

$$\gamma_i^{J,E} \leq 0, \quad \beta_i^{J,E}x + \alpha_i^{J,E} \geq \gamma_i^{J,E} - 1, \quad \forall x \in \mathcal{E}(P, 0),$$

une telle condition est équivalente à

$$\gamma_i^{J,E} \leq 0, \quad -\beta_i^{J,E}x \leq 1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E}, \quad \forall x \in \mathcal{E}(P, 0).$$

En appliquant la définition de la fonction support d'un ensemble, nous trouvons que la dernière condition est également équivalente à

$$\gamma_i^{J,E} \leq 0, \quad \beta_i^{J,E}P^{-1}\beta_i^{J,E^T} \leq (1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E})^2.$$

Enfin, le complément de Schur est utilisé, afin de donner la condition sous cette forme, qui est traitable par les outils numériques.

$$\begin{aligned} \gamma_i^{J,E} &\leq 0, \\ \begin{pmatrix} 1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} &\succeq 0. \end{aligned} \tag{5.21}$$

En conséquence, la condition (5.21) est équivalente à la condition (5.10), quand  $i \in \mathcal{N}^+(J, E)$ ,  $\Omega = \mathcal{E}(P, 0)$  et  $\sigma_i^{J, E}$  est une fonction affine. Pour les autres conditions qui correspondent aux autres régions, un raisonnement similaire conduira aux résultats donnés dans le Théorème 5.2. Ainsi, les conditions données dans le Théorème 5.2 sont prouvées. ■

### Remarque 5.1

*Notons que, puisque nous avons posé la structure de  $\sigma_i^{J, E}(x)$  comme affine par rapport à  $x$ , les conditions données dans le Théorème 5.2 sont seulement suffisantes pour la contraction de l'ensemble  $\alpha\mathcal{E}(P, 0)$ , avec un facteur de contraction  $\lambda$ , pour tout  $\alpha \in [0, 1]$ . Néanmoins, nous pensons que ces conditions pourraient également être nécessaires pour le cas ellipsoïdale, comme nos tests numériques semblent suggérer. Cette problématique fait partie des perspectives dégagées des travaux de cette thèse.*

Bien que l'étude faite dans (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013) concerne également le cas des saturations asymétriques, nous pensons que la symétrie pourrait être maintenue lorsque nous traitons le cas ellipsoïdale. La considération des polytopes potentiellement asymétrique, pour des saturations asymétriques est l'une des prochaines orientations de recherche qui pourrait être inscrite dans les perspectives de cette thèse. Afin d'illustrer l'efficacité des résultats présentés dans ce travail, quelques considérations de calcul et un exemple illustratif sont donnés ci-après.

## 5.4.2 Algorithme de calcul

Afin d'estimer le domaine d'attraction d'un système saturé donné sous la forme (5.1), le Théorème 5.2 peut être appliqué. Ce théorème conduit au calcul des ensembles ellipsoïdaux contractifs. Étant donné que les conditions suffisantes données dans le Théorème 5.2 sont des inégalités matricielles non linéaires, l'application directe de ce théorème est difficile du point de vue calculatoire.

Nous remarquons que les conditions données dans le Théorème 5.2 ont des termes non linéaires qui dépendent de  $P$ . Pour une valeur fixe de la matrice  $P$  ces conditions deviennent des LMIs. Par conséquent, le Théorème 5.2 peut être utilisé pour déterminer la valeur maximale de  $\rho$ , tel que l'ensemble  $\rho\mathcal{E}(P, 0)$  soit contractif. Cela peut être fait en appliquant la méthode de dichotomie. Cette méthode est proposée dans l'algorithme donné ci-après.

L'Algorithme 3 permet de calculer le facteur  $\rho_{max}$  à utiliser pour augmenter le volume de l'ensemble invariant et contractif initial  $\mathcal{E}(P, 0)$  pour obtenir l'ensemble contractif  $\mathcal{E}_{max} = \mathcal{E}(P, 0, \rho_{max})$ . Ce dernier ensemble est une copie extérieure de l'ensemble initial  $\mathcal{E}(P, 0)$ . Cet algorithme repose sur l'efficacité de la méthode de dichotomie. Les résultats donnés par cet algorithme sont obtenus pour une matrice  $P$  calculée avec d'autres approches. Toutefois, la considération d'une matrice  $P$  fixée n'est pas très restrictive. Dans (HU et LIN, 2003) une méthode similaire à celle donnée dans ce chapitre est proposée.

---

**Algorithme 3** : Calcul de l'ellipsoïde invariant et contractif maximal pour le système saturé à temps discret (5.1)

---

- 1: Considérer le système saturé à temps discret (5.1) ;
- 2: Caractériser la forme de l'ellipsoïde contractif initial  $\mathcal{E}(P, 0)$ , en utilisant des approches existantes et considérer la matrice  $P$  comme le résultat de cette étape ;
- 3: Remplacer  $P$  par  $\rho^{-1}P$  dans le Théorème 5.2 ;
- 4: **Résoudre** :  $\rho_{max} = \max_{\rho \geq 1} \rho$ , **tel que** les conditions (5.15) et (5.14) soient satisfaites, en utilisant les techniques d'optimisation basées sur la méthode de dichotomie ;
- 5: Reformuler le résultat comme suit :

$$\mathcal{E}_{max} = \mathcal{E}(P, 0, \rho_{max}) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : x^T P x \leq \rho_{max} \right\}.$$


---

### 5.4.3 Exemple illustratif

Afin de mettre en évidence les améliorations apportées par la méthode proposée dans ce chapitre, une comparaison avec des résultats équivalents trouvés dans la littérature est donnée (ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005). Ainsi, nous allons donner un exemple illustratif. Tout d'abord, nous rappelons le résultat présenté dans (ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005), pour le cas des systèmes à temps continu et qui est extensible pour le cas des systèmes à temps discret. Les auteurs de (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013) ont également utilisé ce résultat.

#### Théorème 5.3

Soient le système (5.1) et l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(P, 0)$ , avec  $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$  et  $P = P^T \succ 0$ . Si pour tout  $J \subseteq \mathbb{N}_m$  et tout  $i \in J$ , il existe  $G_i^J \in \mathbb{R}^{1 \times n}$  tels que :

$$\begin{aligned} (N^J)^T P N^J &\preceq \lambda P, & \forall J \subseteq \mathbb{N}_m, \\ G_i^J P^{-1} (G_i^J)^T &\preceq 1, & \forall J \subseteq \mathbb{N}_m, \quad \forall i \in J, \end{aligned} \tag{5.22}$$

avec  $N^J = A + \sum_{i \in J} B_{(i)} K_i + \sum_{i \in J} B_{(i)} G_i^J$ , alors  $\alpha \mathcal{E}(P, 0)$  est contractif, avec un facteur de contraction  $\lambda \in [0, 1]$ , pour tout  $\alpha \in [0, 1]$ .

Les conditions de stabilité quadratiques, pour les systèmes saturés donnés dans (ALAMO, CEPEDA et LIMON, 2005 ; HU et LIN, 2002 ; HU et TEEL, 2010) sont largement basées sur le Théorème 5.3.

L'exemple que nous allons considérer est celui présenté dans (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013), en augmentant sa dimension. Les auteurs de (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013) ont démontré analytiquement, que le système à une dimension est contractif, avec un facteur de contraction  $\lambda$ , pour tout  $x \in \mathbb{R}$ . Nous avons choisi cet exemple pour montrer que nous pouvons obtenir la solution analytique exacte, en appliquant l'Algorithme 3 basée sur l'optimisation convexe. Nous montrerons également que le résultat obtenu est moins conservateur que celui trouvés en utilisant les approches classiques de la littérature.

**Exemple 5.1** ((FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013))

Considérons le système en deux dimensions, avec deux entrées de commande saturées suivant :

$$\begin{aligned} x_1(k+1) &= x_1(k) + 0.5\text{Sat}(x_1(k)) - \text{Sat}(0.5x_1(k)), \\ x_2(k+1) &= 0.5x_2(k). \end{aligned} \quad (5.23)$$

Ce système est équivalent au système (5.1), avec  $n = 2$ ,  $m = 2$   $A = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0.5 \end{pmatrix}$ ,  $B = \begin{pmatrix} 0.5 & -1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$ , et  $K = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0.5 & 0 \end{pmatrix}$ . Nous considérons l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(P, 0) \subseteq \mathbb{R}^2$  et  $\lambda = 1$ . Ainsi, nous avons que :

$$f(x(k)) = \begin{pmatrix} f_1(x_1(k)) \\ f_2(x_2(k)) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1(k+1) \\ x_2(k+1) \end{pmatrix} = \begin{cases} \begin{pmatrix} x_1(k) \\ 0.5x_2(k) \end{pmatrix}, & \text{si } x_1(k) \in [0 \ 1], \\ \begin{pmatrix} 0.5x_1(k) + 0.5 \\ 0.5x_2(k) \end{pmatrix}, & \text{si } x_1(k) \in [1 \ 2], \\ \begin{pmatrix} 0.5x_1(k) - 0.5 \\ 0.5x_2(k) \end{pmatrix}, & \text{si } x_1(k) \in [2 \ \infty]. \end{cases} \quad (5.24)$$

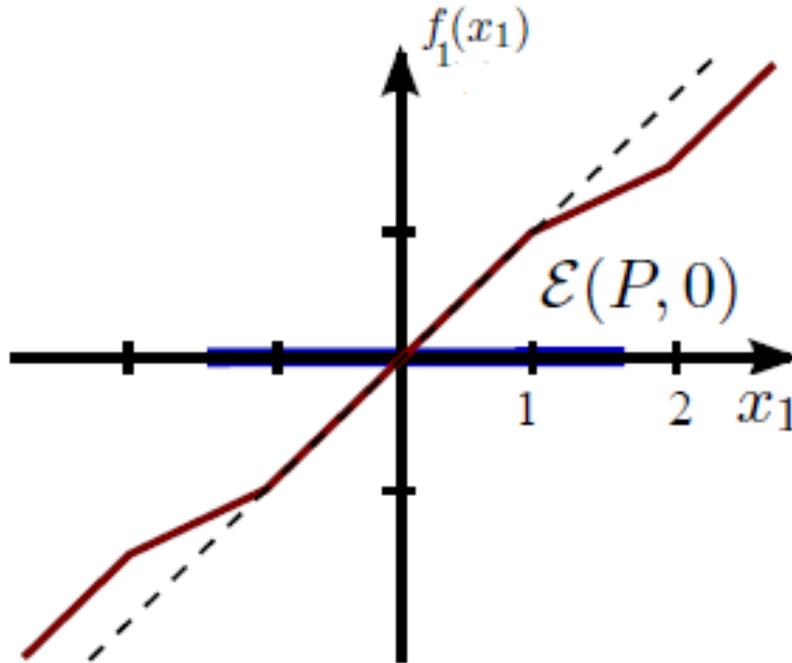


Fig. 5.3 – Dynamique d'une partie du système (5.24).

En inspectant la dynamique du système (5.24), nous remarquons que la dynamique de  $x_2$  est contractif. Ainsi, en visualisant bien la dynamique de  $x_1$  donnée en Figure 5.3, nous constatons que la dynamique de  $x_1$  est également contractif. Par conséquent, l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(P, 0)$

paramétré par la matrice  $P$ , tel que  $P = P^T \succ 0$ , donné sous cette forme  $\mathcal{E}(P, 0) = \{x \in \mathbb{R}^2 : x^T P x \leq 1\}$ , est invariant et contractif pour tout  $P = P^T \succ 0$  (FIACCHINI, TARBOURIECH et PRIEUR, 2013) pour plus de détails.

Dans la suite, nous allons examiner les résultats du Théorème 5.3 et l'Algorithme 3. L'Algorithme 3 est basé sur les conditions données dans le Théorème 5.2.

Nous avons remarqué que les conditions données dans le Théorème 5.3 sont un cas particulier de celles données dans le Théorème 5.2. Ce cas particulier correspond aux valeurs particulières de certaines variables, que nous donnons ci-après :

$$\gamma_i^{J,E} = 0, \quad \beta_i^{J,E} = G_i^J, \quad \alpha_i^{J,E} = 0.$$

Le choix de cet exemple réside dans le fait qu'avec ce dernier, nous pouvons montrer que les résultats existants dans la littérature sont conservateurs, même dans les cas simples, avec deux manières différentes, analytiquement puis en utilisant les outils de l'optimisation convexe.

Dans un premier temps, nous remarquons que pour ce système, il n'existe pas de région dans l'espace d'état dans laquelle la deuxième entrée de commande  $u_2(k) = \text{Sat}(0.5x_1(k))$  est saturée, mais sans que la première entrée de commande  $u_1(k) = \text{Sat}(-x_1(k))$  soit saturée. Cependant, les autres régions existent et dans le Théorème 5.3 toutes les combinaisons possibles entre les saturations sont implicitement considérées. Notre méthode permet de surmonter cette situation et d'obtenir un meilleur résultat, même si nous prenons en compte toutes les combinaisons, même celles qui n'existent pas.

Dans l'objectif de caractériser le domaine d'attraction du système (5.24), nous pouvons utiliser plusieurs méthodes, une de ces méthodes est basée sur la considération d'un ensemble de référence que nous prenons dans ce chapitre comme l'ensemble  $\Gamma_R = \text{Co}(\{x^1, x^2\})$ , avec  $x^1 = (1 \ 0)^T$  et  $x^2 = (-1 \ 0)^T$ , pour lequel nous aimerions calculer la valeur maximale de  $\tau$ , tel que  $\tau\Gamma_R \subseteq \mathcal{E}(P, 0)$  pour certaines  $P = P^T \succ 0$ , en utilisant les Théorèmes 5.3 et 5.2. L'ellipsoïde contractif initial  $\mathcal{E}(P, 0)$  pour le système (5.24) requis pour l'Algorithme 3 peut être pris égal à celui calculé par le Théorème 5.3.

Ainsi, le problème d'optimisation convexe à résoudre dans les deux cas est le suivant :

$$\begin{aligned} \max_{\tau, P} \quad & \tau \\ \text{soumis à} \quad & \tau\Gamma_R \subseteq \mathcal{E}(P, 0), \\ & f(\mathcal{E}(P, 0)) \subseteq \lambda\mathcal{E}(P, 0). \end{aligned} \tag{5.25}$$

Dans la suite, nous allons résoudre le problème précédent avec les deux approches.

## 5.4.3.1 Solutions avec le Théorème 5.3

Dans un premier temps, nous appliquons le Théorème 5.3. Dans ce cas le problème d'optimisation (5.25) peut être réécrit, un peu plus en détail, comme suit :

$$\begin{aligned}
& \max_{\tau, P, G_i^J} \quad \tau \\
& \quad \quad \quad x^1 T P x^1 \preceq \frac{1}{\tau^2}, \\
& \quad \quad \quad x^2 T P x^2 \preceq \frac{1}{\tau^2}, \\
& \text{soumis à} \quad (N^J)^T P N^J \preceq \lambda P, \quad \forall J \subseteq \mathbb{N}_m, \\
& \quad \quad \quad G_i^J P^{-1} (G_i^J)^T \preceq 1, \quad \forall J \subseteq \mathbb{N}_m, \quad \forall i \in J,
\end{aligned} \tag{5.26}$$

$$\text{avec } N^J = A + \sum_{i \in \bar{J}} B_{(i)} K_i + \sum_{i \in J} B_{(i)} G_i^J.$$

La solution de ce problème est l'ensemble contractif  $\mathcal{E}(P, 0)$  le plus large tel que l'objectif et les contraintes sont satisfaites. Nous remarquons que la maximisation de la variable  $\tau$  dans le problème (5.26) dépend largement des deux dernières contraintes, c.-à-d. les contraintes de contraction d'un ensemble. Ces deux contraintes correspondent à un ensemble de combinaison entre les entrées de commande. Ainsi, nous avons plusieurs cas, que nous allons détailler ci-après :

1. Cas  $J = \emptyset$ , c.-à-d. les deux entrées de commande ne sont pas saturées, nous avons cette contrainte :  $\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0.5 \end{pmatrix}^T P \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0.5 \end{pmatrix} \preceq P$ , telle condition est satisfaite pour tout  $P \in \mathbb{R}^2$ . Ainsi, la solution au problème d'optimisation (5.26) correspond pour tout  $P \in \mathbb{R}^2$ . Par conséquent, l'ensemble le plus large est  $\mathcal{E}(P, 0) = \mathbb{R}^2$ ;
2. Cas  $J = \{1\}$ , c.-à-d. la première entrée de commande est saturée mais sans que la deuxième le soit, nous avons ces deux contraintes :

$$\begin{aligned}
& \begin{pmatrix} 0.5 + 0.5g_{11}^{\{1\}} & 0.5g_{12}^{\{1\}} \\ 0 & 0.5 \end{pmatrix}^T P \begin{pmatrix} 0.5 + 0.5g_{11}^{\{1\}} & 0.5g_{12}^{\{1\}} \\ 0 & 0.5 \end{pmatrix} \preceq P, \\
& (g_{11}^{\{1\}} \ g_{12}^{\{1\}}) P^{-1} (g_{11}^{\{1\}} \ g_{12}^{\{1\}})^T \leq 1.
\end{aligned}$$

Une des solutions qui ne viole pas les contraintes données ci-dessus est la suivante :

$$g_{11}^{\{1\}} = 0, \quad g_{12}^{\{1\}} = 0, \quad P \succeq 0.$$

Ainsi, la solution au problème d'optimisation (5.26) correspond pour tout  $P \in \mathbb{R}^2$ . Par conséquent, l'ensemble le plus large est  $\mathcal{E}(P, 0) = \mathbb{R}^2$ ;

3. Cas  $J = \{1, 2\}$ , c.-à-d. les deux entrées de commande sont saturées, nous avons ces trois

contraintes :

$$\begin{pmatrix} 1 + 0.5g_{11}^{\{1,2\}} - g_{21}^{\{1,2\}} & 0.5g_{12}^{\{1,2\}} - g_{22}^{\{1,2\}} \\ 0 & 0.5 \end{pmatrix}^T P \begin{pmatrix} 1 + 0.5g_{11}^{\{1,2\}} - g_{21}^{\{1,2\}} & 0.5g_{12}^{\{1,2\}} - g_{22}^{\{1,2\}} \\ 0 & 0.5 \end{pmatrix} \preceq P,$$

$$(g_{11}^{\{1,2\}} \ g_{12}^{\{1,2\}})P^{-1}(g_{11}^{\{1,2\}} \ g_{12}^{\{1,2\}})^T \leq 1,$$

$$(g_{21}^{\{1,2\}} \ g_{22}^{\{1,2\}})P^{-1}(g_{21}^{\{1,2\}} \ g_{22}^{\{1,2\}})^T \leq 1.$$

Une des solutions qui ne viole pas les contraintes données ci-dessus est la suivante :

$$\begin{aligned} g_{11}^{\{1,2\}} &= 0, & g_{12}^{\{1,2\}} &= 0, \\ g_{21}^{\{1,2\}} &= 0, & g_{22}^{\{1,2\}} &= 0, & P &\succeq 0. \end{aligned}$$

Ainsi, la solution au problème d'optimisation (5.26) correspond pour tout  $P \in \mathbb{R}^2$ . Par conséquent, l'ensemble le plus large est  $\mathcal{E}(P, 0) = \mathbb{R}^2$  ;

4. Cas  $J = \{2\}$ , c.-à-d. la deuxième entrée de commande est saturée mais sans que la première le soit, nous avons ces deux contraintes :

$$\begin{pmatrix} 0.5 - g_{11}^{\{2\}} & g_{12}^{\{2\}} \\ 0 & 0.5 \end{pmatrix}^T P \begin{pmatrix} 0.5 - g_{11}^{\{2\}} & g_{12}^{\{2\}} \\ 0 & 0.5 \end{pmatrix} \preceq P,$$

$$(g_{11}^{\{2\}} \ -g_{12}^{\{2\}})P^{-1}(g_{11}^{\{2\}} \ -g_{12}^{\{2\}})^T \leq 1.$$

La solution au problème d'optimisation (5.26) en prenant seulement ce cas, c.-à-d.  $J = \{2\}$ , correspond à  $P^* = \begin{pmatrix} 0.2500 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0088 \end{pmatrix}$ . Par conséquent,  $\mathcal{E}(P^*, 0) = \{x \in \mathbb{R}^2 : x^T P^* x \leq 1\}$ .

Enfin, en inspectant les 4 cas possibles des combinaisons entre les entrées de commande saturées et non saturées, nous constatons que la solution au problème d'optimisation (5.26) par cette approche est l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(P^*, 0) = \{x \in \mathbb{R}^2 : x^T P^* x \leq 1\}$ .

La Figure 5.4 montre bien les dynamiques du système (5.24), avec toutes les combinaisons possibles de saturation des entrées de commande  $u_1$  et  $u_2$ . Cette figure confirme bien les résultats donnés ci-dessous pour les différents cas. Par conséquent, le cas qui génère du conservatisme dans les résultats est celui qui correspond à  $J = \{2\}$ , c.-à-d. la deuxième commande est saturée seule sans que la première le soit. En effet, cette combinaison n'existe pas réellement mais le Théorème 5.3 prend en compte toutes les combinaisons possibles sans se soucier de leur existence.

Nous avons trouvé le même résultat en résolvant le problème d'optimisation convexe (5.26) numériquement en utilisant les outils de l'optimisation convexe. Le problème d'optimisation (5.26) est un problème d'optimisation non linéaire. Des modifications ont été faites, en utilisant le complément de Schur et des changements de variables, afin de rendre ce problème traitable avec les outils de l'optimisation linéaire. Le domaine d'attraction qui correspond à l'ellipsoïde contractif, trouvé avec cette approche est le suivant :

$$\mathcal{E}(P^*, 0) = \left\{ x \in \mathbb{R}^2 : x^T P^* x \leq 1 \right\},$$

avec  $P^* = \begin{pmatrix} 0.2500 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0088 \end{pmatrix}$ . Ce domaine est montré dans la Figure 5.5 avec une ligne discontinue.

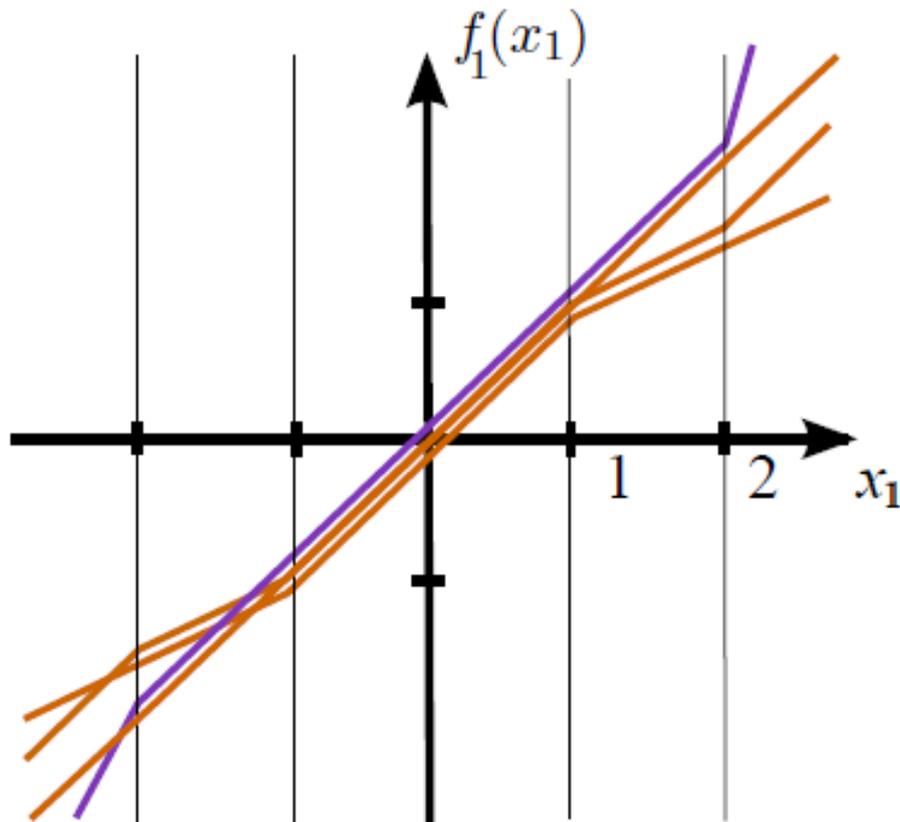


Fig. 5.4 – Dynamiques d'une partie du système (5.24) pour les combinaisons possibles de saturation des entrées de commande  $u_1$  et  $u_2$ .

#### 5.4.3.2 Solutions avec le Théorème 5.2

Dans cette deuxième partie, nous allons examiner l'approche développée dans ce chapitre. Ainsi, afin de caractériser le domaine d'attraction du système (5.24), nous allons appliquer le Théorème 5.2 que nous avons donné ci-dessus. Nous gardons le même objectif que celui choisi pour examiner l'approche trouvée dans la littérature. Ce problème est formalisé comme un problème d'optimisation convexe (5.25). Par conséquent, le problème d'optimisation (5.25) est

équivalent au problème suivant :

$$\begin{aligned}
& \max_{\tau, P, \alpha_i^{J,E}, \beta_i^{J,E}, \gamma_i^{J,E}, i \in \mathbb{N}_m, J \in \mathcal{I}, E \in \mathcal{K}} \tau \\
& \begin{aligned}
& x^{1T} P x^1 \preceq \frac{1}{\tau^2}, \\
& x^{2T} P x^2 \preceq \frac{1}{\tau^2}, \\
& \begin{pmatrix} \lambda^2 P & M^{J,E^T} \\ M^{J,E} & P^{-1} \end{pmatrix} \succeq 0, \\
& B \alpha^{J,E} = 0, \\
& \text{soumis à} \quad \begin{cases} \gamma_i^{J,E} \leq 0, \\ \begin{pmatrix} 1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E} & \beta_i^{J,E} \\ \beta_i^{J,E^T} & (1 - \gamma_i^{J,E} + \alpha_i^{J,E})P \end{pmatrix} \succeq 0, \quad \text{si } i \in \mathcal{N}^+(J, E), \\ \dots, \quad \text{si } i \in \dots, \\ \dots, \\ \vdots \end{cases}
\end{aligned}
\end{aligned} \tag{5.27}$$

avec

$$M^{J,E} = A + \sum_{i \in \mathbb{N}_m} \left( \gamma_i^{J,E} B_{(i)} K_i + B_{(i)} \beta_i^{J,E} \right). \tag{5.28}$$

Nous remarquons que, le problème d'optimisation (5.27) reste toujours un problème d'optimisation non linéaire et cela même si nous appliquons le complément de Schur ou d'autres méthodes. Ainsi, afin de résoudre ce problème, nous avons proposé l'Algorithme 3, qui est basée sur l'utilisation de la méthode de dichotomie. En effet, la méthode de dichotomie peut être appliquée dans notre cas car la non linéarité que nous avons dans le problème (5.27) est la multiplication d'un paramètre avec une matrice.

Maintenant, en appliquant l'Algorithme 3 en intégrant le problème d'optimisation (5.27), nous avons trouvé que l'ellipsoïde  $\rho \mathcal{E}(P^*, 0)$  est contractif pour tout  $\rho \geq 0$ . La Figure 5.5 montre certains ellipsoïdes contractifs en lignes continues, obtenus en utilisant l'Algorithme 3.

La Figure 5.5 montre que les ellipsoïdes obtenus par les conditions suffisantes présentées dans ce chapitre sont plus larges que celui déterminé par le Théorème 5.3. Nous remarquons que dans l'axe des  $x_1$ , les limites de l'ellipsoïde calculé par le Théorème 5.3 ne dépasse pas les valeurs 2 et  $-2$ , qui représentent les limites de la région où la deuxième entrée de commande est saturée, mais pas la première, inexistante comme nous l'avons expliqué auparavant. Cependant, lorsque nous utilisons le résultat présenté dans ce chapitre, l'ellipsoïde  $\rho \mathcal{E}(P^*, 0)$  est contractif pour tout  $\rho \in \mathbb{R}^+$ .

En effet, dans le Théorème 5.3, toutes les combinaisons possibles de saturation des entrées de commande sont implicitement considérées, même celles qui n'existent pas et cela affecte les résultats. Ainsi, d'après les résultats donnés dans la Figure 5.5, nous remarquons que les conditions données dans le Théorème 5.3 introduisent du conservatisme dans les résultats, un inconvénient qui est vaincu par l'approche développée dans ce chapitre.

Enfin, nous notons que l'application numérique des conditions suffisantes données dans ce chapitre souffrent d'une complexité exponentielle par rapport à la dimension des entrées de commande. Cependant, la complexité de calcul n'est pas affectée par la dimension du système, qui peut être de grand dimension, à condition que le nombre d'entrée de commande soit petit.

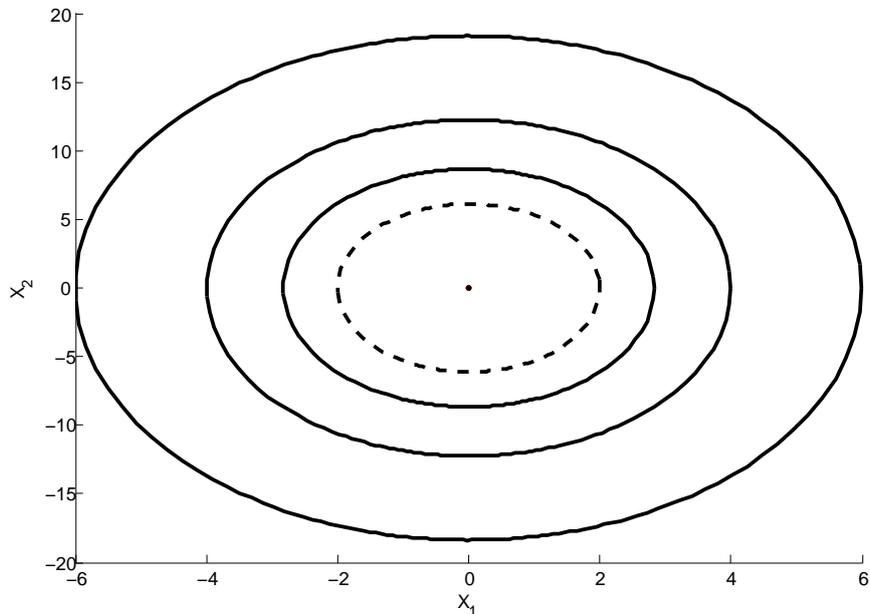


Fig. 5.5 – Ellipsoïdes contractifs obtenus avec le Théorème 5.3 (ligne discontinue) et le Théorème 5.2 (lignes continues)

## 5.5 Conclusion

Dans ce chapitre, le problème de stabilité et de convergence des systèmes à temps discret, qui sont contraints à des saturations sur les entrées de contrôle, a été examiné. Il a été montré que ce problème consiste en la recherche d'ensembles ellipsoïdaux invariants et contractifs de tels systèmes. Des conditions suffisantes pour l'invariance et la contraction d'un ellipsoïde pour des systèmes saturés ont été développées. Ces conditions permettent de déterminer implicitement une fonction de Lyapunov quadratique locale, qui peut être induite à partir d'ensembles contractifs.

Il a également été démontré que l'approche proposée est moins conservatrice que celles trouvées dans la littérature. Quelques considérations de calcul ont été fournies. Un algorithme pour la caractérisation de l'ellipsoïde invariant et contractif a été donné. Un exemple illustratif a été présenté, afin d'élucider la principale contribution de ce chapitre.

L'approche proposée dans ce chapitre peut être utile pour la caractérisation des domaines d'attraction sous forme ellipsoïdale pour les systèmes de traitement du cancer. Ces systèmes de

---

traitement du cancer sont des systèmes qui sont capables de reproduire les évolutions des cellules cancéreuses en interaction avec d'autres cellules et certains médicaments externes. L'idée consiste à approximer ces systèmes avec un ensemble de systèmes saturés, ensuite d'étendre le résultat développé dans ce chapitre, afin de caractériser leurs domaines d'attraction. Dans les travaux de cette thèse, nous n'avons pas pris cette direction de recherche et nous l'avons inscrite dans les perspectives des travaux de thèse.



# Domaines d'attraction des systèmes non linéaires incertains

---

Le problème de stabilisation des systèmes non linéaires incertains est introduit. Deux types d'incertitudes sont donnés. Une condition suffisante pour l'invariance d'un système non linéaire avec incertitudes paramétriques est donnée, en exploitant les avantages de convexité. Une méthode pour la caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques est donnée. Le cas des systèmes non linéaires avec incertitudes additives est également étudié.

## Sommaire

---

<b>6.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>109</b>
<b>6.2</b>	<b>Systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques</b>	<b>111</b>
6.2.1	Condition suffisante pour l'invariance d'un polytope pour un système non linéaire incertain	111
6.2.2	Procédure itérative pour le calcul du domaine d'attraction	114
<b>6.3</b>	<b>Systèmes non linéaires avec incertitudes additives</b>	<b>115</b>
<b>6.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>118</b>

---

## 6.1 Introduction

En général, lors de la conception des lois de commande pour des systèmes dynamiques, nous cherchons à assurer que les contrôleurs garantissent certaines performances souhaitées. L'approximation des systèmes par des modèles non linéaires incertains a permis de résoudre des problèmes où le souci de la robustesse est souvent rencontré. En effet, un système physique n'est jamais rigoureusement connu avec exactitude, mais il est possible de le modéliser en prenant en compte des incertitudes qui affectent sa dynamique, à condition que ces incertitudes soient bornées dans un ensemble. Donc, ne pas prendre en compte ces incertitudes lors de la synthèse des lois de commande ou lors de l'analyse de stabilité entraîne la dégradation des performances, voire la déstabilisation du système.

Le problème de stabilisation des systèmes non linéaires incertains est étudié dans ce chapitre. Afin de traiter cette problématique, plusieurs approches existent dans la littérature. Celle qui nous intéresse dans cette thèse est celle basée sur les méthodes de la théorie des ensembles qui consiste à synthétiser des lois de contrôle robustes en utilisant les ensembles

invariants contrôlables robustes. En effet, la caractérisation de l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal, c.-à-d. le domaine d'attraction, pour les systèmes non linéaires incertains est cruciale dans cette approche.

Dans ce chapitre, nous introduisons le problème de la stabilisation des systèmes non linéaires non autonomes et incertains et nous donnons des méthodes pour caractériser leurs domaines d'attraction.

Dans un premier temps, le système que nous considérons est un système non linéaire avec des paramètres qui sont inconnus mais qui sont supposés appartenir à un ensemble borné et connu. Ce choix est fait car pour certains systèmes dynamiques, les paramètres sont inconnus et certains d'entre eux varient dans le temps. Une autre raison, c'est le fait que nous ne pouvons pas reproduire la dynamique d'un système avec exactitude en utilisant les outils de la modélisation. Par conséquent, des erreurs de modélisation peuvent avoir lieu. Ainsi, une approche qui permet de prendre en compte ces incertitudes consiste à considérer que les paramètres du modèle sont incertains mais bornés dans un ensemble, c.-à-d.

$$x(k+1) = g(x(k), u(k), w(k)),$$

avec  $w \in \mathbf{W}$  le vecteur des paramètres du système et  $\mathbf{W} \subset \mathbb{R}^r$  un ensemble compact connu.

Pour ce système, le problème de stabilisation consiste à déterminer son domaine d'attraction, qui contient toutes les conditions initiales tel que pour chaque condition il existe une séquence de contrôles admissibles stabilisatrice quelques soient les valeurs du vecteur des paramètres  $w$ , qui ne prend des valeurs que dans  $\mathbf{W}$ .

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous considérons des systèmes non linéaires avec des incertitudes additives, qui sont inconnues mais supposées appartenir à un ensemble borné et connu. Ces incertitudes peuvent jouer le rôle des perturbations additives ou être utilisées pour modéliser des méconnaissances des systèmes non linéaires. Dans certains cas, ces méconnaissances peuvent être ajoutées comme des parties additives aux modèles originaux des systèmes. Ces systèmes sont les suivants :

$$x(k+1) = f(x(k), u(k)) + v(k),$$

avec  $v \in \mathbf{V}$  un vecteur inconnu et  $\mathbf{V} \subset \mathbb{R}^n$  un ensemble compact connu.

Pour ce dernier système, le problème de stabilisation consiste à déterminer son domaine d'attraction, qui contient toutes les conditions initiales tel que pour chaque condition, il existe une séquence de contrôles admissibles stabilisatrice quelques soient les valeurs de  $v$  qui ne prend des valeurs que dans l'ensemble  $\mathbf{V}$ .

Dans ce chapitre, pour répondre aux deux problématiques posées ci-dessus, nous allons utiliser les méthodes de la théorie des ensembles avec l'approche du pire des cas introduites dans le Chapitre 3.

## 6.2 Systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques

Nous considérons le système non linéaire incertain donné sous cette forme :

$$x(k+1) = g(x(k), u(k), w(k)), \quad w(k) = (w_1(k) \cdots w_r(k))^T \in \mathbf{W}, \quad (6.1)$$

avec  $x(k) \in \mathbf{X} \subseteq \mathbb{R}^n$  l'état du système,  $x(k+1)$  le successeur de  $x(k)$ ,  $u \in \mathbf{U} \subseteq \mathbb{R}^m$  l'entrée de contrôle,  $w \in \mathbf{W} \subseteq \mathbb{R}^r$  le vecteur des paramètres et  $g(\cdot, \cdot, \cdot)$  une fonction qui dépend du vecteur des paramètres  $w$ . Les ensembles  $\mathbf{X}$  et  $\mathbf{U}$  ont été définis auparavant et  $\mathbf{W}$  est un ensemble borné qui contient les valeurs de  $w$ .

L'approche pour la caractérisation du domaine d'attraction du système non linéaire incertain (6.1) est l'extension de l'approche donnée dans le Chapitre 3 pour les systèmes non linéaires déterministes. Cette approche est basée sur la représentation du système non linéaire incertain (6.1) par un système extension CDI que nous définissons dans la suite. Elle est également basée sur l'application des méthodes classiques de la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes linéaires incertains, pour caractériser le domaine d'attraction du système extension CDI, qui peuvent être adaptées pour ce genre de systèmes.

Pour un vecteur connu des paramètres  $w$ , le système  $x(k+1) = g(x(k), u(k), w)$  peut être représenté par le système extension CDI (3.24) avec la fonction  $\mathcal{F}(\cdot, \cdot) = \mathcal{G}(\cdot, \cdot, \cdot)$ , c.-à-d.

$$g(x(k), u(k), w) \in \mathcal{G}(x(k), u(k), w),$$

$\forall x(k) \in \mathbf{X}$  et  $\forall u(k) \in \mathbf{U}$ .

Nous rappelons que la fonction  $\mathcal{F}(\cdot, \cdot)$  est une fonction qui relie chaque élément  $(x^T u^T)^T \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$  à un ensemble dans  $\mathbb{R}^n$  et qui définit le système extension CDI (3.24).

Cependant, quand le vecteur des paramètres  $w$  est considéré inconnu avec la condition qu'il appartienne à l'ensemble  $\mathbf{W}$ , la fonction  $g(x(k), u(k), w(k))$  pourrait être représentée par l'union des fonctions  $\mathcal{G}(x(k), u(k), w(k))$  pour tout  $w \in \mathbf{W}$ . Par conséquent, le système non linéaire incertain (6.1) peut être représenté par le système extension CDI suivant :

$$x(k+1) \in \bigcup_{w(k) \in \mathbf{W}} \mathcal{G}(x(k), u(k), w(k)). \quad (6.2)$$

Après la représentation du système non linéaire par un système extension CDI, dans la suite nous donnons la méthode pour déterminer le domaine d'attraction du système extension CDI (6.2), qui est une approximation du domaine d'attraction du système non linéaire (6.1).

### 6.2.1 Condition suffisante pour l'invariance d'un polytope pour un système non linéaire incertain

Dans un premier temps, nous rappelons la définition d'un ensemble invariant contrôlable robuste pour le système (6.1), adapté ici pour le système extension CDI (6.2).

**Définition 6.1** (BLANCHINI et MIANI, 2008)

L'ensemble compact et convexe  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  est un ensemble invariant contrôlable robuste pour le système  $x(k+1) = g(x(k), u(k), w(k))$ , avec  $w \in \mathbf{W}$ , si pour tout  $x \in \Omega$  il existe  $u \in \mathbf{U}$ , tel que  $g(x, u, w) \in \Omega$  pour tout  $w \in \mathbf{W}$ ; Il est un ensemble invariant contrôlable robuste pour le système extension CDI (6.2), si pour tout  $x \in \Omega$  il existe  $u \in \mathbf{U}$ , tel que  $\mathcal{G}(x, u, w) \subseteq \Omega$  pour tout  $w \in \mathbf{W}$ .

Cette définition peut être interprétée de cette façon : pour chaque condition initiale appartenant à l'ensemble invariant contrôlable robuste  $\Omega$ , il existe une entrée de contrôle admissible  $u \in \mathbf{U}$ , telle que l'évolution du système reste à l'intérieur de  $\Omega$ , quelles que soient les incertitudes paramétriques qui affectent la dynamique du système.

En utilisant cette définition, nous définissons pour le système extension CDI (6.2) l'opérateur contrôlable robuste en un pas, qui peut être appliqué afin de vérifier l'invariance contrôlable robuste d'un ensemble  $\Omega \subseteq X$ . Il est donné ci-après.

**Définition 6.2**

Soit l'ensemble compact et convexe  $\Omega$ . En considérant que l'Hypothèse 3.3 soit satisfaite pour la fonction  $\mathcal{G}(\cdot, \cdot, \cdot)$  déterminant le système dynamique incertain (6.2), l'opérateur contrôlable robuste en un pas pour le système (6.2) est défini par  $\mathbf{Q}_{\mathbf{W}}$  tel que :

$$\mathbf{Q}_{\mathbf{W}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \bigcup_{w \in \mathbf{W}} \mathcal{G}(x, u, w) \subseteq \Omega \right\}. \quad (6.3)$$

Afin d'exploiter les avantages de la convexité, nous introduisons la propriété suivante, qui est primordiale dans la suite (BERTSEKAS, 2009).

**Propriété 6.1** ((BERTSEKAS, 2009))

Soit  $\Omega$  un ensemble compact et convexe appartenant à  $\mathbb{R}^n$  et qui contient au moins un point extrême. La fonction convexe  $g : \Omega \mapsto \mathbb{R}^n$ , qui atteint son maximum dans l'ensemble  $\Omega$ , atteint son maximum à certain point extrême de  $\Omega$ .

Afin de calculer l'ensemble généré par l'opérateur contrôlable robuste en un pas (6.3) à partir d'un ensemble  $\Omega$ , le vecteur des paramètres  $w$  doit être balayé dans tout l'ensemble  $\mathbf{W}$ , cela pourrait engendrer des problèmes au niveau calcul. Ainsi, pour résoudre ce problème la condition d'invariance donnée dans (6.3) peut être restreinte aux sommets de l'ensemble  $\mathbf{W}$  pour rendre le problème de calcul traitable. Cette proposition est utile dans ce contexte.

**Proposition 6.1**

Soient l'ensemble compact et convexe  $\Omega$ , le polytope  $\mathbf{W}$  et l'ensemble  $\Sigma$  qui contient les sommets de  $\mathbf{W}$ . Nous considérons que l'Hypothèse 3.3 soit satisfaite pour la fonction  $\mathcal{G}(\cdot, \cdot, \cdot)$  déterminant le système dynamique incertain (6.2) et nous considérons également que la fonction support  $G(x, u, w, \eta)$  de l'ensemble  $\mathcal{G}(x, u, w)$  est convexe par rapport à  $w$ , alors l'opérateur donné par (6.3) est équivalent à  $Q_{\Sigma}$ , tel que :

$$\mathbf{Q}_{\Sigma}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \mathcal{G}(x, u, w) \subseteq \Omega, \quad \forall w \in \Sigma \right\}. \quad (6.4)$$

**Preuve :** En appliquant la Propriété 3.1, l'inclusion  $\bigcup_{w \in \mathbf{W}} \mathcal{G}(x, u, w) \subseteq \Omega$  dans (6.3) est équivalente à

$$\phi \bigcup_{w \in \mathbf{W}} \mathcal{G}(x, u, w)(\eta) \leq \phi_{\Omega}(\eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n.$$

Maintenant, en utilisant les propriétés de la fonction support d'un ensemble (ROCKAFELLAR, 1970), la dernière condition est équivalente à

$$\begin{aligned} \phi \bigcup_{w \in \mathbf{W}} \mathcal{G}(x, u, w)(\eta) &= \max_{w \in \mathbf{W}} \phi_{\mathcal{G}(x, u, w)}(\eta) \\ &= \max_{w \in \mathbf{W}} G(x, u, w, \eta) \leq \phi_{\Omega}(\eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n, \end{aligned} \quad (6.5)$$

avec  $G(x, u, w, \eta)$  qui est la fonction support de l'ensemble  $\mathcal{G}(x, u, w)$  définie dans l'Hypothèse 3.3 et qui dépend de la variable  $\eta \in \mathbb{R}^n$ .

D'une manière similaire, en appliquant la Propriété 3.1 et en utilisant la définition de la fonction support d'un ensemble, l'inclusion  $\mathcal{G}(x, u, w) \subseteq \Omega$ ,  $\forall w \in \Sigma$  dans (6.4) est équivalente à

$$G(x, u, w, \eta) \leq \phi_{\Omega}(\eta), \quad \forall w \in \Sigma, \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n,$$

avec  $\Sigma$  qui est l'ensemble des sommets de  $\mathbf{W}$ . Une telle condition est équivalente aussi à

$$\max_{w \in \Sigma} G(x, u, w, \eta) \leq \phi_{\Omega}(\eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n. \quad (6.6)$$

Maintenant, nous allons prouver que l'inégalité (6.6) est équivalente à l'inégalité (6.5). La nécessité est due à  $\Sigma \subseteq \mathbf{W}$ , puisque  $\mathbf{W}$  est un polytope.

Afin de prouver la suffisance de l'équivalence, nous avons à prouver que

$$\max_{w \in \mathbf{W}} G(x, u, w, \eta) \leq \max_{w \in \Sigma} G(x, u, w, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n, \quad (6.7)$$

car (6.7) veut dire que  $\max_{w \in \Sigma} G(x, u, w, \eta) \leq \phi_{\Omega}(\eta)$  implique que  $\max_{w \in \mathbf{W}} G(x, u, w, \eta) \leq \phi_{\Omega}(\eta)$ , pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ . Pour cela, nous procédons par contradiction, en supposant qu'il existe  $\eta \in \mathbb{R}^n$  tel que

$$\max_{w \in \mathbf{W}} G(x, u, w, \eta) > \max_{w \in \Sigma} G(x, u, w, \eta).$$

Par hypothèse, nous avons que pour un vecteur donné  $(x^T u^T \eta^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U} \times \mathbb{R}^n$ , la fonction

$$G(x, u, \cdot, \eta) : \mathbf{W} \mapsto \mathbb{R}^n$$

est convexe par rapport à  $w \in \mathbf{W}$  et que l'ensemble  $\mathbf{W}$  est un ensemble compact.

Ainsi, la fonction support  $G(x, u, w, \eta)$  atteint son maximum par rapport à  $w$  dans l'ensemble  $\mathbf{W}$ . Par conséquent, en appliquant la Propriété 6.1, la fonction  $G(x, u, w, \eta)$  atteint son maximum à certain point extrême de  $\mathbf{W}$ . D'où, cela est une contradiction et l'hypothèse est fautive. Ainsi, la condition (6.7) est vraie et la suffisance est prouvée.

En conséquence, la condition (6.6) est équivalente à (6.5) et l'opérateur contrôlable robuste en un pas donné dans la Définition 6.2 est équivalent à celui donné dans la Proposition 6.1. ■

Finalement, à partir de la Proposition 6.1, nous constatons qu'une condition suffisante pour l'invariance d'un système non linéaire avec incertitudes paramétriques (6.1) pourrait être dérivée, elle est donnée dans la définition suivante :

**Définition 6.3**

*Un ensemble compact et convexe  $\Omega$  est un ensemble invariant contrôlable robuste pour le système (6.1) si pour tout  $x \in \Omega$ , il existe  $u = u(x) \in \mathbf{U}$  tel que :*

$$\mathcal{G}(x, u, w) \subseteq \Omega, \quad \forall w \in \Sigma,$$

avec  $\Sigma$  l'ensemble des sommets de l'ensemble d'incertitudes  $\mathbf{W}$ .

Dans la suite, nous allons utiliser l'opérateur développé dans cette section pour la caractérisation des domaines d'attraction pour le système extension CDI (6.1).

### 6.2.2 Procédure itérative pour le calcul du domaine d'attraction

En théorie des ensembles, la méthode la plus utilisée qui conduit à la détermination de l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal, c.-à-d. le domaine d'attraction, est celle basée sur des procédures itératives. En général, cette méthode génère une séquence d'ensembles qui converge vers l'ensemble contrôlable robuste maximal.

L'opérateur contrôlable robuste en un pas permet d'associer à chaque ensemble  $\Omega$ , l'ensemble des états pour lesquels il existe un ensemble d'entrées de commande admissible  $u \in \mathbf{U}$ , tels que ces états peuvent être conduits à  $\Omega$  par  $\bigcup_{w \in \Sigma} \mathcal{G}(x, u, w)$ . Par conséquent, cet opérateur peut être utilisé pour calculer une séquence d'ensembles imbriqués pour les systèmes linéaires et aussi pour les systèmes non linéaires. L'Algorithme 4 est à appliquer afin de générer des séquences d'ensembles qui convergent vers les domaines d'attraction des systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques (BLANCHINI et MIANI, 2008).

---

**Algorithme 4** : Séquence d'ensembles pour le système (6.2)

---

**Entrée** : Ensemble initial, compact et convexe  $\Omega_0 \subseteq \mathbf{X}$  pour le système (6.2).

- 1: **pour**  $k \in \mathbb{N}_N$
- 2:     Calculer  $\Omega_{k+1} = \mathbf{Q}_\Sigma(\Omega_k, \mathbf{U}, \mathbf{X}) \cap \mathbf{X}$
- 3:     **si**  $\Omega_{k+1} = \Omega_k$  **alors**  $\Omega_{max} = \Omega_k$  **retourner**
- 4:     **fin si**
- 5: **fin pour**

**Sortie** : Ensemble invariant contrôlable robuste maximal  $\Omega_\infty = \Omega_{max}$ .

---

Notons que l'Algorithme 4 peut être appliqué en commençant par l'ensemble des contraintes sur l'état du système  $\Omega_0 = \mathbf{X}$  ou bien par un ensemble initial invariant contrôlable robuste  $\Omega_0$ . Dans la littérature, il existe plusieurs techniques pour déterminer l'ensemble  $\Omega_0$ .

Étant donné que notre objectif est de déterminer la séquence d'ensembles sous forme polyédrale, nous introduisons la proposition suivante :

**Proposition 6.2**

Soit la fonction  $\mathcal{G}(\cdot, \cdot, \cdot)$  déterminant le système extension CDI (6.2) telle que sa fonction support  $G(x, u, w, \eta)$  est convexe par rapport à  $w$ . En considérant l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ , l'ensemble des entrées de commande admissibles  $\mathbf{U}$  et le polytope  $\Omega(H, h) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n : Hx \leq h \right\}$ , avec  $H \in \mathbb{R}^{n_h \times n}$  et  $h \in \mathbb{R}^{n_h}$ , l'opérateur contrôlable robuste en un pas pour le système (6.2) est défini par  $\mathbf{Q}_\Sigma$  tel que :

$$\mathbf{Q}_\Sigma(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : G(x, u, w, H_i^T) \leq h_i, \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}, \forall w \in \Sigma \right\}. \quad (6.8)$$

Pour chaque polytope  $\Omega$ , l'ensemble  $\mathbf{Q}_\Sigma(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est convexe et fermé. En plus si  $G(\cdot, \cdot, w, \eta)$  est une fonction affine par morceaux, alors l'ensemble  $\mathbf{Q}_\Sigma(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est un polyèdre pour tout polytope  $\Omega$  (BLANCHINI et MIANI, 2008; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011; FIACCHINI, 2010).

En résumant, la méthodologie à suivre afin de caractériser le domaine d'attraction des systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques, donnés par (6.1), est la suivante :

1. La recherche d'un système extension CDI (6.2) qui peut représenter le système non linéaire incertain (6.1) tel que  $g(x, u, w) \in \mathcal{G}(x, u, w)$  pour tout  $x \in \mathbf{X}$ ,  $u \in \mathbf{U}$  et  $w \in \mathbf{W}$  ;
2. Le calcul de l'opérateur contrôlable robuste en pas pour le système extension CDI (6.2) ;
3. L'implémentation de l'Algorithme 4.

### 6.3 Systèmes non linéaires avec incertitudes additives

Dans cette section, notre objectif est de développer une méthode pour la caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires avec incertitudes additives, en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles.

Nous considérons le système non linéaire incertain donné sous cette forme

$$x(k+1) = f(x(k), u(k)) + v(k), \quad (6.9)$$

avec  $v$  une incertitude additive inconnue appartenant à un ensemble borné et connue  $\mathbf{V} \subseteq \mathbb{R}^n$ . L'ensemble borné  $\mathbf{V}$  peut être une boîte, un polyèdre, un ellipsoïde ou leur intersection. Le choix de l'ensemble  $\mathbf{V}$  peut être fait en fonction de la nature du système et la manière avec laquelle l'incertitude affecte la dynamique du système.

La méthode pour caractériser le domaine d'attraction du système incertain (6.9) est basée sur la représentation de ce dernier par un système extension CDI incertain. Elle est également basée sur l'application des méthodes classiques de caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes linéaire avec incertitude additive, pour le système extension CDI incertain qui est une approximation du domaine d'attraction pour le système (6.9).

Dans un premier temps, nous considérons le système extension CDI incertain donné sous cette forme, pour lequel l'Hypothèse 3.3 est vérifiée :

$$x(k+1) \in \mathcal{H}(x(k), u(k), v(k)) = \mathcal{F}(x(k), u(k)) + \mathbf{V}, \quad (6.10)$$

avec  $\mathcal{H}(x(k), u(k), v(k))$  une fonction qui relie chaque état  $(x^T \ u^T \ v^T)^T \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^n$  à un ensemble convexe dans  $\mathbb{R}^n$ ,  $\mathcal{F}(x(k), u(k))$  une fonction qui relie chaque état  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$  à un ensemble convexe dans  $\mathbb{R}^n$ , voir le Chapitre 3 et  $\mathbf{V}$  un ensemble d'incertitudes additives qui est borné et qui satisfait l'hypothèse suivante :

**Hypothèse 6.1**

*L'ensemble  $\mathbf{V} \subset \mathbb{R}^n$  est un ensemble compact, convexe et  $0 \in \mathbf{V}$ .*

Le système extension CDI incertain défini par la fonction  $\mathcal{H}$  est égal à un système extension CDI défini par la fonction  $\mathcal{F}$  comme dans le Chapitre 4, avec une incertitudes additives sous forme d'ensemble  $\mathbf{V}$

L'importance de l'utilisation des systèmes extension CDI incertains (6.10) réside dans le fait qu'ils peuvent être utilisés pour représenter des systèmes non linéaires incertains qui sont donnés sous la forme  $x(k+1) = f(x(k), u(k)) + v(k)$ , c.-à-d.

$$f(x(k), u(k)) + v(k) \in \mathcal{H}(x(k), u(k), v(k)) = \mathcal{F}(x(k), u(k)) + \mathbf{V},$$

pour tout  $x(k) \in \mathbf{X}$ , tout  $u(k) \in \mathbf{U}$  et tout  $v(k) \in \mathbf{V}$ .

En effet, un ensemble invariant contrôlable robuste pour le système CDI incertain (6.10) est invariant contrôlable robuste aussi pour le système non linéaire incertain (6.9). Par conséquent, la représentation peut être utile afin de déterminer le domaine d'attraction du système non linéaire (6.9). Le conservatisme dans les résultats est dû aux erreurs de représentation. Ainsi, une bonne représentation est nécessaire afin de bien estimer le domaine d'attraction du système (6.9).

Pour la suite, nous considérons que la fonction  $\mathcal{F}$  satisfait l'Hypothèse 3.3, c.-à-d. la fonction support  $F(x, u, \eta)$  de l'ensemble  $\mathcal{F}(x, u)$  évaluée à  $\eta \in \mathbb{R}^n$  est convexe par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ . Ainsi, comme l'image de la fonction  $\mathcal{H}$  déterminant le système (6.10) est la somme de deux ensembles convexes, donc elle est également convexe par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ . Par conséquent, l'image de la fonction  $\mathcal{H}$  pour un état  $(x^T \ u^T \ v^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$  est définie comme suit :

$$\mathcal{H}(x, u, v) = \left\{ z \in \mathbb{R}^n : \quad \eta^T z \leq F(x, u, \eta) + \phi_{\mathbf{V}}(\eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n \right\}. \quad (6.11)$$

Afin de déterminer le domaine d'attraction du système incertain (6.9), dans un premier temps nous donnons la définition d'un ensemble invariant contrôlable robuste pour le système incertain (6.9).

**Définition 6.4** ((BLANCHINI et MIANI, 2008))

*L'ensemble convexe et compact  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  est un ensemble invariant contrôlable robuste pour le système non linéaire  $x(k+1) = f(x(k), u(k)) + v(k)$ , si pour tout  $x \in \Omega$  il existe  $u \in \mathbf{U}$  tel que  $f(x, u) + v \in \Omega$  pour tout  $v \in \mathbf{V}$  ; Il est invariant contrôlable robuste pour le système (6.10), si pour tout  $x \in \Omega$  il existe  $u \in \mathbf{U}$  tel que  $\mathcal{H}(x, u, v) = \mathcal{F}(x, u) + \mathbf{V} \subseteq \Omega$ .*

Quelles que soient les incertitudes additives  $v \in \mathbf{V}$  affectant les trajectoires du système

(6.9) qui commencent dans un ensemble invariant contrôlable robuste  $\Omega$ , ils existent des entrées de contrôle admissibles telles que ces trajectoires restent dans l'ensemble  $\Omega$ .

En se basant sur la définition d'ensemble invariant contrôlable robuste, nous définissons un opérateur contrôlable robuste en un pas qui peut être utilisé afin de vérifier l'invariance contrôlable robuste d'un ensemble  $\Omega \subseteq \mathbf{X}$ .

### Définition 6.5

Soit l'ensemble convexe et compact  $\Omega$ . Nous considérons que l'Hypothèse 3.3 est satisfaite pour la fonction  $\mathcal{H}$  déterminant le système dynamique (6.10). L'opérateur contrôlable robuste en un pas est défini par  $\mathbf{Q}_{\mathbf{V}}$  tel que :

$$\mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \mathcal{H}(x, u, v) = \mathcal{F}(x, u) + \mathbf{V} \subseteq \Omega \right\}. \quad (6.12)$$

Par conséquent, cet opérateur permet d'associer à chaque ensemble  $\Omega$  l'ensemble des états qui peuvent être ramenés dans  $\Omega$  par  $\mathcal{H}$  en appliquant des entrées de contrôle admissibles  $u \in \mathbf{U}$ .

En utilisant cette définition, nous constatons qu'un ensemble convexe et compact  $\Omega \in \mathbf{X}$  est invariant contrôlable robuste pour le système (6.9) si et seulement s'il existe  $u \in \mathbf{U}$  tel que

$$\Omega \subseteq \mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}).$$

Ainsi, cet opérateur peut être utilisé afin de vérifier cette propriété et calculer une séquence d'ensembles qui converge vers l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal pour le système extension CDI incertain (6.10), ainsi que pour le système non linéaire incertain (6.9).

L'Algorithme 5 est donné pour générer cette séquence d'ensembles convexes qui converge vers le domaine d'attraction du système (6.9), les détails sont donnés dans (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; RIAH, FIACCHINI et ALAMIR, 2016).

---

#### Algorithme 5 : Séquence d'ensembles pour le système (6.10)

---

**Entrée :** Ensemble initial, compact et convexe  $\Omega_0 \subseteq \mathbf{X}$ .

- 1: **pour**  $k \in \mathbb{N}_N$
- 2:     Calculer  $\Omega_{k+1} = \mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega_k, \mathbf{U}, \mathbf{X}) \cap \mathbf{X}$
- 3:     **si**  $\Omega_{k+1} = \Omega_k$  **alors**  $\Omega_{max} = \Omega_k$  **retourner**
- 4:     **fin si**
- 5: **fin pour**

**Sortie :** Ensemble invariant contrôlable robuste maximal  $\Omega_{\infty} = \Omega_{max}$ .

---

Notons que l'Algorithme 5 peut être appliqué en commençant par l'ensemble des contraintes sur l'état du système  $\Omega_0 = \mathbf{X}$  ou par un ensemble initial invariant contrôlable robuste  $\Omega_0$ . Dans la littérature, il existent plusieurs techniques pour déterminer l'ensemble  $\Omega_0$ .

Étant donné que notre objectif est de déterminer la séquence d'ensembles sous forme polyédrale, nous introduisons le résultat suivant :

**Proposition 6.3**

Soit la fonction  $\mathcal{H}$  déterminant le système extension CDI incertain (6.10). Nous considérons l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ , l'ensemble des entrées de contrôle admissible  $\mathbf{U}$  et le polytope  $\Omega(H, h) = \{x \in \mathbb{R}^n : Hx \leq h\}$ , avec  $H \in \mathbb{R}^{n_h \times n}$  et  $h \in \mathbb{R}^{n_h}$ . L'opérateur contrôlable robuste en un pas est défini par  $\mathbf{Q}_{\mathbf{V}}$  tel que :

$$\mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : F(x, u, H_i^T) \leq h_i - \phi_{\mathbf{V}}(H_i^T), \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h} \right\}. \quad (6.13)$$

**Preuve :** Nous avons de la Définition 6.4 que  $x \in \mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  si et seulement s'il existe  $u \in \mathbf{U}$  tel que  $\mathcal{H}(x, u, v) \subseteq \Omega$ , qui est la condition donnée pour déterminer l'ensemble généré par l'opérateur contrôlable robuste en un pas.

Ainsi, en appliquant la propriété 3.1 et (6.11), cette dernière condition est équivalente à  $x \in \mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  si et seulement s'il existe  $u \in \mathbf{U}$  tel que  $\phi_{\mathcal{F}(x, u)}(\eta) + \phi_{\mathbf{V}}(\eta) \leq \phi_{\Omega}(\eta)$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ .

Pour le cas polyédral, cette condition est équivalente aussi à  $x \in \mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  si et seulement s'il existe  $u \in \mathbf{U}$  tel que  $F(x, u, H_i^T) \leq h_i - \phi_{\mathbf{V}}(H_i^T)$ ,  $\forall i \in \mathbb{N}_{n_h}$ , (FIACCHINI, 2010). Finalement, l'opérateur contrôlable robuste en un pas peut être défini comme en (6.13). ■

Pour chaque polytope  $\Omega$ , l'ensemble  $\mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est convexe et fermé. En outre, si  $F(\cdot, \cdot, \eta)$  est une fonction affine par morceaux,  $\mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  est un polyèdre pour tout polytope  $\Omega$ , (BLANCHINI et MIANI, 2008 ; TARBOURIECH, GOMES DA SILVA JR. Et QUEINNEC, 2011 ; FIACCHINI, 2010).

Afin de conclure cette section, nous résumons la méthodologie à suivre pour caractériser le domaine d'attraction des systèmes non linéaires avec incertitudes additives (6.9), qui est la suivante :

1. La recherche d'un système extension CDI incertain (6.10) qui peut représenter le système non linéaire incertain (6.9) tel que  $f(x, u) + v \in \mathcal{H}(x, u, v)$  pour tout  $x \in \mathbf{X}$ ,  $u \in \mathbf{U}$  et  $v \in \mathbf{V}$  ;
2. Le calcul de l'opérateur contrôlable robuste en un pas pour le système extension CDI incertain (6.10) ;
3. L'implémentation de l'Algorithme 5.

## 6.4 Conclusion

Dans ce chapitre, le problème de la stabilisation des systèmes non linéaires en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles exposées dans le Chapitre 4 a été étendu pour le cas des systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques et additives. Une condition suffisante a été dérivée pour l'invariance contrôlable robuste d'un polytope pour les systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques. Une méthode basée sur cette condition a été développée pour la caractérisation des domaines d'attraction pour des systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques.

---

La deuxième partie a été consacrée à l'étude des systèmes non linéaires avec incertitudes additives, où une méthode pour la caractérisation de leurs domaines d'attraction a été donnée.

Les méthodes de caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires avec incertitudes, que nous avons développé dans ce chapitre, sont des méthodes traitables numériquement. Une application possible de ces méthodes est la caractérisation des domaines d'attraction des systèmes de traitement du cancer. A partir de ces domaines, plusieurs informations importantes pour une thérapie efficace peuvent être extraites. La troisième partie de cette thèse est dédiée à cette problématique.



## Troisième partie

# Méthodes de la théorie des ensembles pour les modèles du cancer



# Domaines d'attraction des modèles de chimiothérapie du cancer

---

Ce chapitre propose des méthodes pour la caractérisation du domaine d'attraction pour les modèles de la chimiothérapie du cancer. Ce domaine d'attraction est l'ensemble de tous les états initiaux des patients tel que pour chaque état il existe un protocole d'administration de médicaments cytotoxiques efficace. Le modèle mathématique simule la dynamique des cellules tumorales et normales en présence de médicaments cytotoxiques. Un protocole d'administration de médicaments cytotoxiques est efficace si la contraction de la tumeur est garantie tout en assurant que la population des cellules normales soit supérieure à un seuil prescrit. La population des cellules normales est considérée comme l'indicateur de santé des patients.

Plusieurs contraintes sont considérées : la présence d'un niveau élevé d'incertitude qui affecte les paramètres du modèle ; la présence de dynamiques non modélisées qui est acceptées par le besoin d'avoir un modèle plus orienté contrôle ; et la présence d'une quantité de médicaments admissible pour le traitement à administrer d'une manière efficace durant la période de traitement. Le problème est posé en termes de calcul de domaine d'attraction et est résolu en appliquant les méthodes de la théorie des ensembles rappelées dans le Chapitre 3 et développées dans le Chapitre 6.

## Sommaire

---

<b>7.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>124</b>
<b>7.2</b>	<b>Modèle mathématique de la chimiothérapie du cancer</b>	<b>125</b>
7.2.1	Les hypothèses de modélisation	126
7.2.2	Modèle dynamique de la chimiothérapie du cancer	126
<b>7.3</b>	<b>Problématique du contrôle</b>	<b>132</b>
<b>7.4</b>	<b>Chimiothérapie efficace et domaines d'attraction</b>	<b>135</b>
7.4.1	Modèle déterministe du cancer	135
7.4.2	Modèle incertain du cancer	152
<b>7.5</b>	<b>Domaines d'attraction et quantités de médicaments</b>	<b>163</b>
7.5.1	Modèle mathématique augmenté de chimiothérapie du cancer	164
7.5.2	Domaines d'attraction	166
<b>7.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>171</b>

---

## 7.1 Introduction

Plusieurs modèles mathématiques pour le cancer sont apparus ces 50 dernières années, et plusieurs chercheurs ont travaillé sur la problématique du traitement du cancer (SWAN, 1990; MARTIN, 1992; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006; MATVEEV et SAVKIN, 2002). Des modèles ont été utilisés pour le contrôle de la croissance tumorale, en appliquant le contrôle optimal (PILLIS et al. 2007; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a), ou le contrôle en boucle fermée (CHAREYRON et ALAMIR, 2009; ALAMIR, 2014; ALAMIR, 2015). Beaucoup de modèles sont basés sur l'évolution des différentes populations de cellules (AFENYA, 1996; AFENYA et BENTIL, 1998; HAHNFELDT et al. 1999; MATVEEV et SAVKIN, 2002; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006), et ils incorporent l'effet de différents médicaments, par exemple les médicaments cytotoxiques, immunologiques ou leur combinaison.

La chimiothérapie est un traitement comportant l'administration de médicaments, cytotoxiques ou cytostatiques, qui agissent sur les cellules cancéreuses, soit en les détruisant, soit en les empêchant de se multiplier. Plusieurs objectifs pour le contrôle de la croissance tumorale en appliquant la chimiothérapie sont posés dans la littérature. Dans certains cas, le but principal est de minimiser la quantité de médicaments en respectant la contrainte sur la taille des cellules cancéreuses, qui doit être inférieure à un seuil prescrit, à la fin du traitement. Dans d'autres cas, l'objectif est de minimiser la taille des cellules cancéreuses sous certaines contraintes afin d'éviter l'intoxication des patients (MATVEEV et SAVKIN, 2002; CHAREYRON et ALAMIR, 2009; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a; ALAMIR, 2015; DE PILLIS et RADUNSKAYA, 2001). Minimiser la quantité de médicaments et la population des cellules cancéreuses à la fin de la période de traitement, simultanément, est également considéré (ALAMIR, 2014; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a). Dans beaucoup de travaux, comme condition de santé des patients, maintenir la population des cellules normales supérieure à un niveau prescrit est souvent utilisé (MATVEEV et SAVKIN, 2002; MURRAY, 1994).

Dans ce chapitre, le modèle mathématique basé sur les travaux qui ont été faits dans (AFENYA, 1996; AFENYA et BENTIL, 1998; MATVEEV et SAVKIN, 2002; SWAN, 1990) est adopté pour reproduire et simuler le comportement des cellules normales et cancéreuses en présence de médicaments cytotoxiques. Il est donné sous forme d'Équations Différentielles Ordinaires (ODEs). Ce modèle était originalement utilisé pour représenter la leucémie aiguë myéloblastique (AML en anglais qui abrège Acute Myeloblastic Leukemia) (AFENYA, 1996; AFENYA et BENTIL, 1998), et dans (MATVEEV et SAVKIN, 2002; MURRAY, 1994) il a été utilisé pour simuler les comportements de différents types de cancer. Les cellules normales représentent une partie du système immunitaire et peuvent être interprétées comme l'agrégation de plusieurs types de cellules, les cellules NK, les cellules CD8+ T et les lymphocytes comme c'est le cas dans (CHAREYRON et ALAMIR, 2009; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006). Dans ce modèle les processus Gompertzien sont utilisés pour modéliser les croissances des populations des cellules normales et cancéreuses, et certaines hypothèses sont introduites afin de maintenir une simplicité suffisante pour l'analyse.

Dans ce chapitre, des techniques et méthodes de la théorie des ensembles, pour l'analyse et le contrôle des systèmes dynamiques, sont employées pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les modèles de la chimiothérapie du cancer. L'importance des ensembles in-

variants robustes pour le contrôle et l'analyse des systèmes dynamiques est due aux propriétés de la stabilité et la robustesse de ces régions d'espace d'état. Beaucoup de résultats concernant ces méthodes sont apparus dans la littérature (BERTSEKAS, 1972; GILBERT et TAN, 1991; KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998; BLANCHINI et MIANI, 2008).

L'objectif de ce chapitre est de développer des outils numériques pour l'analyse de la chimiothérapie du cancer, en se basant sur les propriétés des ensembles invariants et les systèmes d'inclusions aux différences convexes. Ces méthodes fournissent les domaines d'attraction pour les modèles de la chimiothérapie du cancer. Ces domaines contiennent tous les états tumorales et normales (populations des cellules normales et tumorales) pour lesquels ils existent des protocoles d'administration de médicaments cytotoxiques efficaces. Ces protocoles doivent conduire ces états à la région saine dans l'espace d'état du système. La région saine est définie comme la région dans l'espace où la population des cellules tumorales est très petit et la population des cellules normales est supérieure à un seuil. La population des cellules normales est posée comme une mesure de santé des patients.

Puisque les modèles mathématiques de la chimiothérapie du cancer peuvent impliquer un nombre importants de paramètres qui sont inconnus et qui peuvent avoir des dynamiques variantes (ALAMIR, 2014), des incertitudes paramétriques, additives et multiplicatives sont considérées dans ce chapitre. Cette considération est cruciale dans notre étude. Cependant, elle pourrait rendre le problème d'analyse beaucoup plus complexe.

Des études comparatives entre plusieurs stratégies de traitement sont fournies. La caractérisation de tous les domaines d'attraction pour chaque protocole d'administration de médicaments est donné, et la stratégie appropriée pour chaque patient peut être déduite en analysant les différents domaines d'attraction.

Ce chapitre est organisé comme suit :

Dans la Section 7.2 le modèle mathématique de la chimiothérapie du cancer est donné. Dans la Section 7.3 le problème adressé dans ce chapitre est donné. Les outils numériques pour déterminer les domaines d'attraction sont développés dans la Section 7.4. Dans la Section 7.5 un autre modèle mathématique est donné, il simule les mêmes dynamiques que celles données dans la Section 7.2 avec la dynamique de la quantité de médicaments administrée. Un autre outil numérique est développé dans cette section pour déterminer le domaine d'attraction qui correspond à une quantité de médicaments admissible. Cette dernière quantité peut être considérée comme une condition pour éviter l'intoxication des patients. La Section 7.6 finit le chapitre par des conclusions.

## 7.2 Modèle mathématique de la chimiothérapie du cancer

Le modèle mathématique que nous considérons dans cette section est celui utilisé dans les travaux (AFENYA, 1996; AFENYA et BENTIL, 1998; MATVEEV et SAVKIN, 2002), qui simule les interactions qui existent entre les cellules tumorales, les cellules normales et les effets des médicaments cytotoxiques sur les deux types de cellules. Ce modèle à deux dimensions a été utilisé par de nombreux chercheurs dans le passé, afin de reproduire et de simuler la dynamique

des cellules cancéreuses. Les deux dynamiques représentées avec ce modèle sont l'évolution de la population des cellules tumorales et la population des cellules normales. Les interactions entre ces deux types de cellules et l'effet des médicaments cytotoxiques sont pris en compte dans ce modèle.

Ce modèle implique les populations des cellules suivantes :

- L : la population des cellules tumorales ;
- N : la population des cellules normales. Ces cellules font partie du système immunitaire, et dans (AFENYA, 1996 ; AFENYA et BENTIL, 1998) elles représentent la population des cellules neutrophiles. Dans (PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006 ; CHAREYRON et ALAMIR, 2009), les cellules normales sont les lymphocytes.

Dans (AFENYA, 1996), ce modèle a été utilisé pour reproduire l'évolution de la Leucémie Aiguë Myéloblastique et dans (MATVEEV et SAVKIN, 2002) il a été utilisé pour simuler l'évolution des cellules cancéreuses de différents types de cancer.

### 7.2.1 Les hypothèses de modélisation

Ce modèle mathématique est basé sur les hypothèses suivantes données dans (MATVEEV et SAVKIN, 2002 ; AFENYA, 1996 ; AFENYA et BENTIL, 1998) :

1. Les dynamiques de croissance des populations des cellules tumorales et normales sont les mêmes dans tout le corps humain ;
2. Les populations des cellules tumorales et normales suivent un processus de croissance de type Gompertzien ;
3. Les médicaments cytotoxiques tuent à la fois les cellules tumorales et les cellules normales ;
4. Les médicaments cytotoxiques affectent les cellules tumorales plus que les cellules normales ;
5. Les cellules tumorales présentent un effet négatif sur la croissance et le développement des cellules normales ;
6. Les médicaments se propage instantanément dans le corps.

### 7.2.2 Modèle dynamique de la chimiothérapie du cancer

Les hypothèses données ci-dessus conduisent au modèle mathématique suivant où la valeur de population des cellules normales  $N$  est considérée comme une mesure de la santé des patients (MATVEEV et SAVKIN, 2002 ; AFENYA, 1996 ; AFENYA et BENTIL, 1998) :

$$\begin{aligned} \dot{L}(t) &= \alpha L(t) \ln\left(\frac{\theta_L}{L(t)}\right) - \Pi_1(u(t))L(t), & L(0) &= L_0, \\ \dot{N}(t) &= \beta N(t) \ln\left(\frac{\theta_N}{N(t)}\right) - \Xi(L(t))N(t) - \Pi_2(u(t))N(t), & N(0) &= N_0, \end{aligned}$$

avec  $\alpha$  et  $\beta$  qui sont, respectivement, les taux de croissance des cellules tumorales et normales,  $\theta_L$  et  $\theta_N$  qui sont, respectivement, les valeurs maximales des populations des cellules tumorales

Tableau 7.1 – Paramètres du modèle dynamique (7.1)

Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur
$\alpha$	$3.96 \times 10^{-3} \text{ jour}^{-1}$	$\beta$	$3.33 \times 10^{-2} \text{ jour}^{-1}$
$\theta_N$	$1.4 \times 10^8 \text{ cellules}$	$\theta_L$	$3 \times 10^8 \text{ cellules}$
$k$	$8 \times 10^{-2} \text{ mg}^{-1}$	$l$	$15 \times 10^{-3} \text{ mg}^{-1}$
$\gamma$	$10^{-9} \text{ cellules}^{-1} \cdot \text{jour}^{-1}$		

et normales. Les termes  $\alpha L \ln \frac{\theta_L}{L}$  et  $\beta N \ln \frac{\theta_N}{N}$  représentent, respectivement, les croissances Gompertzien des populations des cellules tumorales et normales et le terme  $-\Xi(L)N$  représente l'effet négatif des cellules tumorales sur les cellules normales. La variable  $u$  représente le débit d'injection des médicaments cytotoxiques et les termes  $\Pi_1(u)$  et  $\Pi_2(u)$  représentent, respectivement, les fonctions de mortalité des deux populations cellulaires en raison de l'injection des médicaments cytotoxiques.

En se basant sur les travaux (MATVEEV et SAVKIN, 2002; AFENYA, 1996; AFENYA et BENTIL, 1998), nous adoptons les approximations suivantes :

- La fonction  $\Xi(L)$  est considérée comme étant linéaire comme dans (AFENYA, 1996), c.-à-d.  $\Xi(L) = \gamma L$  où  $\gamma$  est un paramètre donné;
- Nous considérons que la fonction de mortalité  $\Pi_1(u)$  est linéaire, en tenant compte des phénomènes de saturation, c.-à-d.  $\Pi_1(u) = ku$ , avec  $k$  la fraction de cellules tumorales tuées par les médicaments cytotoxiques;
- Nous supposons que la fonction de mortalité  $\Pi_2(u)$  est linéaire, c.-à-d.  $\Pi_2(u) = lu$ , avec  $l$  la fraction de cellules normales détruites par les médicaments cytotoxiques, et nous supposons également que  $l < k$ .

Ainsi, le modèle devient :

$$\begin{aligned} \dot{L}(t) &= \alpha L(t) \ln \frac{\theta_L}{L(t)} - ku(t)L(t), & L(0) &= L_0, \\ \dot{N}(t) &= \beta N(t) \ln \frac{\theta_N}{N(t)} - \gamma L(t)N(t) - lu(t)N(t), & N(0) &= N_0, \end{aligned} \quad (7.1)$$

D'un point de vue biologique, la croissance de population des cellules normales est plus rapide que celle de la population des cellules tumorales. Compte tenu de ce fait, nous supposons que le taux de croissance de population des cellules normales  $\beta$  est plus grand que le taux de croissance de population des cellules tumorales  $\alpha$  (AFENYA, 1996; MATVEEV et SAVKIN, 2002), c.-à-d.

$$\beta > \alpha.$$

Nous notons que le modèle mathématique non linéaire (7.1) implique deux variables d'état  $L, N$ , une variable manipulable  $u$  et 7 paramètres. Les valeurs nominales et cohérentes de ces paramètres sont déduits de (AFENYA, 1996; MATVEEV et SAVKIN, 2002), puis modifiés pour reproduire les évolutions des cellules comme celles indiquées dans (AFENYA, 1996). Elles sont résumées dans le Tableau 7.1.

Les unités des variables et de l'entrée de commande du modèle (7.1) sont données dans le Tableau 7.2.

Tableau 7.2 – Unités des variables et des entrées de commande du modèle (7.1)

Symbole	Unité	Symbole	Unité
$L$	<i>cellules</i>	$u$	$mg \cdot jour^{-1}$
$N$	<i>cellules</i>	$u^{max}$	$mg \cdot jour^{-1}$

### 7.2.2.1 Points d'équilibre et analyse du modèle

Le modèle donné ci-dessus est basé sur l'interaction et la compétition entre des cellules différentes (cellules tumorales, cellules normales) et des médicaments cytotoxiques. Les deux populations des cellules obéissent à une dynamique de croissance Gompertzien en absence de l'autre. Cependant, les populations des cellules normales reçoivent, de la population des cellules tumorales, un effet négatif, qui est le résultat de l'interaction, le contact ou la compétition aux éléments de nutriment, ce qui conduit à tuer les cellules normales ou à ralentir leur prolifération. Comme il est montré dans (7.1), quand les cellules tumorales et normales sont présentes ensemble dans le même site, les cellules tumorales causent des dommages aux cellules normales. Cependant, les cellules normales ne provoquent pas d'effet inhibiteur sur les cellules tumorales. Le degré de cet effet inhibiteur sur la population des cellules normales dépend des populations totales des cellules normales et tumorales. Il a été montré que les cellules tumorales peuvent être affectées par des médicaments cytotoxiques. Cependant, les médicaments affectent également les cellules normales, ce qui rend le traitement complexe.

Afin d'étudier les points d'équilibre du modèle en absence des médicaments et leur stabilité, dans un premier temps, nous notons que dans (7.1), la dynamique des cellules tumorales ne dépend pas de celle des cellules normales. Ainsi, pour trouver les points d'équilibre, nous résolvons les équations données par (7.1) à l'équilibre.

La première équation dans (7.1) a un zéro à l'équilibre libre des cellules tumorales  $L_E = 0$ , et elle peut avoir plusieurs points d'équilibre des cellules tumorales qui sont non nuls. En inspectant la dynamique de (7.1) à l'équilibre, nous trouvons que le point d'équilibre libre est  $\begin{pmatrix} L_1 \\ N_1 \end{pmatrix} = (0 \ \theta_N)^T$ , et le point d'équilibre non libre  $\begin{pmatrix} L_2 \\ N_2 \end{pmatrix} = (\theta_L \ \theta_N e^{-\frac{\gamma \theta_L}{\beta}})^T$ . D'après la dynamique des cellules tumorales, le point d'équilibre libre de la tumeur est instable, tandis que le point d'équilibre non libre de la tumeur est stable.

Dans (7.1), nous remarquons que le paramètre  $\gamma$ , qui est le taux d'inhibition des cellules normales causé par les cellules tumorales, est très important dans la compréhension de l'interaction entre les deux types de cellules. Cela montre que le choix des paramètres est très important et il conduit à une meilleure simulation du comportement du cancer.

### 7.2.2.2 Observations

Dans la littérature, l'obtention des modèles mathématiques qui décrivent le comportement exact du cancer est le défi lancé par les scientifiques. Le problème d'identification des paramètres du modèle du cancer est rencontré par de nombreux chercheurs. Dans ce chapitre, nous allons considérer que les paramètres du modèle mathématique qui décrit l'évolution de la croissance tumorale sont incertains.

D'après (7.1), nous remarquons que s'il n'existe pas de cellules cancéreuses dans le corps, alors rien ne peut empêcher les cellules normales de croître comme nous pouvons le voir en Figure 7.1. Dans cette figure, la population des cellules normales croît de façon monotone et tend vers sa limite asymptotique. Cela décrit la croissance Gompertzien des cellules normales.

La Figure 7.2 montre la croissance monotone de population des cellules cancéreuses sans traitement. Il est montré que les cellules cancéreuses suivent un processus de croissance Gompertzien.

Sans le traitement, dans la Figure 7.3, en commençant avec un nombre négligeable des cellules tumorales, la population des cellules normales se développent en direction de sa limite asymptotique. Puis lorsque le cancer est suffisamment important pour affecter les cellules normales, ces dernières cellules ont tendance à diminuer à un niveau très bas. Cela est dû aux effets négatifs exercés par les cellules tumorales sur les cellules normales. Cependant, les cellules tumorales continuent d'augmenter vers leur limite supérieure.

La Figure 7.3 montre que le processus de traitement du cancer en utilisant la chimiothérapie est très complexe et devrait donc incorporer le but de ralentir considérablement la croissance des cellules tumorales, la suppression de l'inhibition qu'ils exercent sur les cellules normales (AFENYA, 1996; MATVEEV et SAVKIN, 2002), et d'assurer que les cellules normales soient supérieures à une limite inférieure afin de garantir la santé du patient.

### 7.2.2.3 Modèle mathématique à temps discret pour l'analyse

Comme proposé dans (MATVEEV et SAVKIN, 2002), nous introduisons le changement de variables suivant  $x_1 = \ln(\frac{\theta_L}{L})$  et  $x_2 = \ln(\frac{\theta_N}{N})$ , et nous trouvons le modèle équivalent suivant :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= -\alpha x_1(t) + ku(t), & x_1(0) &= x_{01}, \\ \dot{x}_2(t) &= -\beta x_2(t) + \gamma \theta_L e^{-x_1(t)} + lu(t), & x_2(0) &= x_{02}, \end{aligned} \quad (7.2)$$

avec  $x_{01}$  et  $x_{02}$  conditions initiales. Les contraintes  $0 \leq u(t) \leq u^{max}$  et  $x_2 \leq x_{2max}$  sont considérées, avec  $u^{max}$  la valeur maximale de l'entrée de contrôle et  $x_{2max}$  la valeur maximale de  $x_2$ . En considérant que  $N_{min}$  est le seuil minimum prescrit des cellules normales, alors  $x_{2max} = \ln(\frac{\theta_N}{N_{min}})$ . Ce changement de variables réduit le degré de non linéarité du modèle (7.1) et facilite le développement d'algorithmes basés sur les méthodes de la théorie des ensembles.

Le modèle à temps discret modélisant l'évolution des cellules cancéreuses est obtenu en échantillonnant le modèle continu (7.2), avec des outils d'intégrations numériques en utilisant

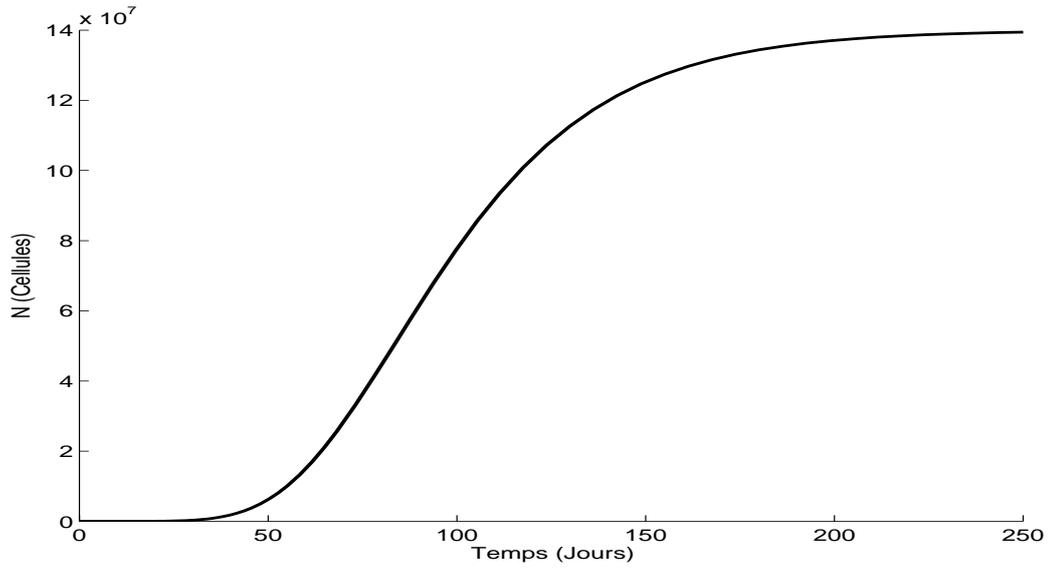


Fig. 7.1 – Évolution de population des cellules normales en absence des cellules cancéreuses et de traitement et en fonction du temps.

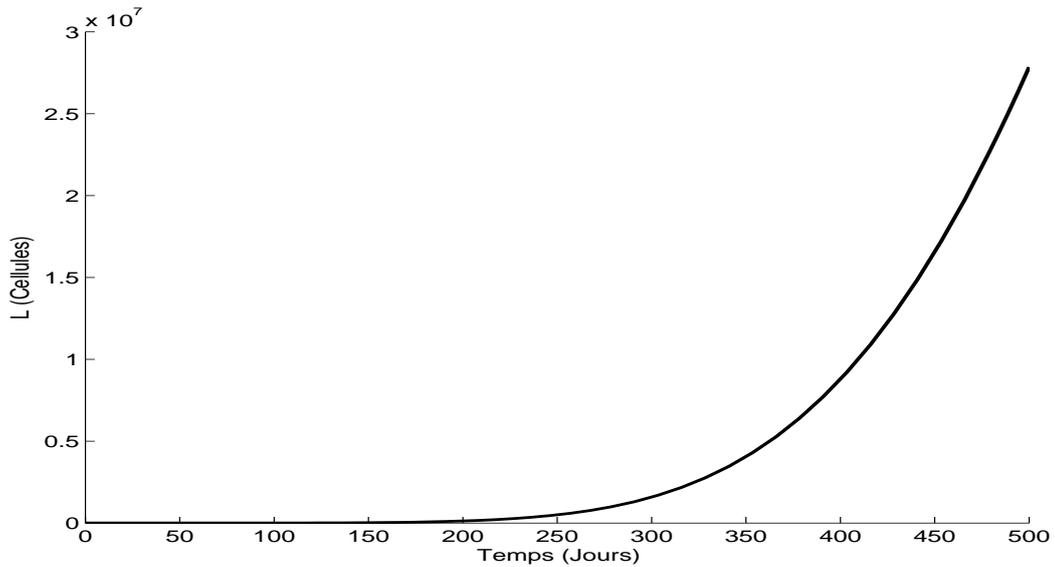


Fig. 7.2 – Évolution de population des cellules cancéreuses sans traitement en fonction du temps.

la méthode d'Euler et un temps d'échantillonnage  $T_s = 1 \text{ jour}$ . Il est donné ci-après.

$$\begin{aligned}
 x_1(k+1) &= (1 - T_s\alpha)x_1(k) + T_s k u(k) &= f_1(x(k), u(k)), & x_1(0) = x_{01}, \\
 x_2(k+1) &= (1 - T_s\beta)x_2(k) + T_s \gamma \theta_L e^{-x_1(k)} + T_s l u(k) &= f_2(x(k), u(k)), & x_2(0) = x_{02}.
 \end{aligned}
 \tag{7.3}$$

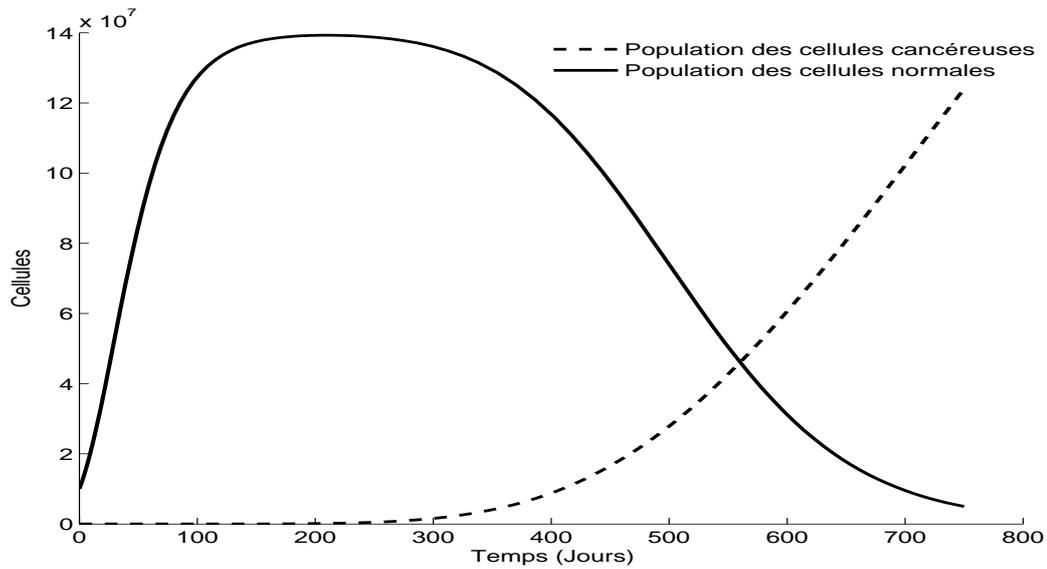


Fig. 7.3 – Évolutions des populations des cellules normales et cancéreuses sans traitement en fonction du temps.

Nous remarquons que ce modèle est plus approprié pour appliquer les méthodes itératives pour le calcul des ensembles invariants. Nous montrons une comparaison entre les modèles à temps continu et à temps discret dans la Figure 7.4.

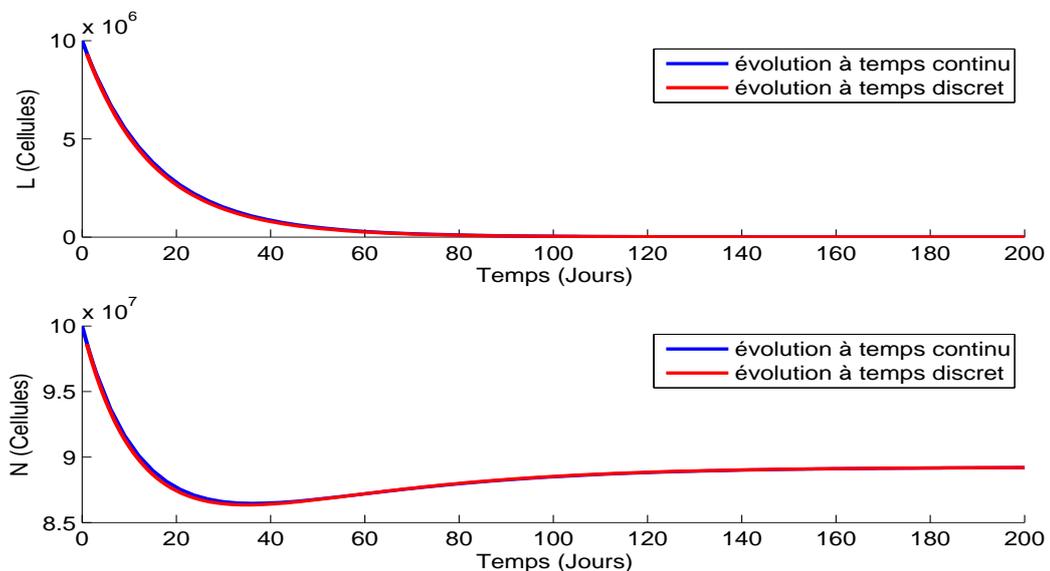


Fig. 7.4 – Évolutions des populations des cellules normales et cancéreuses en fonction du temps, à temps continu et discret

**Remarque 7.1**

*Le processus de discrétisation introduit, inévitablement, une erreur d'approximation. Bien entendu, des méthodes de discrétisation alternatives pourraient être utilisées, ainsi qu'une faible valeur de la période d'échantillonnage, afin de réduire l'erreur de discrétisation. Néanmoins, compte tenu de l'incertitude inhérente affectant les paramètres, le modèle exact doit être considéré comme inaccessible en général, puis l'erreur d'approximation pourrait être considérée comme une partie de ces incertitudes. En effet, toute analyse doit être effectuée sur un modèle incertain. L'aspect positif des méthodes proposées ci-après est que, bien que dans un premier temps nous considérons le modèle nominal, les techniques appliquées peuvent être étendues aux systèmes affectés par des incertitudes paramétriques et/ou additives. Ceci est donné dans la suite de ce chapitre.*

Dans la littérature, il est montré que la stratégie de la chimiothérapie agressive est la meilleure stratégie pour éradiquer les cellules cancéreuses (MATVEEV et SAVKIN, 2002). Cependant, cette stratégie n'est pas efficace pour tous les patients, et dans certains cas, elle peut aggraver l'état du patient par la violation des conditions de santé. Dans ce chapitre, notre objectif principal est de déterminer les domaines d'attraction pour les modèles du cancer, liés à des protocoles d'administration des médicaments cytotoxiques différents. Pour une stratégie thérapeutique donnée, le domaine d'attraction est l'ensemble des états des patients pour lesquels le traitement conduit à une régression importante de la taille de la tumeur en empêchant une mesure de santé (population de cellules normales) d'atteindre des valeurs dangereuses pour le patient. A partir de ces domaines d'attraction, l'analyse des stratégies d'administration des médicaments plus appropriées peut être déduite, et la comparaison entre des protocoles thérapeutiques différents peut également être effectuée.

Le cas où le modèle du cancer est incertain est également traité dans ce chapitre. Ainsi, des incertitudes paramétriques et/ou additives et d'autres types d'incertitudes sont considérées dans la suite.

Les méthodes proposées sont essentiellement basées sur les propriétés des ensembles invariants et les méthodes de la théorie des ensembles, que nous avons rappelées dans le Chapitre 3 et avons développées dans les Chapitres 5 et 6.

### 7.3 Problématique du contrôle

Nous considérons le modèle non linéaire (7.1) qui décrit les dynamiques des populations des cellules en présence de médicaments cytotoxiques. Le système est soumis à la contrainte suivante sur l'état du système :

$$(L \ N)^T \in \mathbf{Y} \subseteq \mathbb{R}^2, \quad (7.4)$$

avec  $\mathbf{Y} = \{(L \ N)^T \in \mathbb{R}^2 : N \geq 0, \ L \geq 0\}$ .

Les valeurs appropriées pour le choix des valeurs de  $u$  peuvent être comme suit :

1.  $u = u^{max}$ , qui implique que de fortes doses de médicaments cytotoxiques sont appliquées ;

2.  $u \in \mathbf{U} = \left\{ u \in \mathbb{R}^m : 0 \leq u \leq u^{max} \right\}$ , qui implique que le traitement se poursuit par l'application de doses modérées de médicaments cytotoxiques ;
3.  $u = 0$ , qui implique que pas de doses de médicaments cytotoxiques sont appliquées.

En traitement du cancer, l'objectif principal est de réduire la population des cellules tumorales  $L$ , tout en assurant que la population des cellules normales  $N$  reste supérieure à un niveau prescrit, (CHAREYRON et ALAMIR, 2009; PILLIS, GU et RADUNSKAYA, 2006). Les valeurs initiales de  $(L \ N)^T$  appartiennent à l'ensemble  $\mathbf{Y}$ .

Dans ce chapitre, nous aimerions déterminer l'ensemble de tous les états initiaux des populations des cellules normales et tumorales qui satisfont la contrainte (7.4), et pour lesquels ils existent des protocoles d'administration de médicaments appropriés et efficaces. Ces protocoles d'administration de médicaments doivent conduire l'état du patient à une régression importante de la taille de la tumeur, c.-à-d.  $L$  devient assez petit, tout en évitant que la mesure de santé atteigne des valeurs dangereuses pour le patient, c.-à-d.  $N \geq N_{min}$ , avec  $N_{min}$  le seuil minimum prescrit de la population des cellules normales. Cet ensemble est le domaine d'attraction pour le modèle (7.1). La Figure 7.5 montre une illustration de ce domaine. Son calcul est essentiellement basé sur les propriétés des ensembles invariants et les systèmes d'inclusions aux différences convexes, que nous avons donnés dans les précédents chapitres.

La région saine dans l'espace  $L, N$  est l'ensemble dans l'espace  $L, N$  défini par  $L$  assez petite et  $N \geq N_{min}$ .

Dans l'espace  $x_1, x_2$ , la contrainte sur l'état du système (7.4) devient

$$(x_1 \ x_2)^T \in \mathbf{X} \subseteq \mathbb{R}^n, \quad (7.5)$$

avec  $\mathbf{X}$  l'ensemble de contraintes montré dans la Figure 7.6, et qui peut être déterminé à partir de l'ensemble  $\mathbf{Y}$  en appliquant le changement de variables.

Dans cet espace, le but est de caractériser l'ensemble de tous les points initiaux  $(x_1 \ x_2)^T \in \mathbf{X}$ , tel que les dynamiques du système (7.3) peuvent être conduites à la région saine en appliquant des protocoles d'administration de médicaments cytotoxiques appropriés et efficaces. Cet ensemble est le domaine d'attraction pour le modèle (7.3). La Figure 7.6 montre une illustration de ce domaine.

La région saine dans l'espace  $x_1, x_2$  est l'ensemble dans l'espace d'état  $x_1, x_2$  défini par  $x_1$  assez grand et  $x_2 \leq x_{2max}$ , avec  $x_{2max} = \ln\left(\frac{\theta_N}{N_{min}}\right)$  qui dénote le seuil maximum de  $x_2$ .

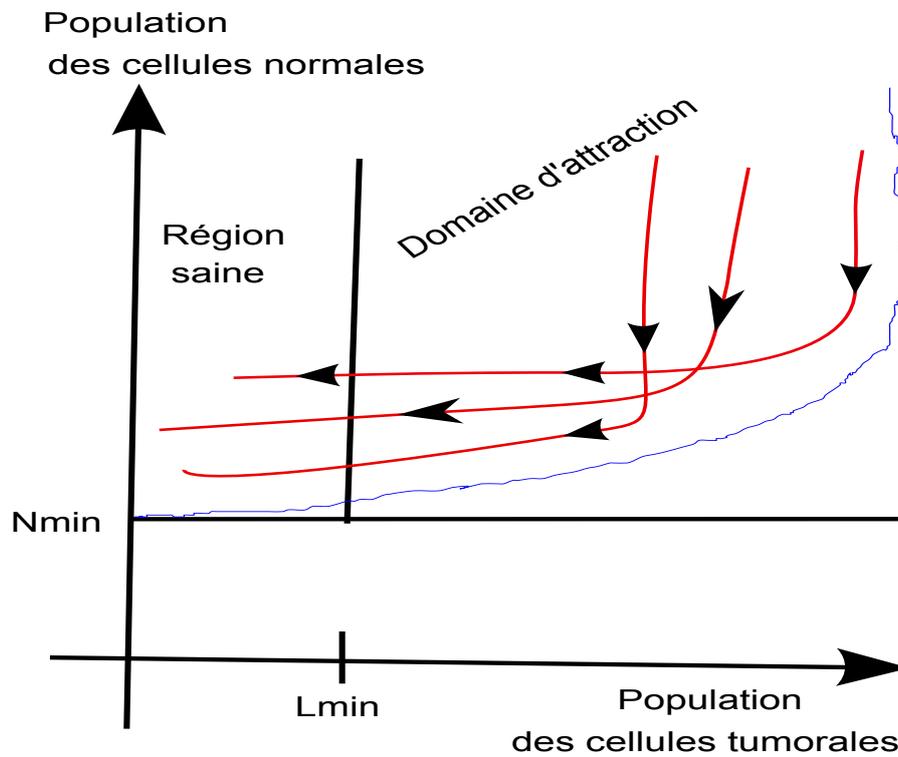


Fig. 7.5 – Illustration du domaine d'attraction pour le système (7.1).

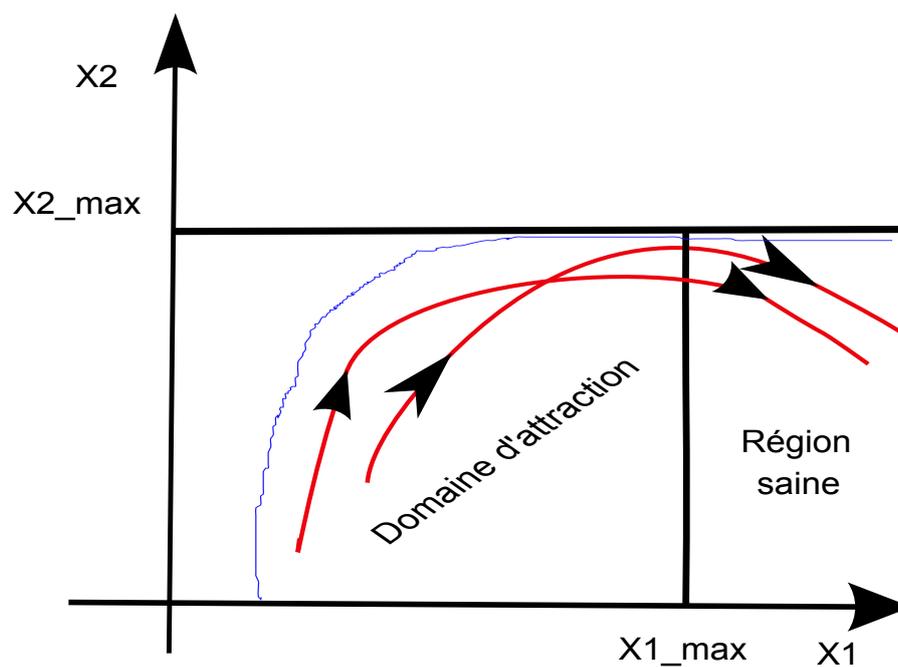


Fig. 7.6 – Illustration du domaine d'attraction pour le système (7.3).

Les travaux de cette thèse résumés dans ce chapitre visent à développer un outil numérique pour la caractérisation de ces domaines d'attraction pour l'analyse et la synthèse des protocoles d'administration efficaces.

A partir de ces domaines d'attraction, les professionnels de la santé peuvent extraire les informations suivantes :

- L'existence d'un protocole d'administration thérapeutique efficace ;
- Le protocole d'administration thérapeutique efficace entre plusieurs protocoles ;
- Les patients qui peuvent être guéris avec la quantité de médicaments admissible ;
- Le temps de traitement.

Cet outil est étendu pour l'étude de la robustesse et l'effet des incertitudes paramétriques et/ou additives sur l'analyse et la synthèse des protocoles d'administration efficaces.

## 7.4 Chimiothérapie efficace et domaines d'attraction

En théorie du contrôle, les méthodes de la théorie des ensembles sont impliquées dans de nombreux problèmes. Ils ont l'avantage d'être efficaces pour surmonter les problèmes du contrôle avec contraintes dures et incertitudes affectant les modèles dynamiques.

En particulier, les propriétés des ensembles invariants contrôlables robustes ont été utilisées ces dernières années pour caractériser le domaine d'attraction des systèmes dynamiques et sont particulièrement adaptées pour le contrôle robuste avec des contraintes dures. L'objectif principal de cette section est de calculer l'ensemble des valeurs initiales des populations des cellules normales et tumorales pour lesquelles des profils thérapeutiques admissibles et efficaces existent. Ce problème consiste dans la pratique en l'obtention de l'ensemble convexe invariant contrôlable robuste maximal comme une estimation du domaine d'attraction pour le système (7.1).

Avec l'utilisation du changement de variables donné auparavant, tout d'abord, nous allons caractériser le domaine d'attraction du système (7.3), puis calculer le domaine d'attraction du système (7.1) en utilisant ce dernier changement de variables.

Nous allons commencer par l'étude du modèle déterministe du cancer, voir (RIAH, FIACCHINI et ALAMIR, 2015), puis nous allons considérer que ce modèle est incertain avec plusieurs types d'incertitudes, voir (RIAH, FIACCHINI et ALAMIR, 2016).

### 7.4.1 Modèle déterministe du cancer

Dans cette section, nous développons un outil numérique pour la caractérisation des domaines d'attraction pour le modèle (7.3). Cet outil est basé sur la représentation du système (7.3) par un système extension CDI, puis l'application de l'Algorithme 2 afin de générer une séquence d'ensembles convexes qui converge vers l'ensemble invariant contrôlable maximal.

Afin d'implémenter l'Algorithme 2, l'opérateur contrôlable en un pas défini dans la Propo-

sition 3.5 est employé. Une fois l'ensemble invariant contrôlable maximal est déterminé dans l'espace  $x_1, x_2$ , le domaine d'attraction pour le modèle (7.1) dans l'espace  $L, N$  peut être calculé.

#### 7.4.1.1 Système extension CDI pour le modèle de chimiothérapie du cancer

Le système extension CDI du système (7.3) est donnée par le système suivant :

$$x(k+1) \in \mathcal{F}(x(k), u(k)), \quad (7.6)$$

avec  $\mathcal{F}(x, u)$  une fonction dont l'image est un ensemble tel que :

- Le graphe ( $f$ ) du système (7.3) est contenu dans le graphe ( $\mathcal{F}$ ) de son système extension CDI, c.-à-d.

$$f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u), \quad \forall (x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}.$$

- L'ensemble  $\mathcal{F}(x, u)$  est compact et convexe, pour tout  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ ;
- L'ensemble  $\mathcal{F}(x, u)$ , pour tout  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ , est déterminé par les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^2$ , c.-à-d.

$$\mathcal{F}(x, u) = \left\{ \zeta \in \mathbb{R}^2 : \eta^T \zeta \leq F(x, u, \eta), \forall \eta \in \mathbb{R}^2 \right\};$$

- Les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  pour chaque  $\eta \in \mathbb{R}^2$  sont convexes par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ .

Pour déterminer le système extension CDI (7.6), nous allons déterminer les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^2$ , tels que :

- $f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u)$ ,  $\forall (x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ , ce qui implique que

$$\eta^T f(x, u) \leq F(x, u, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^2;$$

- Les fonctions de borne  $F(x, u, \eta), \forall \eta \in \mathbb{R}^2$  sont des fonctions convexes par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ .

Comme dans le système (7.3) les non linéarités n'existent que dans la fonction  $f_2(x, u)$  et les autres dynamiques du système (7.3) sont linéaires, alors les fonctions de borne de  $\eta^T f(x, u)$ , pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^2$ , sont associées que à  $\eta_2$ .

Dans la suite, nous calculons les fonctions de borne sous forme de fonctions convexes puis sous formes de fonctions convexes et affines par morceaux.

##### – I) Le choix convexe des fonctions de borne :

Un choix possible des fonctions de borne est

1. Si  $\eta_2 \geq 0$  :  $F(x, u, \eta) = \eta^T f(x, u)$ , car  $F(x, u, \eta)$  est toujours convexe dans ce cas;
2. Si  $\eta_2 < 0$  :

$$\begin{aligned} F(x, u, \eta) &= \eta_1 f_1(x, u) + \eta_2 f_2(x, u), \\ &= \eta_1 f_1(x, u) + \eta_2 \left( (1 - T_s \beta) x_2 + T_s \gamma \theta_L (a x_1 + b) + T_s l u \right), \end{aligned} \quad (7.7)$$

qui est une fonction convexe par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ , avec  $a$  et  $b$  des scalaires tels que  $(ax_1 + b) \leq e^{-x_1}$ , obtenus par exemple comme la tangente du graphe de  $e^{-x_1}$  à un certain point ;

pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^2$ .

– II) **Le choix convexe et affine par morceaux des fonctions de borne :**

Afin de déterminer l'opérateur contrôlable en un pas pour le modèle (7.3) qui est traitable numériquement, nous sommes intéressés par des fonctions de borne qui soient convexes et affines par morceaux. Pour cela, il est suffisant de remplacer la fonction exponentielle  $e^{-x_1}$  par une fonction convexe et affine par morceaux qui borne supérieurement la fonction  $e^{-x_1}$ .

Cela peut être obtenu facilement pour le cas  $\eta_2 \geq 0$ . En effet, il est suffisant de choisir un ensemble de  $q \in \mathbb{N}$  paramètres,  $\alpha_i \in \mathbb{R}$  et  $\beta_i \in \mathbb{R}$ , avec  $i \in \mathbb{N}_q$ , tel que

$$e^{-x_1} \leq \max_{i \in \mathbb{N}_q} \{\alpha_i x_1 + \beta_i\}, \quad \forall x_1 \in \mathbb{R}.$$

Pour obtenir ces paramètres, il est suffisant de définir  $z_i$  avec  $i \in \mathbb{N}_{q+1}$ , tel que

$$z_i < z_{i+1}$$

et

$$\alpha_i = \frac{e^{-z_{i+1}} - e^{-z_i}}{z_{i+1} - z_i}, \quad \beta_i = \frac{z_{i+1}e^{-z_i} - z_i e^{-z_{i+1}}}{z_{i+1} - z_i},$$

qui représentent les paramètres d'une fonction affine, tel que  $e^{-x_1} \leq \alpha_i x_1 + \beta_i$  pour tout  $x_1 \in [z_i, z_{i+1}]$  et  $e^{-z_i} = \alpha_i z_i + \beta_i$  pour tout  $i \in \mathbb{N}_q$ . La Figure 7.7 illustre les approximations faites ci-dessus.

**Remarque 7.2**

*Notons que, pour augmenter la précision, le nombre des paramètres  $q$  peut être pris aussi grand que désiré. Par conséquent, une précision arbitraire peut être obtenue avec cette méthode.*

Concernant le cas de  $\eta_2 < 0$ , aucune modification n'est requise par rapport à (7.7) car cette dernière fonction de borne est déjà convexe et affine par morceaux. En conséquence, nous obtenons

1. Si  $\eta_2 \geq 0$  :

$$\begin{aligned} F(x, u, \eta) &= \eta_1 f_1(x, u) + \eta_2 f_2(x, u), \\ &= \eta_1 f_1(x, u) + \eta_2 \left( (1 - T_s \beta) x_2 + T_s \gamma \theta_L \max_{i \in \mathbb{N}_q} \{\alpha_i x_1 + \beta_i\} + T_s l u \right), \end{aligned} \tag{7.8}$$

2. Si  $\eta_2 < 0$  :  $F(x, u, \eta)$  est donnée par (7.7).

Les fonctions de borne données ci-dessus sont des fonctions convexes et affines par morceaux par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ .

La Figure 7.7 montre les bornes inférieure concave et supérieure convexe de  $e^{-x_1}$ , qui sont utilisées implicitement pour déterminer les fonctions  $F(x, u, \eta)$ ,  $\forall \eta \in \mathbb{R}^2$ . Notons que

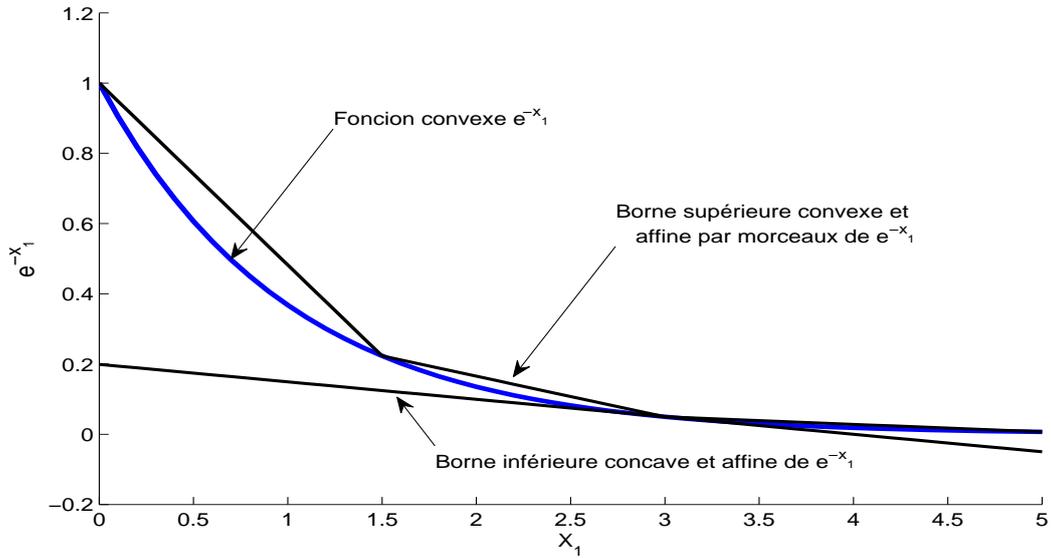


Fig. 7.7 – Bornes affines par morceaux inférieure concave et supérieure convexe pour la fonction exponentielle  $e^{-x_1}$ .

les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  sont des fonctions convexes qui bornent supérieurement les fonctions  $\eta^T f(x, u)$ , pour tout  $(x \ u)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$  et tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$ .

Afin de faciliter l'utilisation des fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  dans la suite de ce chapitre, nous pouvons formuler son expression comme suit :

$$F(x, u, \eta) = \begin{cases} \eta_1 \left( (1 - T_s \alpha) x_1 + T_s k u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s \beta) x_2 + T_s \gamma \theta_L \max_{i \in \mathbb{N}_q} \{ c_i x_1 + d_i \} + T_s l u \right), & \text{si } \eta_2 \geq 0, \\ \eta_1 \left( (1 - T_s \alpha) x_1 + T_s k u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s \beta) x_2 + T_s \gamma \theta_L (a x_1 + b) + T_s l u \right), & \text{si } \eta_2 < 0. \end{cases} \quad (7.9)$$

Finalement, le système extension CDI du système (7.3) est donné par le système (7.6) dont la fonction  $\mathcal{F}(x, u)$  est calculée par les fonctions de borne (7.9). Dans la suite, nous donnons l'opérateur contrôlable en un pas pour le système extension CDI du système (7.3).

#### 7.4.1.2 Opérateur contrôlable en un pas pour le modèle de chimiothérapie du cancer

Dans cette section, nous considérons un polytope  $\Omega(H, h) = \{x \in \mathbb{R}^2 : Hx \leq h\}$ , avec  $H \in \mathbb{R}^{n_h \times 2}$  et  $h \in \mathbb{R}^{n_h}$  et nous utilisons les fonctions de borne (7.9). L'opérateur contrôlable en un pas défini dans la Proposition 3.5, pour le système dynamique non linéaire à temps

discret (7.3), est donné comme suit :

$$\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ \begin{array}{l} x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}, \\ \left( H_{i,1}(1 - T_s\alpha) + H_{i,2}T_s\gamma\theta_L c_j \right) x_1 + H_{i,2}(1 - T_s\beta) x_2 \leq \\ h_i - H_{i,2}T_s\gamma\theta_L d_j - \left( H_{i,1}T_s k + H_{i,2}T_s l \right) u(x), \quad \forall j \in \mathbb{N}_q, \quad \text{si } H_{i,2} \geq 0, \\ \left( H_{i,1}(1 - T_s\alpha) + H_{i,2}T_s\gamma\theta_L a \right) x_1 + H_{i,2}(1 - T_s\beta) x_2 \leq \\ h_i - H_{i,2}T_s\gamma\theta_L b - \left( H_{i,1}T_s k + H_{i,2}T_s l \right) u, \quad \text{si } H_{i,2} < 0 \end{array} \right\}. \quad (7.10)$$

Par conséquent, en prenant l'ensemble de contraintes  $X$  comme ensemble initial, l'Algorithme 2 peut être appliqué avec l'opérateur contrôlable en un pas développé ci-dessus, afin de générer une séquence d'ensembles qui converge à l'ensemble invariant contrôlable maximal pour le système (7.3). Notons que le même algorithme peut être appliqué de l'intérieur en commençant par un ensemble invariant contrôlable initial sous forme polyédrale.

### Remarque 7.3

*Par construction, la séquence de polytopes générée n'a pas de facette déterminée par  $H_i$  tel que  $H_{i,2} < 0$  (à l'exception de la contrainte triviale  $x_2 \leq 0$ ), alors la borne inférieure de  $e^{-x_1}$  n'est jamais employée. Cela veut dire que la séquence de polytopes obtenue et le domaine d'attraction sont affectés seulement par les erreurs de représentation de la fonction  $e^{-x_1}$  par la fonction affine par morceaux  $\max_{i \in \mathbb{N}_q} \{ \alpha_i x_1 + \beta_i \}$ , erreurs qui peuvent être arbitrairement petites comme nous l'avons noté dans la Remarque 8.1. Ainsi, la précision désirée peut être atteinte en employant une représentation suffisamment précise, avec un ensemble important de sous-fonctions, de la fonction exponentielle  $e^{-x_1}$  qui définit le système extension CDI (7.6) du système non linéaire (7.3).*

En prenant en compte la remarque ci-dessus, l'opérateur contrôlable en un pas pour le système (7.3) devient :

$$\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ \begin{array}{l} x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}, \quad \forall j \in \mathbb{N}_q, \\ \left( H_{i,1}(1 - T_s\alpha) + H_{i,2}T_s\gamma\theta_L c_j \right) x_1 + H_{i,2}(1 - T_s\beta) x_2 \leq \\ h_i - H_{i,2}T_s\gamma\theta_L d_j - \left( H_{i,1}T_s k + H_{i,2}T_s l \right) u \end{array} \right\}. \quad (7.11)$$

Dans la littérature, plusieurs chercheurs ont démontré que les profils d'administration de médicaments les plus efficaces sont donnés par des séquences de périodes d'injection maximale ( $u = u^{max}$ ), et des périodes sans la perfusion de médicaments cytotoxiques ( $u = u^{min} = 0 \text{mg} \cdot \text{jour}^{-1}$ ). Dans les travaux de cette thèse, nous avons pris en considération ces profils qui semblent être efficaces pour l'éradication des cellules cancéreuses. Par conséquent, la méthode développée dans ce chapitre pour la caractérisation du domaine d'attraction pour le système

de chimiothérapie du cancer (7.3) peut être appliquée directement pour des valeurs fixes de  $u$ , il est suffisant de se focaliser sur les propriétés des ensembles invariants à la place de celles des ensembles invariants contrôlables.

Ainsi, étant donné un profil d'administration de médicaments et un ensemble polyédrique invariant initial pour ce profil, l'Algorithme 2 peut être appliqué pour générer une séquence d'ensembles qui converge vers le domaine d'attraction pour cette thérapie particulière. En prenant en compte la Remarque 7.3, l'opérateur en un pas à appliquer dans ce cas peut être dérivé de l'opérateur suivant, nous donnons dans la suite un exemple d'application :

$$\mathbf{Q}_u(\Omega, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} : \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}, \quad \forall j \in \mathbb{N}_q, \right. \\ \left. \begin{aligned} & \left( H_{i,1}(1 - T_s\alpha) + H_{i,2}T_s\gamma\theta_L c_j \right) x_1 + H_{i,2} \left( 1 - T_s\beta \right) x_2 \leq \\ & h_i - H_{i,2}T_s\gamma\theta_L d_j - \left( H_{i,1}T_s k + H_{i,2}T_s l \right) u \end{aligned} \right\}. \quad (7.12)$$

pour tout  $u \in [0, u^{max}]$ .

Une fois cet opérateur est déterminé pour chaque valeur de médicaments cytotoxiques  $u \in [0, u^{max}]$ , l'opérateur en un pas relatif à la composition de ces valeurs peut être déterminé en composant l'opérateur (7.12). Par exemple, l'opérateur en un pas d'un protocole d'administration de médicaments donné par une période d'échantillonnage de pleine injection de médicaments et deux période de repos, c.-à-d. pas d'injection de médicaments, est

$$\mathbf{Q}_{[u^{max}, 0, 0]}(\Omega, \mathbf{X}) = \mathbf{Q}_{u^{max}} \left( \mathbf{Q}_0 \left( \mathbf{Q}_0(\Omega, \mathbf{X}), \mathbf{X} \right), \mathbf{X} \right).$$

Notons que l'ensemble invariant polyédrique initial  $\Omega_0(H_0, h_0)$  requis pour commencer la procédure itérative est pris comme la région saine. L'invariance contrôlable de l'ensemble initial est prouvée en utilisant l'opérateur contrôlable en un pas. La condition d'invariance contrôlable d'un ensemble est donnée dans le Chapitre 3.

L'outil numérique pour la caractérisation du domaine d'attraction pour le système (7.1) consiste en

- La représentation du modèle non linéaire (7.3) du cancer par le système extension CDI (7.6) ;
- L'implémentation de l'Algorithme 2 avec les opérateurs en un pas développés ci-dessus ;
- La méthode pour le changement d'espace que nous donnons ci-après.

La méthode pour le changement d'espace est l'objet de la prochaine section.

### 7.4.1.3 Changement de variables

Dans cette section, nous montrons comment trouver le domaine d'attraction pour le système (7.1) dans l'espace  $L, N$  à partir du domaine d'attraction pour le système (7.3) dans l'espace  $x_1, x_2$ .

Une fois le domaine d'attraction  $\Omega_{max}(H, h)$  dans l'espace  $x_1, x_2$  pour le système (7.3) est déterminé en appliquant l'Algorithme 2 avec l'opérateur contrôlable en un pas (7.11), le domaine d'attraction pour le modèle de chimiothérapie du cancer (7.1) peut être calculé.

Dans un premier temps, nous considérons que  $\Omega_{max}(H, h) = \{x \in \mathbb{R}^2 : Hx \leq h\}$ , avec  $H \in \mathbb{R}^{n_h \times 2}$  et  $h \in \mathbb{R}^{n_h}$  est le domaine d'attraction pour le système (7.3). Ainsi, en utilisant le changement de variables  $x_1 = \ln(\frac{\theta_L}{L})$  et  $x_2 = \ln(\frac{\theta_N}{N})$ , nous avons l'équivalence suivante :

$$Hx \leq h \Leftrightarrow H \begin{pmatrix} \ln(\frac{\theta_L}{L}) \\ \ln(\frac{\theta_N}{N}) \end{pmatrix} \leq h.$$

En analysant la  $i$ -ème contrainte

$$H_{i,1} \ln(\frac{\theta_L}{L}) + H_{i,2} \ln(\frac{\theta_N}{N}) \leq h_i,$$

nous trouvons que cette dernière est équivalente à

$$\ln(\frac{\theta_L}{L})^{H_{i,1}} + \ln(\frac{\theta_N}{N})^{H_{i,2}} \leq h_i.$$

Ensuite, en introduisant la fonction exponentielle, nous trouvons que

$$\left\{ e^{\left( \ln(\frac{\theta_L}{L})^{H_{i,1}} + \ln(\frac{\theta_N}{N})^{H_{i,2}} \right)} \leq e^{h_i} \right\} \Leftrightarrow \left\{ e^{\ln(\frac{\theta_L}{L})^{H_{i,1}}} e^{\ln(\frac{\theta_N}{N})^{H_{i,2}}} \leq e^{h_i} \right\},$$

$$\Leftrightarrow \left\{ \left( \frac{\theta_L}{L} \right)^{H_{i,1}} \left( \frac{\theta_N}{N} \right)^{H_{i,2}} \leq e^{h_i} \right\}.$$

Par conséquent, la dernière contrainte est équivalente à

$$N \geq \left( \frac{\theta_N^{H_{i,2}}}{\theta_L^{H_{i,1}}} e^{-h_i} \right)^{\frac{1}{H_{i,2}}} L^{\frac{H_{i,1}}{H_{i,2}}}. \quad (7.13)$$

Cette dernière contrainte permet de donner les bornes inférieures du domaine d'attraction pour le modèle de chimiothérapie du cancer, en utilisant les facettes  $i$ ,  $i \in \mathbb{N}_{n_h}$ , de l'ensemble  $\Omega_{max}(H, h)$ . Comme cette contrainte doit être satisfaite pour tout  $i \in \mathbb{N}_{n_h}$ , alors le domaine d'attraction pour le système (7.1) peut être calculé par la formule suivante :

$$\Gamma = \left\{ \begin{pmatrix} L \\ N \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^2 : N \geq \max_{i \in \mathbb{N}_{n_h}} \left\{ \left( \frac{\theta_N^{H_{i,2}}}{\theta_L^{H_{i,1}}} e^{-h_i} \right)^{\frac{1}{H_{i,2}}} L^{\frac{H_{i,1}}{H_{i,2}}} \right\} \right\}. \quad (7.14)$$

Dans le cas où les paramètres  $\theta_N$  et  $\theta_L$  sont incertains, c.-à-d. fixés mais inconnus et tels que  $\theta_N \in [\underline{\theta}_N, \bar{\theta}_N]$  et  $\theta_L \in [\underline{\theta}_L, \bar{\theta}_L]$ , le domaine d'attraction défini par (7.14), peut être adapté pour déterminer le domaine d'attraction robuste. Il est donné par cette expression :

$$\Upsilon = \left\{ \begin{pmatrix} L \\ N \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^2 : N \geq \max_{i \in \mathbb{N}_{n_h}} \left\{ \left( \frac{\theta_N^{H_{i,2}}}{\theta_L^{H_{i,1}} e^{-h_i}} \right)^{\frac{1}{H_{i,2}}} L^{\frac{H_{i,1}}{H_{i,2}}} \right\}, \right. \\ \left. \forall \theta_N \in [\underline{\theta}_N, \bar{\theta}_N], \quad \forall \theta_L \in [\underline{\theta}_L, \bar{\theta}_L] \right\}. \quad (7.15)$$

Nous remarquons que dans (7.15), nous avons à maximiser le terme

$$\left\{ \left( \frac{\theta_N^{H_{i,2}}}{\theta_L^{H_{i,1}} e^{-h_i}} \right)^{\frac{1}{H_{i,2}}} L^{\frac{H_{i,1}}{H_{i,2}}} \right\},$$

pour tout  $i \in \mathbb{N}_{n_h}$ , tout  $\theta_N \in [\underline{\theta}_N, \bar{\theta}_N]$  et tout  $\theta_L \in [\underline{\theta}_L, \bar{\theta}_L]$ .

Ainsi, il est équivalent à ne considérer que le terme suivant :

$$\left\{ \left( \frac{\bar{\theta}_N^{H_{i,2}}}{\underline{\theta}_L^{H_{i,1}} e^{-h_i}} \right)^{\frac{1}{H_{i,2}}} L^{\frac{H_{i,1}}{H_{i,2}}} \right\},$$

pour tout  $i \in \mathbb{N}_{n_h}$ .

Par conséquent, (7.15) est équivalent à

$$\Upsilon = \left\{ \begin{pmatrix} L \\ N \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^2 : N \geq \max_{i \in \mathbb{N}_{n_h}} \left\{ \left( \frac{\bar{\theta}_N^{H_{i,2}}}{\underline{\theta}_L^{H_{i,1}} e^{-h_i}} \right)^{\frac{1}{H_{i,2}}} L^{\frac{H_{i,1}}{H_{i,2}}} \right\} \right\}. \quad (7.16)$$

Enfin, l'ensemble  $\Upsilon$  est le domaine d'attraction robuste non convexe pour le modèle de chimiothérapie du cancer (7.1) dans l'espace  $L, N$  en présence d'incertitudes paramétriques.

#### 7.4.1.4 Simulations et discussions

Dans cette section, des simulations sont données et discutées. Les cas de chimiothérapie agressive, des profils d'administration de médicaments spécifiques, et la problématique d'existence de profils efficaces sont traités ci-après. L'objectif est de caractériser les domaines d'attraction qui correspondent à ces derniers profils pour le modèle (7.1), tel que les états tumorales et normales appartenant à ces domaines convergent vers la région saine de l'espace d'état.

La région saine est définie par tous les états des patients tels que la population des cellules tumorales est très petite et la population des cellules normales est supérieure à un seuil minimum prescrit ( $N \geq N_{min}$ ). Une telle région décrite dans l'espace d'état  $x$  est l'ensemble avec  $x_1$  très grand et  $x_2 \leq x_{2max}$ .

**Chimiothérapie agressive** La première contribution de cette section consiste à caractériser le domaine d'attraction pour le modèle (7.1), qui représente toutes les conditions initiales pour des patients différents affectés par le cancer, que nous pouvons faire converger à la région saine en appliquant la chimiothérapie agressive.

**Définition 7.1**

La chimiothérapie agressive est définie comme l'application de fortes doses de médicaments cytotoxiques jusqu'à l'éradication totale des cellules cancéreuses, c.-à-d.  $u(k) = u^{max}$  pour tout  $k \in \mathbb{N}$ .

Afin de faire des simulations, nous considérons que le débit d'injection maximum de médicaments cytotoxiques est  $u^{max} = 1mg \cdot jour^{-1}$ , le seuil minimum prescrit de population des cellules normales est  $N_{min} = 10^7$  cellules, qui implique, en utilisant le changement de variables, que  $x_{2max} = 2.30$ . Étant donné que les valeurs exactes des paramètres du modèle ne sont pas disponibles dans la littérature, la valeur de  $N_{min}$  est également prise de la même manière que les autres paramètres décrits et mentionnés dans ce chapitre.

Nous considérons également que l'ensemble de contraintes dans l'espace  $L$  et  $N$  est

$$\mathbf{Y} = \left\{ y = (L \ N)^T \in \mathbb{R}^2 : \quad L \geq 0; \quad N_{min} \leq N \right\}, \quad (7.17)$$

qui implique, en utilisant le changement de variables que

$$\mathbf{X} = \left\{ x \in \mathbb{R}^2 : \quad x_1 \geq 0; \quad 0 \leq x_2 \leq x_{2max} \right\}. \quad (7.18)$$

Une fois l'ensemble de contraintes  $\mathbf{Y}$  et l'ensemble initial  $\Omega_0(H_0, h_0)$  sont sélectionnés, l'Algorithme 2 est entièrement automatique, aucun paramètre nécessite d'être sélectionné.

Maintenant, en appliquant l'Algorithme 2 en commençant à partir de l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ , nous obtenons une séquence d'ensembles qui converge vers l'ensemble invariant maximal pour le système (7.3). Dans ce cas, nous utilisons l'opérateur en un pas  $\mathbf{Q}_u(\Omega, \mathbf{X}) = \mathbf{Q}_{u^{max}}(\Omega, \mathbf{X})$  donné par (7.12). Nous notons que le même ensemble peut être obtenu en commençant l'Algorithme 2 par un ensemble invariant initial. Ces séquences sont montrés dans les Figures 7.8 et 7.9.

La Figure 7.8 montre la séquence d'ensembles (en lignes noires) qui converge à l'ensemble invariant maximal pour le système (7.3) (ligne bleue). Il a été mentionné dans les sections précédentes que pour tout  $\Omega_k(H_k, h_k)$ , l'ensemble  $\Omega_{k+1}(H_{k+1}, h_{k+1})$  contient tous les états qui peuvent être conduits à  $\Omega_k(H_k, h_k)$  en un pas, en utilisant une dose forte de médicaments. L'ensemble invariant maximal pour le système (7.3) est l'ensemble de tous les états  $x$  qui peuvent être conduits à l'ensemble saine en appliquant la chimiothérapie agressive.

La Figure 7.11 montre que les trajectoires du système (7.3) en lignes rouges, en commençant des sommets de l'ensemble invariant maximal, convergent à l'ensemble saine sans violer la contrainte sur la valeur de  $x_2$ . Ces trajectoires sont générées par le modèle (7.3). La Figure 7.10 montre les mêmes trajectoires générées par le modèle (7.3) en approximant le terme non linéaire par la fonction affine par morceaux ( $e^{-x_1} = \max_{i \in \mathbb{N}_q} \{\alpha_i x_1 + \beta_i\}$ ).

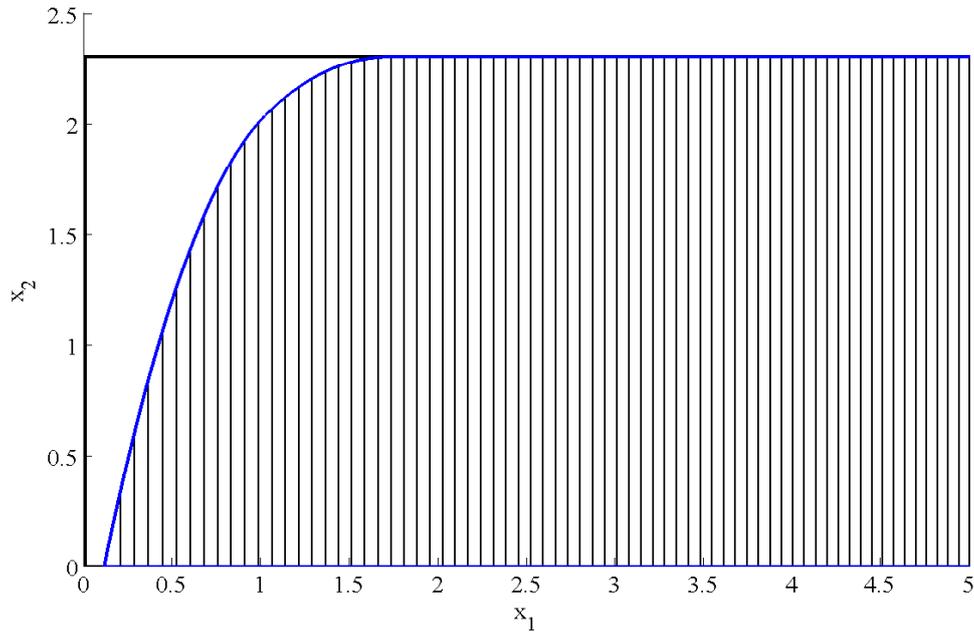


Fig. 7.8 – Séquence d'ensembles invariants (lignes noires) convergeant vers l'ensemble invariant maximal (ligne bleue) pour le système (7.3), en commençant de l'ensemble initial invariant. La boîte noire est l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ .

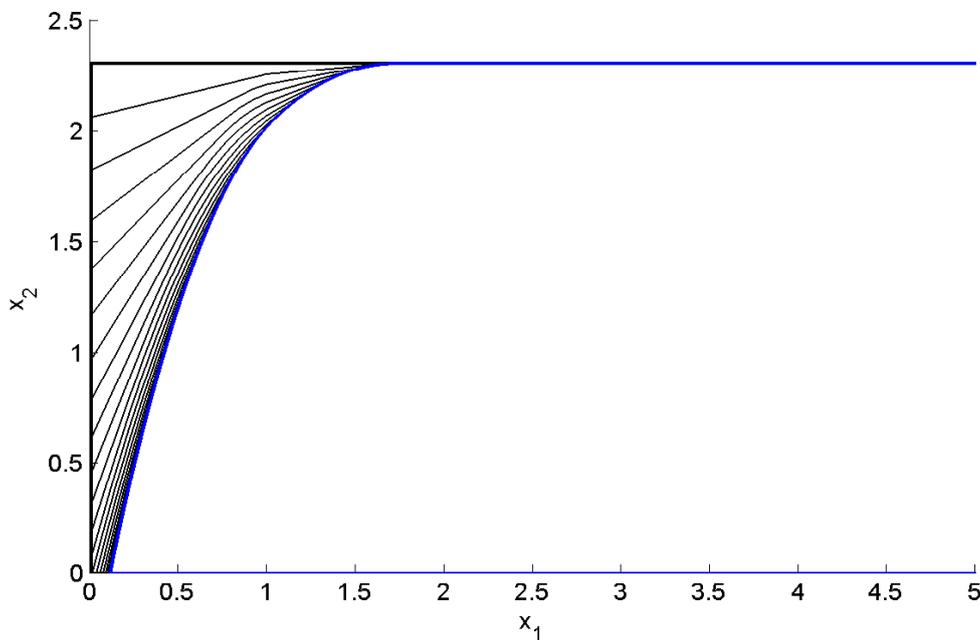


Fig. 7.9 – Séquence d'ensembles (lignes noires) convergeant vers l'ensemble invariant maximal (ligne bleue) pour le système (7.3), en commençant de l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$  (ligne noire).

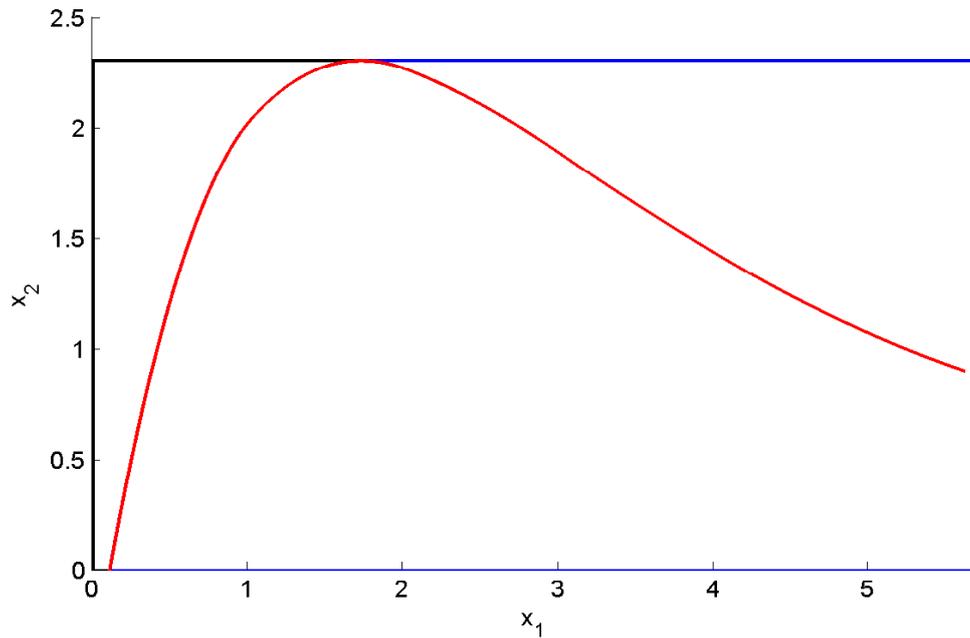


Fig. 7.10 – Ensemble invariant maximal (ligne bleue), ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$  (ligne noire), et les trajectoires en partant des sommets de l'ensemble invariant maximal (ligne rouge) en utilisant le modèle approximé pour le système (7.3).

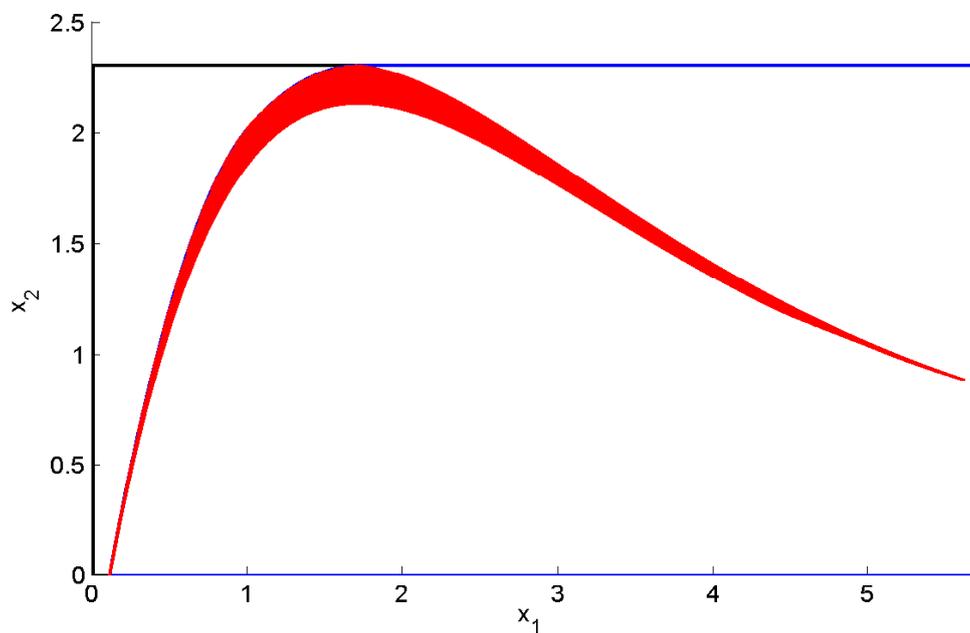


Fig. 7.11 – Ensemble invariant maximal (ligne bleue), ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$  (ligne noire) et les trajectoires partant des sommets de l'ensemble invariant maximal (lignes rouges) pour le système (7.3).

Dans la Figure 7.12, nous montrons le domaine d'attraction pour le modèle de chimiothérapie du cancer (7.1). Ce domaine est calculé à partir de l'ensemble invariant maximal donné dans la Figure 7.8 en utilisant (7.14). Ce domaine représente toutes les conditions initiales des patients pour lesquelles la chimiothérapie agressive est efficace sans violation de contraintes. La Figure 7.12 montre également que les trajectoires, commençant des sommets du domaine d'attraction, convergent vers la région saine, en appliquant  $u(k) = u^{max}$ , pour tout  $k \in \mathbb{N}$ .

Ce domaine d'attraction représente, avec une précision arbitraire, l'ensemble exact de tous les états initiaux des patients qui peuvent être guéris en utilisant une chimiothérapie agressive. Ainsi, compte tenu de l'état initial d'un patient, les cliniciens peuvent déduire l'efficacité de la chimiothérapie agressive, la quantité des médicaments à délivrer et la durée du traitement.

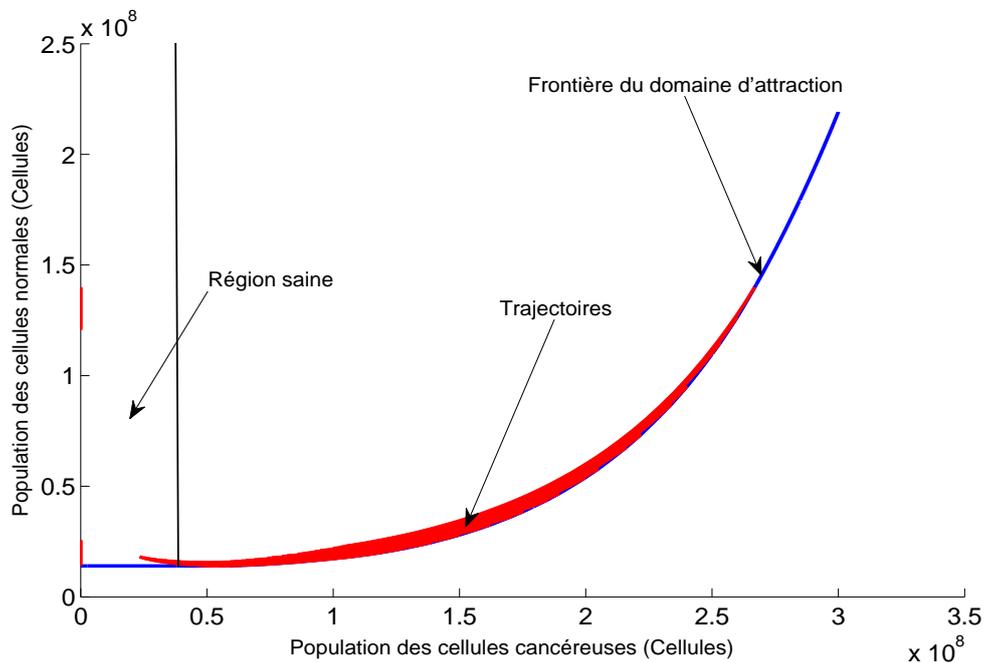


Fig. 7.12 – Domaine d'attraction (ligne bleue) et les trajectoires en partant des frontières du domaine d'attraction (lignes rouges) pour le système (7.1), en appliquant  $u = u^{max}$ .

**Profils spécifiques d'administration de médicaments** En traitement du cancer et en particulier dans l'application de la chimiothérapie, les cliniciens proposent des profils d'administration de médicaments en inspectant l'état du patient. Le choix des profils dépend également de l'expertise des cliniciens, le coût de la thérapie et d'autres contraintes. Afin d'analyser ces profils, nous allons caractériser les domaines d'attraction relatifs à ces derniers en utilisant l'Algorithme 2.

Dans un premier temps, nous considérons les trois profils d'administration de médicaments cytotoxiques suivants :

- **Profil d'administration 1** : Une forte dose de médicaments cytotoxiques est appliquée tout le temps ;
- **Profil d'administration 2** : Des fortes doses de médicaments cytotoxiques sont appliquées pendant 3 jours, puis pas de doses pendant 3 jours ;

- **Profil d'administration 3** : Des fortes doses de médicaments cytotoxiques sont appliquées pendant 1 jour, puis pas de doses pendant 1 jour.

Afin de déterminer les domaines d'attraction pour le système (7.1), qui correspondent aux profils d'administration donnés ci-dessus, nous utilisons l'Algorithme 2 avec l'opérateur en un pas calculé en appliquant le principe de composition à l'opérateur (7.12).

Dans la Figure 7.13, un test d'invariance en appliquant le profil d'administration 3 est présenté. Dans cette dernière figure, nous remarquons que les états limites de cet ensemble sont tous les états  $x(0)$  qui sont conduits à l'intérieur de l'ensemble en appliquant de fortes doses dans la première période, puis, en l'absence de médicaments pendant une période, ces états sont à nouveau conduits à la frontière de l'ensemble. Cela est le comportement que nous devons nous attendre de l'ensemble invariant maximal. La Figure 7.14 montre une trajectoire qui commence d'un sommet de l'ensemble invariant maximal en appliquant le profil d'administration de médicaments cytotoxiques 3.

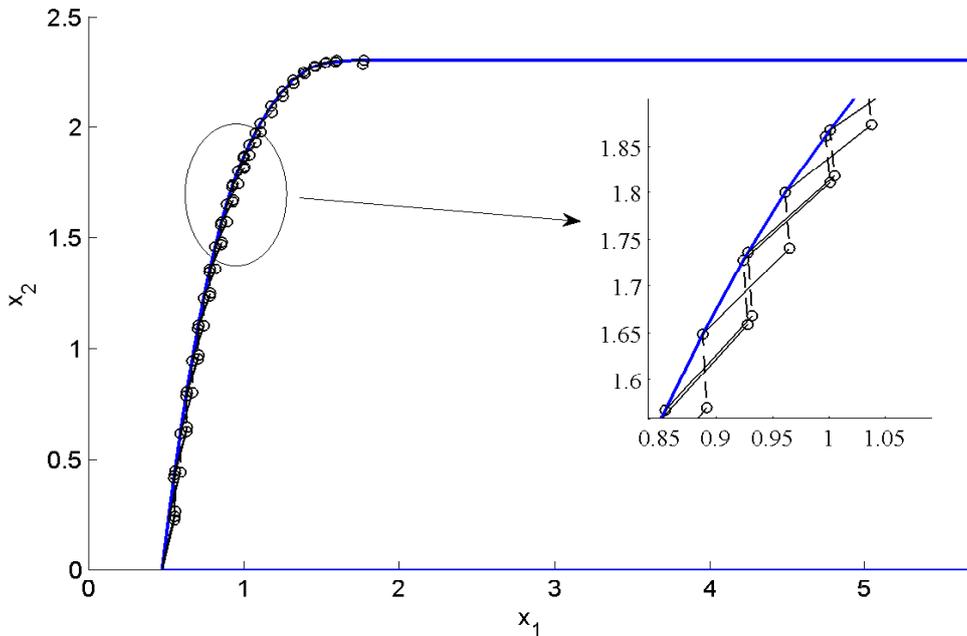


Fig. 7.13 – Ensemble invariant maximal (ligne bleue), pour le modèle du cancer (7.1), en appliquant le profil d'administration 3, et des trajectoires commençant des sommets (traits fins et pointillés). Le seuil maximal prescrit de  $x_2$  est  $x_{2_{max}} = 2.30$ .

La Figure 7.15 montre les trois domaines d'attraction pour le modèle du cancer (7.1), qui correspondent aux profils d'administration de médicaments cytotoxiques donnés ci-dessus. Ainsi, en fonction du profil d'administration de médicaments adopté, un ensemble invariant maximal est déterminé. En analysant les différents domaines, nous remarquons qu'il existe des conditions initiales qui ne peuvent pas être guéries par le profil d'administration 3, alors qu'ils peuvent être guéries en appliquant le profil d'administration 2. Nous notons que les deux profils 2 et 3 ont le même taux d'administration de médicaments, c.-à-d.  $0.5u^{max}mg \cdot jour^{-1}$ . Par conséquent, il est plus avantageux d'attaquer les cellules cancéreuses pour une longue période, puis relâcher, que pour une petite période, puis relâcher.

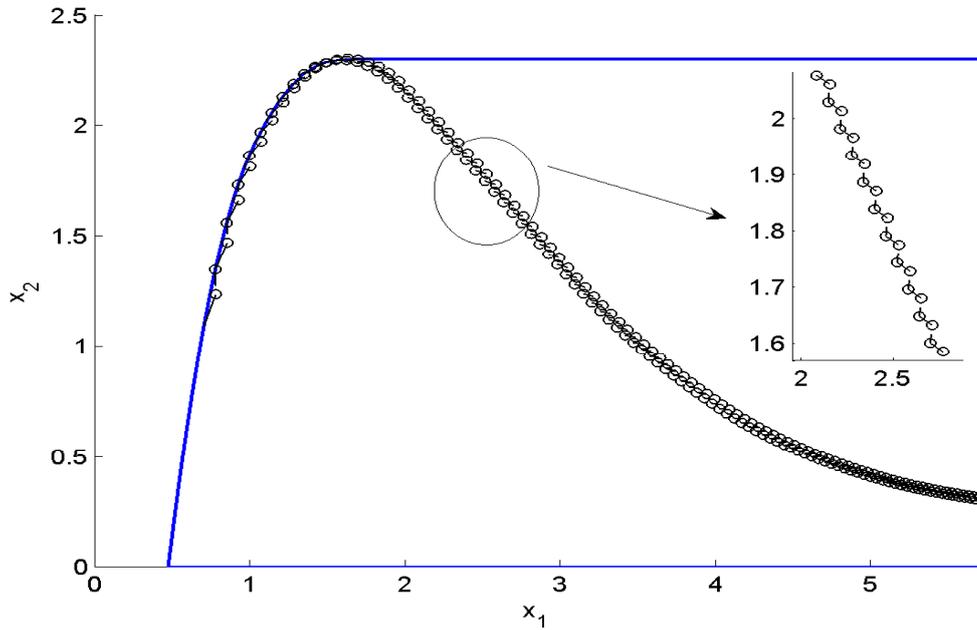


Fig. 7.14 – Ensemble invariant maximal (ligne bleue), pour le modèle du cancer (7.1), en appliquant le profil d'administration 3, et une trajectoire commençant d'un sommet (traits fins et pointillés). Le seuil maximal prescrit de  $x_2$  est  $x_{2_{max}} = 2.30$ .

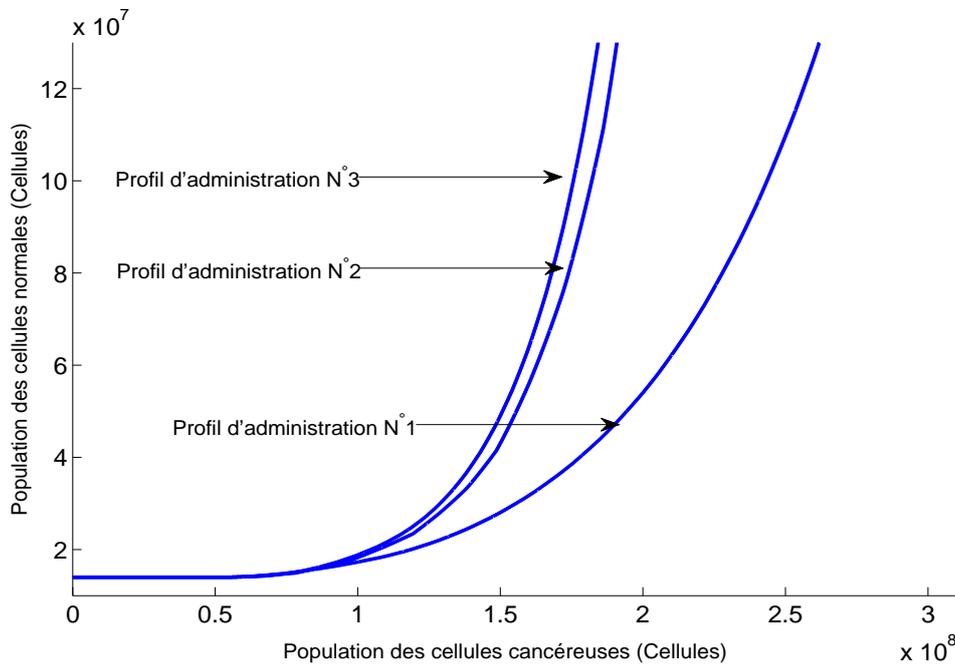


Fig. 7.15 – Domaines d'attraction (lignes bleues), pour le modèle du cancer (7.1), pour les profils d'administration de médicaments cytotoxiques 1, 2 et 3. Le seuil minimal prescrit de population des cellules normales  $N$  est  $N_{min} = 10^7$  cellules.

Dans la deuxième partie, nous considérons deux autres profils d'administration de médi-

caments cytotoxiques :

- **Profil d'administration 4** : Des fortes doses de médicaments cytotoxiques sont appliquées pendant 4 jours, puis pas de doses pendant 4 jours ;
- **Profil d'administration 5** : Pas de doses pendant 4 jours, puis des fortes doses de médicaments cytotoxiques sont appliquées pendant 4 jours.

La Figure 7.16 montre que l'ensemble des états initiaux qui peuvent être guéris par le profil d'administration 4 est plus large que celui lié à ceux guéris par le profil d'administration 5. Nous remarquons que le profil 5 est analogue à appliquer le profil 4 après quatre jours sans perfusion de médicaments. Ainsi, nous avons la conclusion raisonnable qui dit que retarder l'application d'une thérapie donnée pourrait compromettre sensiblement son efficacité. Cette conclusion est conforme à l'importance reconnue du dépistage et l'avantage essentiel de la détection précoce de la tumeur. Des figures 7.15, et 7.16, nous pouvons voir que la chimiothérapie agressive a le plus grand domaine d'attraction parmi les thérapies analysées dans cette section.

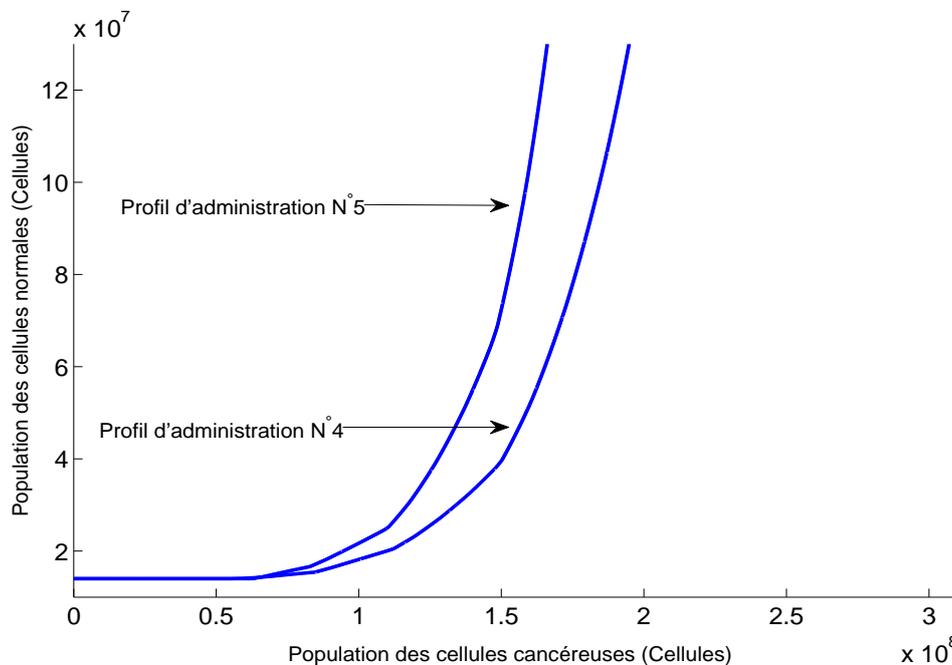


Fig. 7.16 – Domaines d'attraction (lignes bleues), pour le modèle du cancer (7.1), pour les profils d'administration de médicaments cytotoxiques 4 et 5. Le seuil minimal prescrit de population des cellules normales  $N$  est  $N_{min} = 10^7$  cellules.

**Existence de profils d'administration de chimiothérapie efficaces** Dans cette section, le domaine d'attraction, pour le modèle du cancer (7.1), qui correspond à l'ensemble invariant contrôlable maximal est donné. Cette ensemble contient toutes les conditions des patients pour lesquelles il existent des profils d'administration de médicaments cytotoxiques appropriés et efficaces.

Afin de déterminer ce dernier domaine, nous allons appliquer l'Algorithme 2, en utilisant l'opérateur contrôlable en un pas (7.11). Ce domaine dans l'espace  $x_1, x_2$  est l'ensemble de tous les états dans l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ , tel que pour chaque état il existe un contrôle

admissible  $u \in \mathbf{U}$  capable de conduire cet état à la région saine.

La Figure 7.17 montre la séquence d'ensembles invariants contrôlables qui converge vers l'ensemble invariant contrôlable maximal. Nous remarquons dans la Figure 7.18 que les trajectoires qui commencent des sommets de l'ensemble invariant contrôlable maximal, en appliquant la chimiothérapie agressive, c.-à-d.  $u(k) = u^{max}$ , pour tout  $k \in \mathbb{N}$ , ne respectent pas la contrainte sur la santé du patient, c.-à-d. qu'il existe  $k \in \mathbb{N}$  tel que  $x_2 > x_{2,max}$ . Cependant, ces conditions initiales appartiennent à l'ensemble invariant contrôlable maximal. Ainsi, nous constatons que la chimiothérapie agressive n'est pas le traitement qui permet de guérir le maximum de patient. Par conséquent, une stratégie adaptée au patient pourrait être efficace dans certains cas pour lesquels la stratégie de la chimiothérapie agressive conduit à la violation de contrainte de santé.

Des Figures 7.19 et 7.20, nous constatons que le domaine d'attraction pour le modèle du cancer (7.1), pour  $u \in \mathbf{U}$ , est plus large que celui qui correspond à la chimiothérapie agressive. Ainsi, des patients peuvent être guéris avec des profils d'administration spécifiques de médicaments cytotoxiques. Par conséquent, la chimiothérapie agressive n'est pas toujours le traitement efficace.

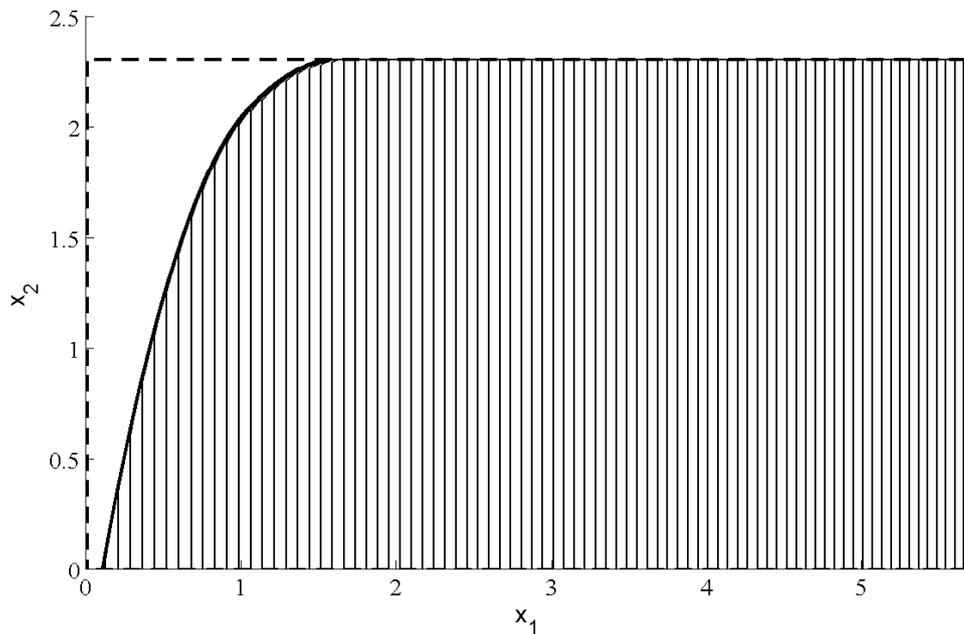


Fig. 7.17 – Séquence d'ensembles invariants contrôlables (lignes noires) convergeant à l'ensemble invariant contrôlable maximal (ligne noire), pour le système (7.3), en commençant de l'ensemble invariant contrôlable initial. La boîte en ligne discontinue est l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ .

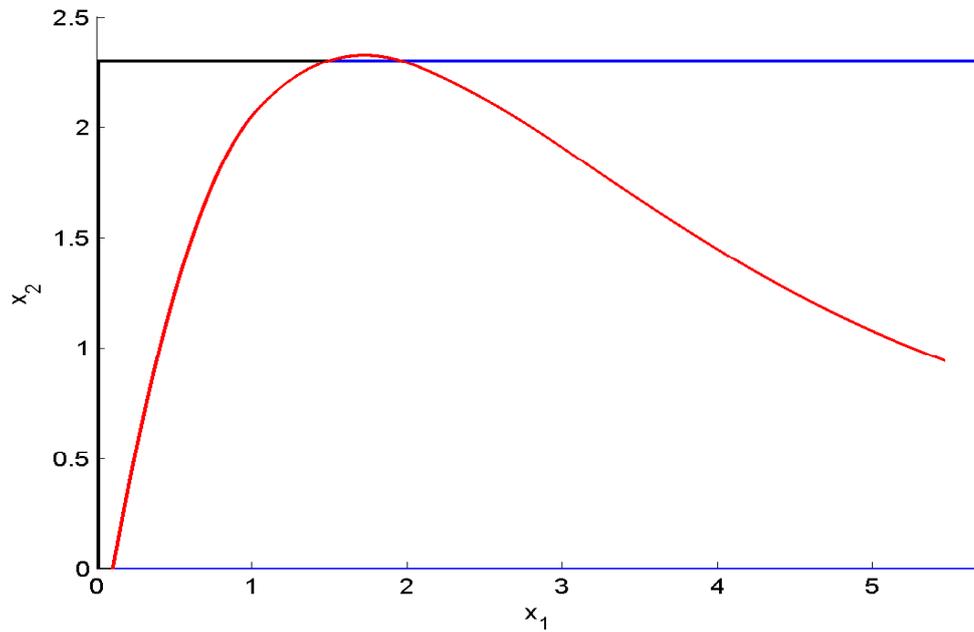


Fig. 7.18 – Ensemble invariant contrôlable maximal (ligne bleue), ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$  (ligne noire), et les trajectoires en partant des sommets de l'ensemble invariant contrôlable maximal (lignes rouges), pour le système (7.3), en appliquant  $u = u^{max}$ .

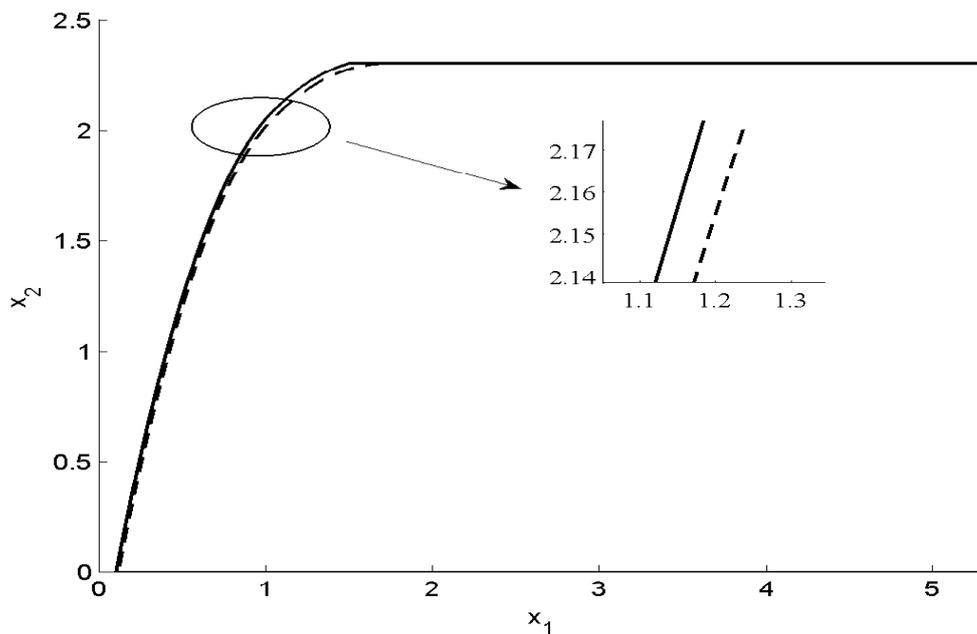


Fig. 7.19 – Ensemble invariant maximal (ligne discontinue) et ensemble invariant contrôlable maximal (ligne continue), pour le système (7.3).

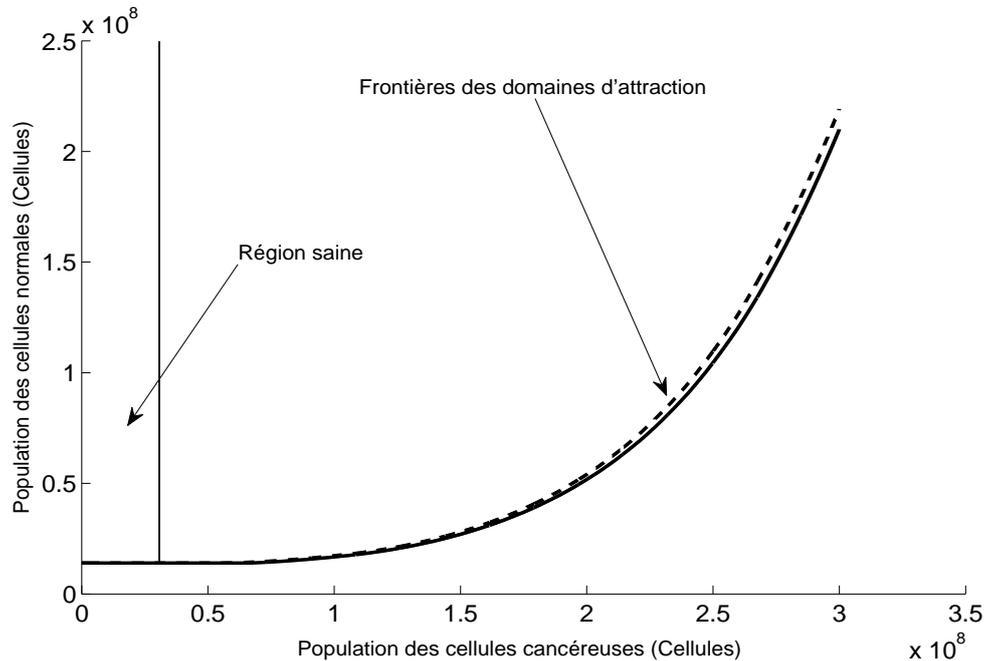


Fig. 7.20 – Domaines d'attraction, pour le système (7.1), pour  $u = u^{max}$  (ligne discontinue) et pour  $u \in \mathbf{U}$  (ligne continue).

#### 7.4.2 Modèle incertain du cancer

La motivation principale pour l'utilisation des méthodes de la théorie des ensembles pour l'analyse et le contrôle des systèmes dynamiques est la possibilité de considérer que les modèles peuvent être incertains avec différents types d'incertitudes.

D'après (ALAMIR, 2014), les paramètres des modèles qui simulent la croissance tumorale en présence de médicaments sont inconnus. Ainsi, pour l'évolution des protocoles d'administration de médicaments, tous les modèles mathématiques doivent considérer des incertitudes. Ces incertitudes peuvent être paramétriques justifiées par la présence d'erreurs d'identification sur les paramètres du modèle ou d'erreurs d'approximation de certains termes du modèle. Elles peuvent également être additives ou/et multiplicatives, afin de modéliser certains effets secondaires, des perturbations extérieures, ou d'erreurs de discrétisation qui affectent la dynamique du modèle.

Ainsi, la considération de ces incertitudes est cruciale pour l'analyse et la conception de protocole d'administration de médicaments cytotoxiques efficaces. Par conséquent, l'objectif final de cette thèse consiste à développer des outils numériques pour la caractérisation des domaines d'attraction pour le modèle (7.1) avec différents types d'incertitudes, qui affectent le comportement du modèle. D'après nos connaissances, l'auteur dans (ALAMIR, 2014) est le premier qui a considéré ce genre de contraintes pendant la conception des lois de contrôle efficaces pour les modèles du cancer.

### 7.4.2.1 Incertitudes paramétriques

Le modèle mathématique de la croissance tumorale en présence de médicaments cytotoxiques que nous considérons dans cette section est celui donné dans les précédentes sections avec la contrainte suivante :

- Les paramètres du modèle (7.1) sont incertains et bornés, appartenant à des intervalles connus.

Cette contrainte conduit à un système incertain avec une représentation polytopique. Ainsi, en considérant ces changements de variables  $w_1 = \alpha, w_2 = \beta, w_3 = \gamma, w_4 = \theta_N, w_5 = \theta_L, w_6 = k$  et  $w_7 = l$ , ce modèle est le suivant :

$$\begin{aligned} \dot{L}(t) &= w_1 L(t) \ln\left(\frac{w_5}{L(t)}\right) - w_6 u(t) L(t), & L(0) &= L_0, \\ \dot{N}(t) &= w_2 N(t) \ln\left(\frac{w_4}{N(t)}\right) - w_3 L(t) N(t) - w_7 u(t) N(t), & N(0) &= N_0, \\ w_{LN} &= (w_1 \ w_2 \ w_3 \ w_4 \ w_5 \ w_6 \ w_7)^T \in \mathbf{W}_{LN}, \end{aligned} \quad (7.19)$$

avec  $w_{LN} \in \mathbb{R}^7$  le vecteur des paramètres du modèle et  $\mathbf{W}_{LN} \subset \mathbb{R}^7$  l'ensemble des bornes polytopiques du vecteur  $w_{LN}$ . Comme  $\mathbf{W}_{LN}$  est un polytope, alors il peut être représenté par l'enveloppe convexe de ses sommets, c.-à-d.  $\mathbf{W}_{LN} = Co(\{w_{LN}(1), \dots, w_{LN}(Z)\})$ , où  $Co$  est l'enveloppe convexe et  $w_{LN}(z), z = 1, \dots, Z$  sont les sommets du polytope  $\mathbf{W}_{LN}$ . Le polytope  $\mathbf{W}_{LN}$  est calculé en utilisant les intervalles de chaque paramètre  $w_i, i \in \mathbb{N}_7$ . Nous notons que pour tout  $w_{LN} \in \mathbf{W}_{LN}$ , il existe des coefficients non négatifs  $\lambda_z$  qui satisfont la contrainte suivante :

$$\sum_{z=1}^Z \lambda_z = 1, \quad w_{LN} = \sum_{z=1}^Z \lambda_z w_{LN}(z).$$

Comme il a été proposé dans (MATVEEV et SAVKIN, 2002), dans un premier temps, nous introduisons le changement de variables suivant  $x_1 = \ln\left(\frac{w_5}{L}\right)$  et  $x_2 = \ln\left(\frac{w_4}{N}\right)$ . Ensuite, nous discrétisons le modèle résultant avec la méthode de discrétisation d'Euler et un temps de discrétisation  $T_s = 1 \text{ jour}$ . Ainsi, le modèle à temps discret dans l'espace  $x_1, x_2$  équivalent au modèle (7.19) est donné comme suit :

$$\begin{aligned} x_1(k+1) &= (1 - T_s w_1) x_1(k) + T_s w_6 u(k) &= g_1(x(k), u(k), w(k)), \\ x_2(k+1) &= (1 - T_s w_2) x_2(k) + T_s w_3 w_5 e^{-x_1(k)} + T_s w_7 u(k) &= g_2(x(k), u(k), w(k)), \\ x_1(0) &= x_{01}, \quad x_2(0) = x_{02}, \\ w &= (w_1 \ w_2 \ w_3 \ w_5 \ w_6 \ w_7)^T \in \mathbf{W}, \end{aligned} \quad (7.20)$$

avec  $w, \mathbf{W}$  qui sont dérivés directement de (7.19) et  $x_{01}, x_{02}$  des conditions initiales.

L'objectif de cette section est de développer un outil numérique pour caractériser le domaine d'attraction du modèle incertain (7.19). Ce domaine contient tous les états des patients pour lesquels des profils d'administration de médicaments cytotoxiques efficaces existent, et cela en présence d'incertitudes paramétriques dans le modèle.

La méthode utilisée est basée sur l'invariance contrôlable robuste des ensembles et le système extension CDI d'un système non linéaire avec incertitudes paramétriques définis dans

le Chapitre 6. Cette méthode consiste à appliquer l'Algorithme 4 et l'équation (7.16), qui fournit le domaine d'attraction dans l'espace  $L, N$ , pour le modèle du cancer (7.19), à partir du domaine d'attraction calculé par l'Algorithme 4 dans l'espace  $x_1, x_2$ .

**Opérateur contrôlable robuste en un pas** Afin d'implémenter l'Algorithme 4 pour trouver l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal pour le système (7.20) dans l'espace  $x_1, x_2$ , l'opérateur contrôlable robuste en un pas qui est défini dans la Proposition 6.2 est employé. Une fois l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal est déterminé dans cet espace, le domaine d'attraction, pour le modèle (7.19) dans l'espace  $L, N$ , peut être calculé.

Nous notons que le modèle (7.20) a la forme  $x(k+1) = g(x(k), u(k), w(k))$ . Ainsi, soit l'ensemble  $\Omega(H, h) = \{x \in \mathbb{R}^2 : Hx \leq h\}$ , avec  $H \in \mathbb{R}^{n_h \times 2}$  et  $h \in \mathbb{R}^{n_h}$ , l'opérateur contrôlable robuste en un pas pour ce modèle peut être calculé en utilisant la Proposition 6.2.

Dans cette dernière proposition, l'opérateur en un pas dépend des fonctions de borne  $G(x, u, w, H_i)$  pour tout  $H_i^T \in \mathbb{R}^2$  avec  $i \in \mathbb{N}_{n_h}$ . Ces fonctions de borne sont des fonctions qui définissent le système extension CDI pour le système non linéaire (7.20). Ainsi, dans un premier temps, les fonctions de borne  $G(x, u, w, \eta)$  doivent être déterminées pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^2$  afin de déterminer le système extension CDI.

Pour le vecteur nominal des paramètres  $w \in \mathbf{W}$ , les fonctions  $G(x, u, w, \eta)$  sont convexes par rapport à  $(x^T \ u^T)^T$ , tel que l'ensemble associé à un état du système  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$  donné par

$$\mathcal{G}(x, u, w) = \left\{ z \in \mathbb{R}^n : \eta^T z \leq G(x, u, w, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n \right\},$$

satisfait

$$g(x, u, w) \in \mathcal{G}(x, u, w),$$

avec  $\mathcal{G}(x, u, w)$  la fonction qui définit le système extension CDI et  $g(x, u, w)$  dans (7.20), pour tout  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$

Ainsi, d'après la Propriété 3.1, les fonctions de borne  $G(x, u, w, \eta)$  doivent satisfaire l'inégalité suivante :

$$\eta^T g(x, u, w) \leq G(x, u, w, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n.$$

Nous notons que les fonctions  $G(x, u, w, \eta)$  représentent la fonction support de l'ensemble  $\mathcal{G}(x, u, w)$  pour le vecteur nominal des paramètres  $w \in \mathbf{W}$ .

En suivant le même raisonnement que celui qui est fait dans les précédentes sections, l'expression de  $G(x, u, w, \eta)$  est donnée ci-après :

$$G(x, u, w, \eta) = \begin{cases} \eta_1 \left( (1 - T_s w_1) x_1 + T_s w_6 u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s w_2) x_2 + T_s w_3 w_5 \max_{i \in \mathbb{N}_q} \{ c_i x_1 + d_i \} + T_s w_7 u \right), & \text{si } \eta_2 \geq 0, \\ \eta_1 \left( (1 - T_s w_1) x_1 + T_s w_6 u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s w_2) x_2 + T_s w_3 w_5 (a x_1 + b) + T_s w_7 u \right), & \text{si } \eta_2 < 0. \end{cases} \quad (7.21)$$

La Proposition 6.2 exige que les fonctions de borne  $G(x, u, w, \eta)$ , pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^2$  soient convexes par rapport à  $w \in \mathbf{W}$ . Cependant, ces dernières fonctions (7.21) ne sont pas convexes par rapport à  $w \in \mathbf{W}$ , puisque elles contiennent le terme non linéaire  $w_3 w_5$ . Ainsi, la Proposition 6.2 ne peut pas être appliquée directement.

Afin de dériver une représentation de  $G(x, u, w, \eta)$  qui est convexe par rapport à  $w \in \mathbf{W}$ , nous utilisons ce changement de variable  $w_8 = w_3 w_5$ . Ainsi, le nouveau vecteur des paramètres est le suivant :

$$\bar{w} = (w_1 \ w_2 \ w_6 \ w_7 \ w_8)^T \in \bar{\mathbf{W}},$$

avec  $\bar{\mathbf{W}}$  qui est déterminé à partir de l'ensemble  $\mathbf{W}$  en utilisant le changement de variable donné ci-dessus. Maintenant, les fonctions de borne données par (7.21) avec le changement de variables deviennent :

$$G(x, u, \bar{w}, \eta) = \begin{cases} \eta_1 \left( (1 - T_s w_1) x_1 + T_s w_6 u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s w_2) x_2 + T_s w_8 \max_{i \in \mathbb{N}_q} \{c_i x_1 + d_i\} + T_s w_7 u \right), & \text{si } \eta_2 \geq 0, \\ \eta_1 \left( (1 - T_s w_1) x_1 + T_s w_6 u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s w_2) x_2 + T_s w_8 (a x_1 + b) + T_s w_7 u \right), & \text{si } \eta_2 < 0, \end{cases} \quad (7.22)$$

qui est convexe par rapport à  $\bar{w} \in \bar{\mathbf{W}}$  car elles sont la somme de deux fonctions convexes.

Finalement, l'opérateur contrôlable robuste en un pas défini dans la Proposition 6.2, pour le système non linéaire incertain (7.20), est donné ci-dessous, en prenant en compte la Remarque 7.3 :

$$\mathbf{Q}_\Sigma(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \quad \forall i \in \mathbb{N}_h, \quad \forall j \in \mathbb{N}_q, \quad \forall \bar{w} \in \Sigma, \right. \\ \left. \begin{aligned} & \left( H_{i,1} (1 - T_s \bar{w}_1) + H_{i,2} T_s \bar{w}_5 c_j \right) x_1 + H_{i,2} (1 - T_s \bar{w}_2) x_2 \leq \\ & h_i - H_{i,2} T_s \bar{w}_5 d_j - \left( H_{i,1} T_s \bar{w}_3 + H_{i,2} T_s \bar{w}_4 \right) u \end{aligned} \right\}, \quad (7.23)$$

avec  $\Sigma$  l'ensemble des sommets de l'ensemble borné  $\bar{\mathbf{W}}$ . L'opérateur  $\mathbf{Q}_\Sigma$  utilisé dans l'Algorithme 4 fournit une séquence d'ensembles qui converge vers l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal pour le système (7.20). Une fois l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal est calculé dans l'espace  $x_1, x_2$ , l'équation (7.16) peut être utilisée pour calculer le domaine d'attraction, pour le modèle incertain du cancer (7.19), dans l'espace  $L, N$ .

**Simulations et discussions** Dans cette section, nous gardons les valeurs de  $N_{min} = 10^7$  cellules,  $x_{2_{max}} = 2.30$  et les ensembles de contraintes sur les états  $\mathbf{Y}$  et  $\mathbf{X}$  donnés par (8.11) et (8.12). La contrainte sur la variable de contrôle  $u$  est  $u \in \mathbf{U} = \{u \in \mathbb{R} : 0 \leq u \leq u^{max}\}$ , avec  $u^{max} = 1 \text{mg} \cdot \text{jour}^{-1}$ .

Nous considérons également que tous les profils d'incertitudes paramétriques restent dans l'ensemble  $\mathbf{W}_{LN}$ , qui est centré à la valeur nominale  $w_{LN}^{nom}$  tel que :

$$\mathbf{W}_{LN} = \left\{ w_{LN} \in \mathbb{R}^{n_{w_{LN}}} : w_{LN_i} \in w_{LN_i}^{nom} (1 + [-\delta, +\delta]) \right\},$$

avec  $w_{LN_i}^{nom}$  les valeurs nominales des paramètres du modèle (7.19), qui peuvent être déduites du Tableau 7.1, et  $\delta$  le niveau d'incertitudes.

Des simulations numériques sont réalisées, en appliquant l'Algorithme 4 avec l'opérateur contrôlable robuste en un pas (7.23), pour différents niveaux d'incertitudes à savoir  $\delta = 0$ ,  $\delta = 0.1$ ,  $\delta = 0.2$ ,  $\delta = 0.3$ ,  $\delta = 0.4$  et  $\delta = 0.5$ . Les résultats correspondants sont montrés dans les Figures 7.21 et 7.22.

Dans la Figure 7.21, les ensembles invariants contrôlables robustes pour le système (7.20) sont donnés, pour différents niveaux d'incertitudes paramétriques. Pour un niveau d'incertitude donné, l'ensemble contrôlable robuste maximal est l'ensemble de toutes les conditions initiales pour lesquelles ils existent des profils d'administration efficaces pouvant ramener ces conditions à la région saine de l'espace  $x_1, x_2$ . Et cela malgré les incertitudes qui affectent la dynamique du système (7.20).

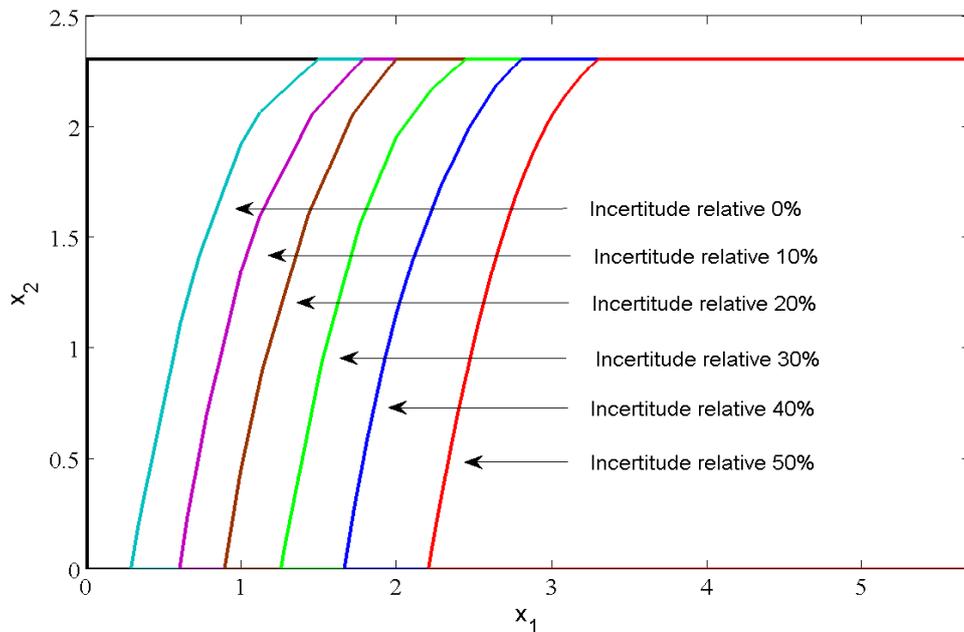


Fig. 7.21 – Ensembles invariants contrôlables robustes pour le système (7.20) en fonction du niveau d'incertitudes paramétriques  $\delta$ , avec la contrainte sur la dynamique de  $x_2 : x_2(k) \leq x_{2_{max}}, \forall k \in \mathbb{N}$ . La boîte noire est l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ .

L'équation (7.16) est utilisée pour calculer les domaines d'attraction pour le système incertain (7.19), à partir des ensembles invariants contrôlables robustes montrés dans la Figure 7.21. Ces domaines sont montrés dans la Figure 7.22 pour différents niveaux d'incertitudes paramétriques.

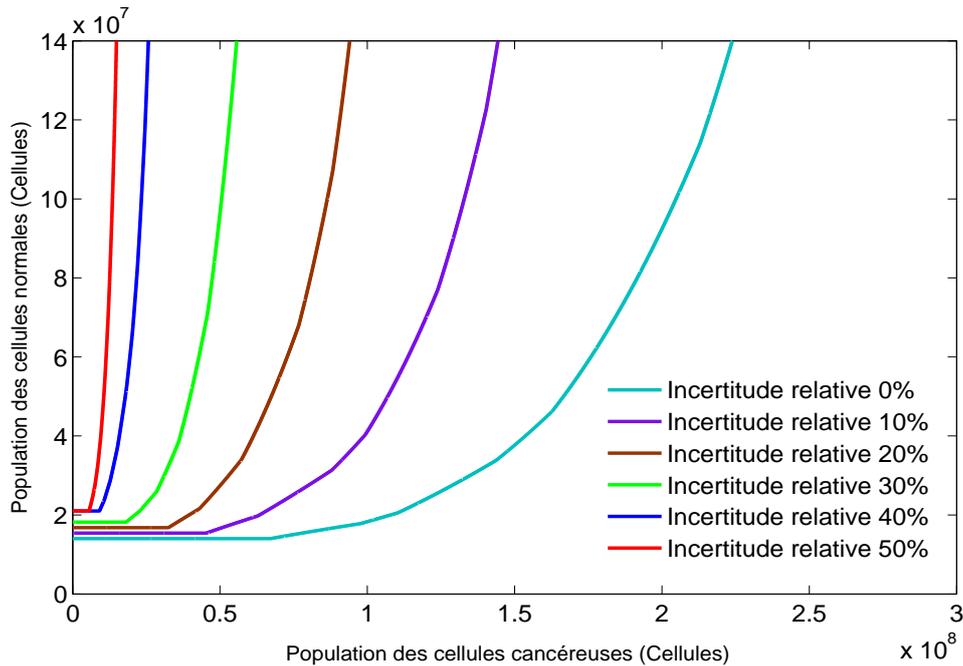


Fig. 7.22 – Domaines d'attraction pour le système (7.19) en fonction du niveau d'incertitudes paramétriques  $\delta$ , avec la contrainte sur la santé du patient :  $N(t) \geq N_{min}, \quad \forall t \geq 0$ .

Pour un niveau d'incertitudes donné, le domaine d'attraction correspondant est l'ensemble de toutes les conditions initiales des patients pour lesquelles ils existent des profils d'administration de médicaments cytotoxiques qui sont efficaces et capables de ramener ces états des patients à la région saine définie comme la région où  $L$  est très petit et  $N$  est supérieur à  $N_{min}$ . Ces profils respectent la contrainte sur la santé du patient, c.-à-d.

$$N(t) \geq N_{min}, \quad \forall t \geq 0.$$

Nous remarquons également en Figure 7.22 des réductions drastiques des domaines d'attraction causées par l'augmentation des niveaux d'incertitudes sur les paramètres du modèle (7.19). Par conséquent, l'identification des valeurs réelles des paramètres du modèle est cruciale, afin de parvenir à des traitements de chimiothérapie efficaces.

Par conséquent, en fonction de l'état initial d'un patient et le niveau d'incertitudes paramétriques adopté nous pourrions en déduire l'existence d'un traitement de chimiothérapie efficace. En outre, les quantités des médicaments cytotoxiques, qui doivent être délivrées, et la longueur de la thérapie peuvent également être calculées.

#### 7.4.2.2 Incertitudes proportionnelles

Un autre type d'incertitude qui peut affecter le modèle de la croissance tumorale et qui peut rendre la chimiothérapie inefficace est l'incertitude proportionnelle. Dans cette thèse, nous nous intéressons aux incertitudes proportionnelles à l'état du système.

Physiquement, les incertitudes proportionnelles peuvent être vues comme des perturbations qui augmentent d'une manière proportionnelle aux populations des cellules. En effet, il est raisonnable de considérer que ces incertitudes devraient dépendre du nombre des populations des cellules, puisque leurs effets sur la dynamique du système doivent être adaptés simultanément pour un nombre petit et élevé des populations des cellules.

Ainsi, dans cette section, nous considérons le modèle de la croissance tumorale (7.1) avec l'hypothèse suivante :

- La dynamique des populations des cellules dans le modèle (7.1) sont affectées par des incertitudes proportionnelles  $v_i y_i$ ,  $i = 1, 2$ , avec  $y = (L \ N)^T$  et  $v \in \mathbf{V} \subset \mathbb{R}^2$ . La variable  $v$  est une variable inconnue appartenant à un ensemble borné et connu  $\mathbf{V} \subset \mathbb{R}^2$ . L'ensemble  $\mathbf{V}$  peut être une boîte, un polyèdre, un ellipsoïde ou leur intersection.

Il est donné comme suit :

$$\begin{aligned} \dot{L}(t) &= \alpha L(t) \ln\left(\frac{\theta_L}{L(t)}\right) - ku(t)L(t) + v_1 L(t), & L(0) &= L_0, \\ \dot{N}(t) &= \beta N(t) \ln\left(\frac{\theta_N}{N(t)}\right) - \gamma L(t)N(t) - lu(t)N(t) + v_2 N(t), & N(0) &= N_0, \end{aligned} \quad (7.24)$$

avec  $(v_1 \ v_2)^T \in \mathbf{V} \subset \mathbb{R}^2$  une incertitude inconnue appartenant à l'ensemble borné  $\mathbf{V}$ .

En utilisant le changement de variables  $x_1 = \ln\left(\frac{\theta_L}{L}\right)$  et  $x_2 = \ln\left(\frac{\theta_N}{N}\right)$ , et discrétisant le modèle résultant avec la méthode d'Euler et un temps de discrétisation  $T_s = 1 \text{ jour}$ , le modèle à temps discret équivalent à (7.24) est le suivant :

$$\begin{aligned} x_1(k+1) &= (1 - T_s \alpha)x_1(k) + T_s ku(k) - T_s v_1 &= f_1(x(k), u(k)) - T_s v_1, \\ x_2(k+1) &= (1 - T_s \beta)x_2(k) + T_s \gamma \theta_L e^{-x_1(k)} + T_s lu(k) - T_s v_2 &= f_2(x(k), u(k)) - T_s v_2, \\ x_1(0) &= x_{01}, \quad x_2(0) = x_{02}. \end{aligned} \quad (7.25)$$

Le modèle (7.25) comporte deux variables d'état  $x_1, x_2$ , une variable manipulable  $u$  et deux variables d'incertitudes  $v_1$  et  $v_2$ . Nous notons que dans cet espace, l'incertitude apparaît comme une incertitude additive.

L'objectif dans cette section est de développer un outil numérique pour caractériser le domaine d'attraction du modèle incertain (7.24).

La méthode utilisée est basée sur l'invariance contrôlable robuste des ensembles et le système extension CDI incertain d'un système non linéaire avec incertitudes additives définis dans le Chapitre 6. Cette méthode consiste à appliquer l'Algorithme 5 et l'équation (7.14), qui fournit le domaine d'attraction dans l'espace  $L, N$ , pour le modèle du cancer (7.24), à partir du domaine d'attraction calculé par l'Algorithme 5 dans l'espace  $x_1, x_2$ .

**Opérateur contrôlable robuste en un pas** Afin d'implémenter l'Algorithme 5 pour trouver l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal pour le système (7.25) dans l'espace  $x_1, x_2$ , l'opérateur contrôlable robuste en un pas, qui est défini dans la Proposition 6.3, est employé. Une fois l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal est déterminé dans cet espace, le domaine d'attraction pour le modèle incertain (7.24) peut être calculé.

Nous notons que le modèle (7.25) a la forme  $x(k+1) = f(x(k), u(k)) + v(k)$ . Ainsi, soit l'ensemble  $\Omega(H, h) = \{x \in \mathbb{R}^2 : Hx \leq h\}$ , avec  $H \in \mathbb{R}^{n_h \times 2}$  et  $h \in \mathbb{R}^{n_h}$ , l'opérateur contrôlable robuste en un pas pour ce modèle peut être calculé en utilisant la Proposition 6.3.

Dans cette dernière proposition, l'opérateur en un pas dépend des fonctions de borne  $F(x, u, H_i)$  pour tout  $H_i^T \in \mathbb{R}^2, i \in \mathbb{N}_{n_h}$ . Ces fonctions de borne sont des fonctions qui définissent le système extension CDI incertain pour le système non linéaire (7.25).

Ainsi, dans un premier temps, les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  doivent être déterminées pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^2$ . Ces fonctions sont convexes par rapport à  $(x^T \ u^T)^T$ , tel que l'ensemble associé à un état du système  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$  donné par

$$\mathcal{F}(x, u) = \left\{ z \in \mathbb{R}^n : \eta^T z \leq F(x, u, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n \right\},$$

satisfait

$$f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u),$$

avec  $f(x, u)$  dans (7.25), pour tout  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ . Ainsi, d'après la Propriété 3.1, les fonctions  $F(x, u, \eta)$  doivent satisfaire l'inégalité suivante :

$$\eta^T f(x, u) \leq F(x, u, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n.$$

Nous notons que l'opérateur en un pas donné par la Proposition 6.3 dépend également de la fonction support de l'ensemble d'incertitudes  $\mathbf{V}$ . Comme l'ensemble généré par cette fonction est convexe par rapport à  $x \in \mathbf{X}$ , alors l'ensemble généré par la somme de cette dernière fonction et les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  est également convexe par rapport à  $x \in \mathbf{X}$ , c.-à-d.

$$\mathcal{H}(x, u, v) = \left\{ z \in \mathbb{R}^n : \eta^T z \leq F(x, u, \eta) + \phi_{\mathbf{V}}(\eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n \right\},$$

est convexe par rapport à  $x \in \mathbf{X}$ .

Par conséquent,  $f(x, u) + v \in \mathcal{H}(x, u, v) = \mathcal{F}(x, u) + \mathbf{V}$ , avec  $f(x, u) + v$  la fonction qui définit le système (7.25) et  $\mathcal{H}(x, u, v)$  la fonction qui définit le système extension CDI incertain de ce dernier système.

Ainsi, d'après la Propriété 3.1, les fonctions  $F(x, u, \eta)$  doivent satisfaire l'inégalité suivante :

$$\eta^T (f(x, u) + v) \leq F(x, u, \eta) + \phi_{\mathbf{V}}(\eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^n.$$

Les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$ , pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^n$  sont égales à celles que nous avons calculées pour le cas déterministe, elle est rappelée ci-après :

$$F(x, u, \eta) = \begin{cases} \eta_1 \left( (1 - T_s \alpha) x_1 + T_s k u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s \beta) x_2 + T_s \gamma \theta_L \max_{i \in \mathbb{N}_q} \{ c_i x_1 + d_i \} + T_s l u \right), & \text{si } \eta_2 \geq 0, \\ \eta_1 \left( (1 - T_s \alpha) x_1 + T_s k u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s \beta) x_2 + T_s \gamma \theta_L (a x_1 + b) + T_s l u \right), & \text{si } \eta_2 < 0. \end{cases} \quad (7.26)$$

Finalement, en tenant compte de la Remarque 7.3, les fonctions de borne de  $\eta^T(f(x, u) + v)$  à employer sont celles calculées pour le cas  $\eta_2 \geq 0$ . Ces fonctions sont des fonctions convexes et affines par morceaux. Ainsi, l'opérateur contrôlable robuste en un pas pour le système à temps discret (7.25) est le suivant :

$$\mathbf{Q}_\mathbf{V}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}, \quad \forall j \in \mathbb{N}_q, \right. \\ \left. \begin{aligned} & \left( H_{i,1}(1 - T_s\alpha) + H_{i,2}T_s\gamma\theta_L c_j \right) x_1 + H_{i,2}(1 - T_s\beta) x_2 \leq \\ & h_i - H_{i,2}T_s\gamma\theta_L d_j - \left( H_{i,1}T_s k + H_{i,2}T_s l \right) u - \phi_\mathbf{V}(H_i^T) \end{aligned} \right\}. \quad (7.27)$$

L'opérateur  $\mathbf{Q}_\mathbf{V}$  transforme des polytopes en polytopes, et l'Algorithme 5 génère une séquence de polytopes qui convergent vers l'ensemble contrôlable robuste maximal pour le système (7.25). Cette ensemble maximal dans l'espace  $x_1, x_2$  est équivalent au domaine d'attraction pour le modèle de la croissance tumorale dans l'espace  $L, N$ .

**Simulations et discussions** Dans cette partie, nous allons donner des résultats de simulation, en comparant les domaines d'attraction pour les systèmes déterministe (7.1) et incertain (7.24).

La variable d'incertitude  $v$  est supposée appartenir à l'ensemble

$$\mathbf{V} = \left\{ v \in \mathbb{R}^2 : \quad \|v\|_2 \leq 0.05, \quad 0 \leq v_1, \quad v_2 \leq 0 \right\}.$$

Cet ensemble correspond à l'ensemble des pire des cas, qui peuvent affecter la dynamique des populations des cellules cancéreuses et normales. Dans le modèle (7.25), la population des cellules cancéreuses  $L$  sans la présence de médicaments cytotoxiques diverge. En effet, les pires des cas pour les incertitudes augmentent la vitesse de divergence de la population des cellules cancéreuses vers un niveau très élevé et dangereux pour le patient, et c'est pour cette raison que nous avons pris  $v_1$  positif, c.-à-d.  $0 \leq v_1$ . En outre, la population des cellules normales a besoin de croître et les pires des cas des incertitudes empêchent cette croissance. Ainsi, nous avons posé que  $v_2$  doit être négatif, c.-à-d.  $v_2 \leq 0$ . Les valeurs d'autres paramètres qui définissent les différentes contraintes posées dans cette section sont les mêmes que celles données auparavant.

Une fois l'ensemble de contraintes sur l'état du système  $\mathbf{X}$ , l'ensemble invariant contrôlable robuste initial  $\Omega_0(H_0, h_0)$ , l'ensemble des incertitudes  $\mathbf{V}$  sont sélectionnés, l'Algorithme 5 est entièrement automatique, aucun paramètre nécessite d'être sélectionné.

Maintenant, en appliquant l'Algorithme 5 avec l'opérateur contrôlable robuste en un pas (7.27) en commençant par l'ensemble initial  $\Omega_0(H_0, h_0)$ , nous obtenons une séquence d'ensembles convexes qui converge vers l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal pour le système (7.25). Les résultats de simulation sont donnés dans les Figures 7.23, 7.24 et 7.25.

Dans la Figure 7.23, la séquence d'ensembles invariants contrôlables robustes qui converge vers l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal pour le système (7.25) est montrée en

lignes continues, tandis que l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal est montré en ligne discontinue. Cette séquence de polytopes est calculée en commençant de l'ensemble initial suivant :

$$\Omega_0(H_0, h_0) = \left\{ x \in \mathbf{X} : H_0 x \leq h_0 \right\} = \left\{ x \in \mathbf{X} : x_1 \geq a, 0 \leq x_2 \leq x_{2_{max}} \right\},$$

avec  $H_0 = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$ ,  $h_0 = (-a \ x_{2_{max}} \ 0)^T$  et  $a$  très grand, pour lequel la condition d'invariance  $\Omega_0 \subseteq \mathbf{Q}_{\mathbf{V}}(\Omega_0, \mathbf{X}, \mathbf{U})$  est satisfaite. Ainsi, l'opérateur contrôlable robuste en un pas peut être utilisé pour tester l'invariance contrôlable robuste d'un ensemble. La Figure 7.24 montre les mêmes ensembles en commençant l'algorithme de l'ensemble de contraintes sur l'état du système  $\mathbf{X}$ .

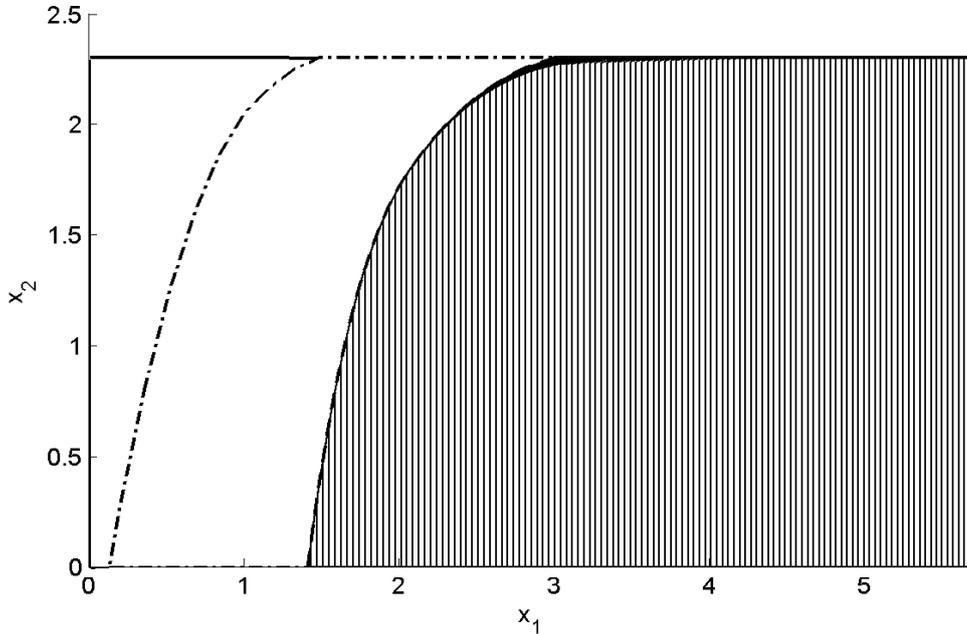


Fig. 7.23 – Comparaison entre l'ensemble invariant contrôlable maximal (ligne en trait et pointillés) et l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal (ligne discontinue) calculé par une séquence de polytopes (lignes continues) en considérant des incertitudes proportionnelles  $v \in \mathbf{V} = \left\{ v \in \mathbb{R}^2 : \|v\|_2 \leq 0.05, 0 \leq v_1, v_2 \leq 0 \right\}$ . L'ensemble initial utilisé est l'ensemble  $\Omega_0$ .

En employant l'équation (7.14) pour l'ensemble contrôlable robuste maximal obtenu par l'Algorithme 5, nous obtenons le domaine d'attraction pour le modèle incertain de la croissance tumorale (7.24). Dans la Figure 7.25, le domaine d'attraction pour le système incertain (7.24) est montré en ligne continue.

Ce domaine est l'ensemble de tous les états des patients qui peuvent être conduits à la région saine de l'espace d'état en appliquant des profils d'administration de médicaments

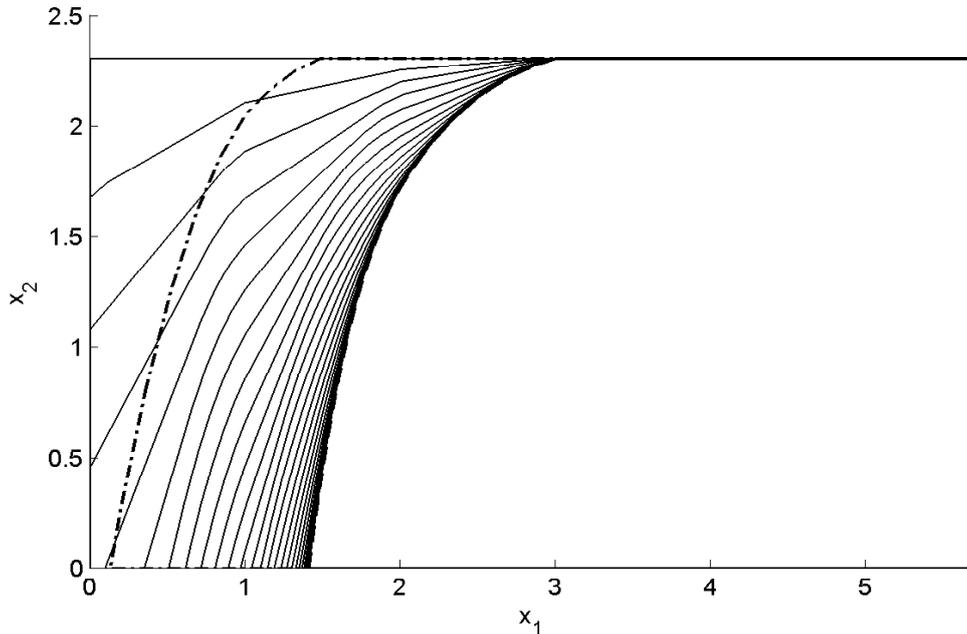


Fig. 7.24 – Comparaison entre l'ensemble invariant contrôlable maximal (ligne en trait et pointillés) et l'ensemble invariant contrôlable robuste maximal (ligne discontinue) calculé par une séquence de polytopes (lignes continues) en considérant des incertitudes proportionnelles  $v \in \mathbf{V} = \left\{ v \in \mathbb{R}^2 : \|v\|_2 \leq 0.05, \quad 0 \leq v_1, \quad v_2 \leq 0 \right\}$ . L'ensemble initial utilisé est l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ .

efficaces malgré la présence d'incertitudes dans le modèle. Dans la même figure, nous montrons en ligne discontinue le domaine d'attraction pour le modèle déterministe (7.1).

D'après la comparaison faite en Figure 7.25, nous constatons qu'il y a une réduction drastique du domaine d'attraction qui est provoquée par la présence d'incertitudes proportionnelles dans le modèle. Par conséquent, afin de parvenir à un traitement de chimiothérapie efficace, un modèle complexe de la croissance tumorale qui prend en compte toutes les interactions entre les cellules devrait être développé dans un premier temps. Cependant, nous cherchons toujours à trouver des modèles orientés contrôle avec une complexité raisonnable et les incertitudes que nous avons considérées et traitées dans cette section peuvent résoudre le problème en gardant le modèle simple et représentatif. En outre, les processus de développement des tumeurs sont complexes et la modélisation mathématique ne peut pas les décrire suffisamment bien. Par conséquent, les incertitudes en pratique sont inévitables.

Le domaine d'attraction pour le modèle incertain de la croissance tumorale (7.24) représente, avec une précision arbitraire, l'ensemble exact de tous les états des patients pour lesquels il existe un ensemble de profils d'administration de médicaments efficaces. Ces profils efficaces conduisent à l'éradication des cellules tumorales sans violer la contrainte sur la santé du patient. Par conséquent, compte tenu de l'état initial d'un patient, nous pourrions en déduire l'existence d'un traitement de chimiothérapie efficace, en ajustant le modèle avec la contrainte

posée dans cette section.

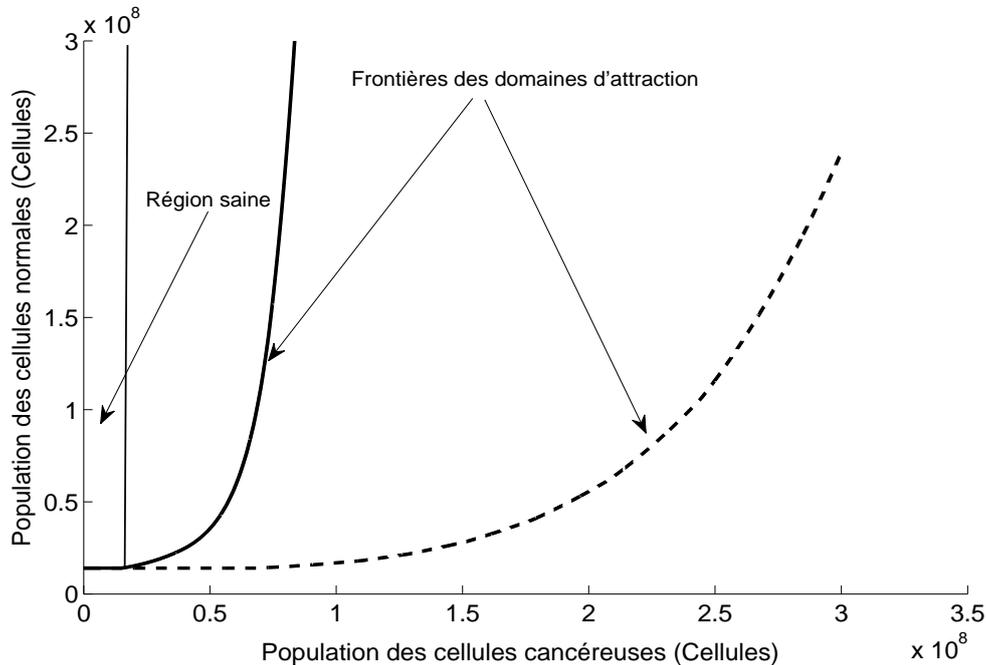


Fig. 7.25 – Comparaison entre le domaine d'attraction pour le modèle déterministe du cancer (7.1) (ligne discontinue) et le domaine d'attraction pour le modèle incertain du cancer (7.24) (ligne continue).

## 7.5 Domaines d'attraction et quantités de médicaments

Plusieurs objectifs pour la conception des profils d'administration des médicaments cytotoxiques efficaces en utilisant le contrôle ont été posés dans la littérature. Dans certains cas, l'objectif principal est de minimiser la quantité de médicaments tout en assurant que la taille de population des cellules cancéreuses ne dépasse pas une limite donnée à la fin de la période de traitement. Dans d'autres cas, l'objectif est de minimiser la taille de population des cellules cancéreuses dans une période de traitement sous certaines contraintes (MATVEEV et SAVKIN, 2002 ; CHAREYRON et ALAMIR, 2009 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a ; ALAMIR, 2015 ; DE PILLIS et RADUNSKAYA, 2001). Dans (ALAMIR, 2014), la minimisation de la quantité de médicaments et la taille de population des cellules cancéreuses à la fin de la période de traitement, simultanément, sont considérées.

Dans plusieurs travaux, par exemple (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008a), l'analyse du problème de contrôle optimal en boucle ouverte, consistant à trouver des profils d'administration des médicaments efficaces, pour un état initial du patient (populations initiales des cellules normales et tumorales), a été faite. Dans cette étude, l'optimalité a été définie par rapport à la valeur finale de la population des cellules cancéreuses, qui doit être minimisée sous la contrainte sur la quantité de médicaments à administrer qui ne doit pas dépasser la quantité préférentielle.

Ce point de vue souffre des inconvénients suivants :

- Tout d'abord, il donne la solution pour une paire initiale des populations des cellules, mais il ne donne pas une vue d'ensemble sur les performances réalisables en fonction des états initiaux ;
- Plus important encore, l'approche est basée sur un ensemble de valeurs nominales des paramètres du modèle qui néglige malheureusement la variabilité et l'incertitude qui affectent ces paramètres pour différents patients ou même pour le même patient au cours de la période de traitement.

Afin de surmonter ces inconvénients, des problèmes d'optimisation en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles, qui ont pour objectif de caractériser le domaine d'attraction correspondant à une quantité de médicaments, sont considérées dans cette section. Ainsi, dans cette section, nous allons développer un outil numérique qui résoudra le premier inconvénient donné ci-dessus. Pour le deuxième, nous allons donner des directions et une méthodologie pour le résoudre.

### 7.5.1 Modèle mathématique augmenté de chimiothérapie du cancer

Le modèle mathématique que nous considérons dans cette section est le suivant :

$$\begin{aligned} \dot{L}(t) &= \alpha L(t) \ln\left(\frac{\theta_L}{L(t)}\right) - ku(t)L(t), & L(0) &= L_0, \\ \dot{N}(t) &= \beta N(t) \ln\left(\frac{\theta_N}{N(t)}\right) - \gamma L(t)N(t) - lu(t)N(t), & N(0) &= N_0, \\ \dot{M}(t) &= u(t), & M(0) &= 0. \end{aligned} \quad (7.28)$$

Ce dernier modèle est le même que celui donné dans la première section de ce chapitre en ajoutant la dynamique de la quantité de médicaments cytotoxiques administrée. Cette dernière quantité à l'instant  $t$  est noté par  $M(t)$ .

Le système dynamique (7.28) est soumis aux contraintes suivantes :

- Sur les états des systèmes :

$$(L \ N)^T \in \mathbf{Y} \subseteq \mathbb{R}^2, \quad (7.29)$$

avec  $\mathbf{Y}$  l'ensemble de contraintes sur l'état du système défini dans les précédentes sections ;

- Sur l'entrée de commande :

$$u \in \mathbf{U} = \left\{ u \in \mathbb{R} : 0 \leq u \leq u^{max} \right\}, \quad (7.30)$$

avec  $\mathbf{U}$  l'ensemble des contrôles admissibles ;

- Sur la quantité de médicaments cytotoxiques administrée :

$$M(T) = \int_0^T u(\tau) d\tau \leq M_{max}, \quad (7.31)$$

avec  $T$  la période de traitement,  $M(T)$  la quantité de médicaments à la fin de la période de traitement et  $M_{max}$  la quantité de médicaments cytotoxiques admissible.

Tableau 7.3 – Unités des variables et de l'entrée de contrôle du modèle (7.28)

Symbole	Unité	Symbole	Unité
$L$	<i>cellules</i>	$u$	$mg \cdot jour^{-1}$
$N$	<i>cellules</i>	$u^{max}$	$mg \cdot jour^{-1}$
$M$	<i>mg</i>	$T$	<i>jour</i>
$M_{max}$	<i>mg</i>		

Les unités des variables et de l'entrée de contrôle du modèle (7.28) et des contraintes introduites ci-dessus sont données dans le Tableau 7.3.

L'objectif dans cette section est de développer un outil numérique qui conduit à la détermination du domaine d'attraction pour le modèle dynamique (7.28). Ce domaine d'attraction est l'ensemble de tous les états initiaux des patients (population des cellules normales et cancéreuses), pour lesquels il existe un ensemble de profils d'administration de médicaments cytotoxiques efficaces qui respectent les contraintes données ci-dessus.

Conformément au travail (MATVEEV et SAVKIN, 2002), dans un premier temps, nous introduisons le changement de variables suivant  $x_1 = \ln(\frac{\theta_L}{L})$ ,  $x_2 = \ln(\frac{\theta_N}{N})$ , et  $x_3 = M$ . Ensuite, nous discrétisons le modèle résultant avec la méthode de discrétisation d'Euler et un temps de discrétisation  $T_s = 1 \text{ jour}$ . Ainsi, le modèle à temps discret dans l'espace  $x_1, x_2, x_3$  équivalent au modèle (7.28) est donné comme suit :

$$\begin{aligned}
 x_1(k+1) &= (1 - T_s\alpha)x_1(k) + T_s k u(k) &&= f_1(x(k), u(k)), & x_1(0) &= x_{01}, \\
 x_2(k+1) &= (1 - T_s\beta)x_2(k) + T_s \gamma \theta_L e^{-x_1(k)} + T_s l u(k) &&= f_2(x(k), u(k)), & x_2(0) &= x_{02}, \\
 x_3(k+1) &= x_3(k) + T_s u(k) &&= f_3(x(k), u(k)), & x_3(0) &= x_{03}.
 \end{aligned} \tag{7.32}$$

Ainsi, ce dernier système peut être mis sous une forme plus compacte :

$$x(k+1) = f(x(k), u(k)), \quad x(0) = x_0.$$

Comme nous l'avons montré dans le premier chapitre, la méthodologie pour déterminer le domaine d'attraction pour le modèle de chimiothérapie du cancer est basée sur les méthodes de la théorie des ensembles et la représentation du système non linéaire par un système extension CDI. Ainsi, nous résumons ci-après cette méthodologie :

1. La représentation du système non linéaire (7.32) par un système extension CDI défini par une fonction  $\mathcal{F}$ , tel que le graphe de  $f$  est contenu dans le graphe  $\mathcal{F}$ , c.-à-d.

$$f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u), \quad \forall (x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U},$$

et la fonction  $\mathcal{F}$  peut être déterminée par les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^4$  telle que :

$$\mathcal{F}(x, u) = \left\{ z \in \mathbb{R}^4 : \eta^T z \leq F(x, u, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^4 \right\};$$

2. Le calcul de l'opérateur contrôlable en un pas donné par (3.31) ;
3. L'implémentation de l'Algorithme 2 pour calculer l'ensemble invariant contrôlable maximal pour le système à temps discret (7.32) ;
4. L'application de (7.14) pour calculer le domaine d'attraction pour le modèle de chimiothérapie du cancer (7.28), qui correspond à la quantité de médicaments admissible,  $M_{max}$ .

## 7.5.2 Domaines d'attraction

### 7.5.2.1 Opérateur contrôlable en un pas

En examinant le modèle dynamique (7.32), nous trouvons que les termes non linéaires présents dans ce modèle sont les mêmes que ceux qui existent dans le modèle déterministe (7.1). Ainsi, en suivant le même raisonnement, le système extension CDI pour le modèle (7.32) est déterminé par les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^3$ , tel que

$$f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u) = \left\{ z \in \mathbb{R}^3 : \eta^T z \leq F(x, u, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^3 \right\},$$

avec  $f(x, u)$  la fonction donnée dans (7.32), qui sont donnée comme suit :

$$F(x, u, \eta) = \begin{cases} \eta_1 \left( (1 - T_s \alpha) x_1 + T_s k u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s \beta) x_2 + T_s \gamma \theta_L \max_{i \in \mathbb{N}_q} \{ c_i x_1 + d_i \} + T_s l u \right) + \eta_3 \left( x_3 + T_s u \right), & \text{si } \eta_2 \geq 0, \\ \eta_1 \left( (1 - T_s \alpha) x_1 + T_s k u \right) + \eta_2 \left( (1 - T_s \beta) x_2 + T_s \gamma \theta_L (a x_1 + b) + T_s l u \right) + \eta_3 \left( x_3 + T_s u \right), & \text{si } \eta_2 < 0. \end{cases} \quad (7.33)$$

En outre, l'opérateur contrôlable en un pas pour le modèle (7.32), qui est donné par la Proposition 3.5, est donné sous cette forme en tenant compte de la Remarque 7.3 :

$$\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \quad \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}, \quad \forall j \in \mathbb{N}_q, \right. \\ \left. \begin{aligned} & \left( H_{i,1} (1 - T_s \alpha) + H_{i,2} T_s \gamma \theta_L c_j \right) x_1 + H_{i,2} \left( 1 - T_s \beta \right) x_2 + H_{i,3} x_3 \leq \\ & h_i - H_{i,2} T_s \gamma \theta_L d_j - \left( H_{i,1} T_s k + H_{i,2} T_s l + H_{i,3} T_s \right) u \end{aligned} \right\}. \quad (7.34)$$

Finalement, l'opérateur  $\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X})$  transforme des polytopes dans polytopes, et l'Algorithme 2 génère une séquence de polytopes qui convergent à l'ensemble contrôlable maximal pour le système (7.32). Cette ensemble maximal dans l'espace  $x_1, x_2, x_3$  est équivalent au domaine d'attraction du modèle de chimiothérapie du cancer (7.28) dans l'espace  $L, N, M$ .

Ainsi, étant donné un profil d'administration de médicaments et un ensemble invariant initial pour ce profil, l'Algorithme 2 peut être appliqué pour générer une séquence d'ensembles invariants imbriqués convergeant vers le domaine d'attraction pour cette thérapie particulière.

En prenant en compte la Remarque 7.3, l'opérateur en un pas à appliquer, dans le cas où le protocole d'administration est composé de plusieurs périodes d'injection forte et d'autres sans injection, peut être calculé en composant l'opérateur suivant :

$$\mathbf{Q}_u(\Omega, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} : \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}, \quad \forall j \in \mathbb{N}_q, \right. \\ \left. \begin{aligned} & \left( H_{i,1}(1 - T_s\alpha) + H_{i,2}T_s\gamma\theta_L c_j \right) x_1 + H_{i,2}(1 - T_s\beta) x_2 + H_{i,3}x_3 \leq \\ & h_i - H_{i,2}T_s\gamma\theta_L d_j - \left( H_{i,1}T_s k + H_{i,2}T_s l + H_{i,3}T_s \right) u \end{aligned} \right\}, \quad (7.35)$$

pour tout  $u \in [0, u^{max}]$ .

### 7.5.2.2 Simulations et discussions

Pour la simulation, nous gardons les mêmes valeurs des différents éléments, qui définissent les contraintes posées dans cette section, que celles données dans les précédentes sections.

Une fois l'ensemble de contraintes sur l'état du système  $\mathbf{X}$  et l'ensemble initial  $\Omega_0$  sont sélectionnés, l'Algorithme 2 peut être appliqué facilement. La quantité de médicaments admissible intervient dans la définition de l'ensemble initial  $\Omega_0$  et l'ensemble de contraintes sur l'état du système  $\mathbf{X}$ . La quantité de médicaments admissible est posée afin d'éviter l'intoxication des patients.

Maintenant, en appliquant l'Algorithme 2 avec l'opérateur en un pas (7.35), en commençant par l'ensemble initial  $\Omega_0$ , nous obtenons une séquence d'ensembles convexes qui converge vers un ensemble pour le système (7.32), tel que la projection de cet ensemble fournit l'ensemble invariant maximal dans l'espace  $x_1, x_2$  pour lequel la quantité de médicaments admissible est capable de ramener tous les états de cet ensemble à la région saine. Les résultats de simulation sont montrés dans les Figures 7.26 et 7.27, pour le cas de la chimiothérapie agressive, c.-à-d.  $u(k) = u^{max} = 1mg \cdot jour^{-1}$ ,  $\forall k \in \mathbb{N}$ .

La valeur de la quantité des médicaments cytotoxiques admissible est  $M_{max} = 80mg$ . Cette valeur est choisie d'une manière similaire à celle pour le choix des autres paramètres du modèle.

La Figure 7.26 montre la séquence d'ensembles générée par l'Algorithme 2 qui converge vers un ensemble dont la projection sur le plan  $x_1, x_2$  est un ensemble invariant maximal qui correspond à la quantité admissible  $M_{max}$ . En effet, pour tout ensemble  $\Omega_k$ , l'ensemble  $\Omega_{k+1}$  contient tous les états  $(x_1 \ x_2 \ x_3)^T$  qui peuvent être conduits à  $\Omega_k$  en un pas en appliquant seulement une forte dose de médicaments cytotoxiques,  $u_{k+1} = 1mg \cdot jour^{-1}$ .

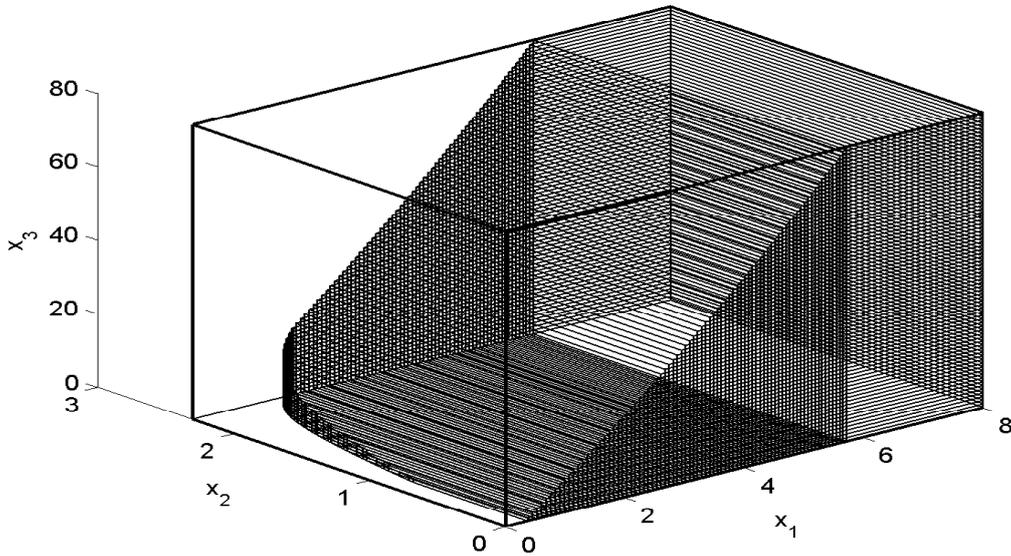


Fig. 7.26 – Séquence d'ensembles (ligne noire) convergeant vers un ensemble dont la projection sur le plan  $x_1, x_2$  donne l'ensemble invariant maximal pour le système (7.32), en commençant de l'ensemble initial. La boîte noire est l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}$ . La quantité de médicaments admissible est  $M_{max} = 80mg$ . Le seuil maximal de  $x_2$  est équivalent au seuil minimal prescrit de population des cellules normales, qui est égal à  $10^{-1}\theta_N$  cellules. Le traitement appliqué est la chimiothérapie agressive.

L'ensemble initial  $\Omega_0$  est l'ensemble de tous les états  $x$  tel que la hauteur  $x_3$  est la quantité de médicaments admissible que nous pourrions appliquer afin de conduire un état  $(x_1 x_2)^T$  à l'ensemble invariant initial pour la dynamique de  $x_1$  et  $x_2$ . L'ensemble invariant maximal dans l'espace  $x_1, x_2$  pour le système (7.32) est la région de tous les états  $(x_1 x_2)^T$  tels que ces états peuvent être conduits à la région saine en appliquant la quantité admissible  $M_{max} = 80mg$ .

Dans la Figure 7.27, nous montrons le domaine d'attraction pour le modèle de chimiothérapie du cancer (7.28). Ce domaine est calculé à partir de l'ensemble maximal donné dans la Figure 7.26 en utilisant (7.14). Ce domaine représente toutes les conditions initiales des patients pour lesquelles la chimiothérapie agressive est efficace, en respectant la contrainte sur la population des cellules normales et la contrainte sur la quantité de médicaments administrée à la fin du traitement, qui sont les conditions de santé pour les patients. La Figure 7.27 montre que les trajectoires convergent vers la région saine, en appliquant  $u = u^{max}$  jusqu'à l'éradication des cellules cancéreuses avec une quantité de médicaments cytotoxiques qui ne dépasse pas la quantité admissible  $M_{max} = 80mg$ .

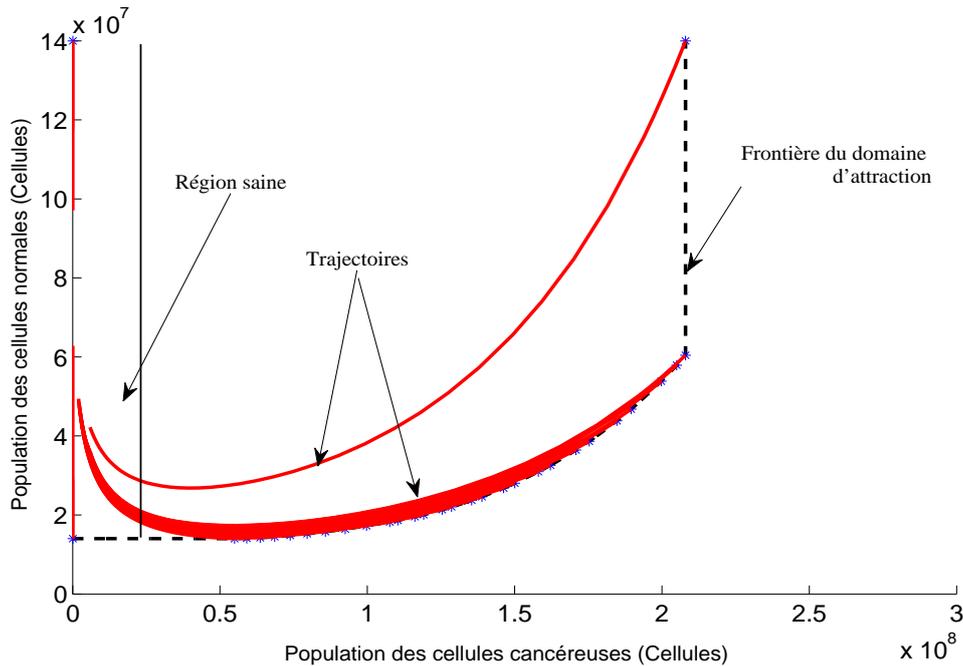


Fig. 7.27 – Domaine d'attraction pour le modèle du cancer (7.32) (ligne discontinue), et des trajectoires (lignes rouges) qui convergent vers la région saine. Le seuil minimal prescrit de population des cellules normales  $N$  est égal à  $10^{-1}\theta_N$  cellules. La quantité des médicaments cytotoxiques admissible est  $M_{max} = 80mg$ . Le traitement appliqué est la chimiothérapie agressive.

Ce domaine d'attraction représente, avec une précision arbitraire, l'ensemble exact de tous les états initiaux des patients qui peuvent être guéris en utilisant une chimiothérapie agressive avec le respect des contraintes de santé des patients. Ainsi, compte tenu de l'état initial d'un patient et la quantité de médicaments admissible, les cliniciens peuvent déduire l'efficacité de la chimiothérapie agressive, la quantité de médicaments à délivrer et la durée du traitement.

Des simulations numériques sont menées, en appliquant l'Algorithme 2 avec l'opérateur en un pas (7.35) pour différents quantités de médicaments à savoir  $M_{max} = M_{max}^1 mg$ ,  $M_{max} = 0.9M_{max}^1 mg$ ,  $M_{max} = 0.8M_{max}^1 mg$ ,  $M_{max} = 0.7M_{max}^1 mg$  et  $M_{max} = 0.6M_{max}^1 mg$ , avec  $M_{max}^1 = 90mg$ . Les résultats correspondants sont montrés dans les Figures 7.28 et 7.29.

Dans la Figure 7.28, les ensembles invariants maximaux pour le système (7.32) sont donnés, pour différentes quantités de médicaments. Ainsi, pour une quantité de médicaments donnée  $M_{max}$ , l'ensemble invariant maximal est l'ensemble de toutes les conditions initiales  $x_1, x_2$  pour lesquelles la chimiothérapie agressive est efficace.

L'équation (7.14) est utilisée pour calculer les domaines d'attraction pour le système de chimiothérapie du cancer (7.28), à partir des ensembles invariants montrés dans la Figure 7.28. Ces domaines sont montrés dans la Figure 7.29, pour différents quantités de médicaments. Ainsi, pour une quantité de médicaments admissible  $M_{max}$ , le domaine d'attraction correspondant est l'ensemble de toutes les conditions initiales des patients pour lesquelles la chimiothérapie agressive est efficace.

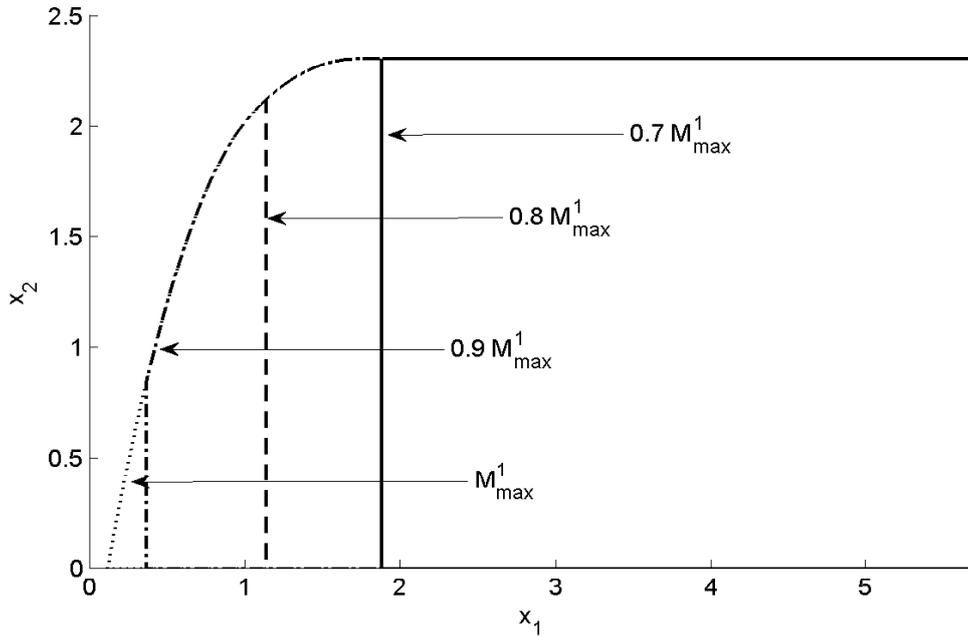


Fig. 7.28 – Ensembles invariants maximaux pour le système (7.32) en fonction de la quantité de médicaments admissible  $M_{max}$ , avec la contrainte sur la dynamique de  $x_2$  :  $x_2(k) \leq x_{2_{max}}$ ,  $\forall k \in \mathbb{N}$ .

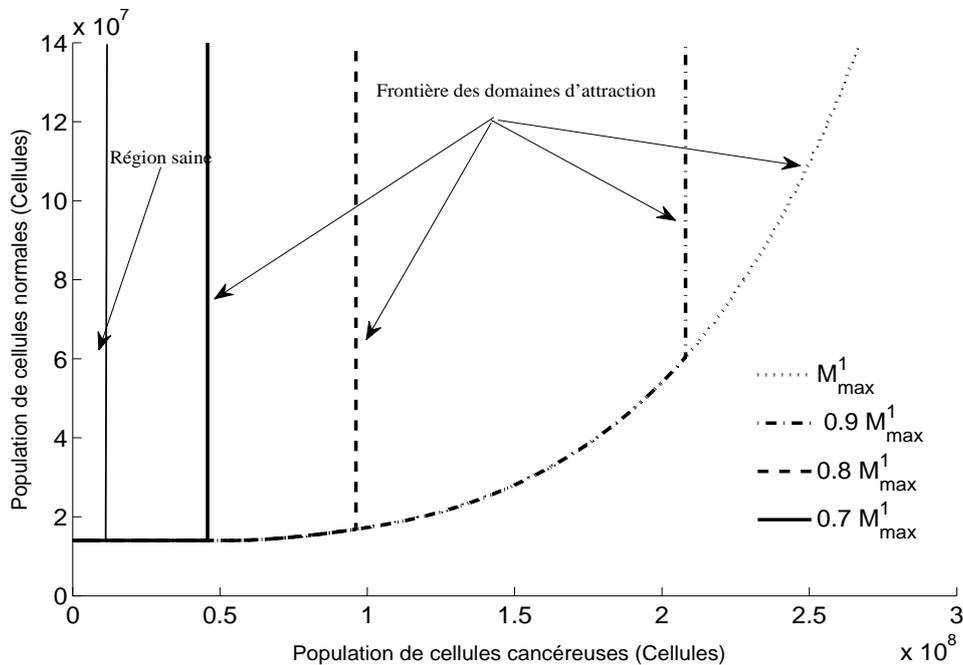


Fig. 7.29 – Domaines d'attraction pour le système (7.28) en fonction de la quantité de médicaments cytotoxiques admissible  $M_{max}$ , avec la contrainte sur la santé des patients :  $N(t) \geq N_{min}$ ,  $\forall t \geq 0$ .

Nous remarquons que les domaines d'attraction sont plus petits quand les quantités de médicaments cytotoxiques admissibles demeurent plus faibles. Toutefois, quand la quantité de médicaments admissible diminue, le traitement des patients les plus touchés par le cancer reste difficile et la chimiothérapie agressive risque d'être inefficace.

Par conséquent, à partir de ces résultats, les professionnels de santé peuvent extraire les informations suivantes :

- L'efficacité de la chimiothérapie agressive ;
- La quantité de médicaments cytotoxiques nécessaire pour guérir un patient donné ;
- Optimiser la quantité de médicaments à prescrire pour chaque patient.

Dans cette dernière section de ce chapitre, nous avons proposé une méthodologie pour caractériser le domaine d'attraction pour le modèle de chimiothérapie du cancer (7.28) qui correspond à une quantité de médicaments admissible  $M_{max}$ . En outre, un outil numérique basé sur l'utilisation de l'Algorithme 2 a été développé, afin de calculer ce domaine.

Certaines méthodes basées sur le contrôle optimal en utilisant un ensemble de valeurs nominales des paramètres du modèle négligent la variabilité et les incertitudes qui affectent ces paramètres pour différents patients. Ainsi, afin de surmonter cet inconvénient, l'extension de la méthode donnée dans cette section pour le cas des modèles incertains est envisageable. Pour cela, nous devons implémenter les Algorithmes 4 et 5.

## 7.6 Conclusion

Dans ce chapitre, les méthodologies que nous avons rappelées et développées dans les Chapitres 3 et 6, pour la caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires déterministes et incertains, ont été utilisées afin de développer des outils numériques pour déterminer les domaines d'attraction des modèles de la chimiothérapie du cancer. Ces domaines d'attraction sont les ensembles de tous les patients (populations des cellules normales et cancéreuses), pour lesquels il existent des profils d'administration de médicaments cytotoxiques efficaces.

Plusieurs contraintes ont été prises dans ce chapitre :

- Des incertitudes paramétriques affectant les modèles du cancer ont été considérées ;
- Des incertitudes proportionnelles aux populations des cellules cancéreuses et normales ont été prises en comptes ;
- La quantité de médicaments admissible a été considérée pour éviter l'intoxication des patients.

Ces trois dernières contraintes ont été considérées séparément dans ce chapitre, afin de bien montrer leurs effets sur les domaines d'attraction et mieux comprendre les informations que nous pouvons tirer de chaque cas.

A partir de ces domaines d'attraction, les professionnels de la santé peuvent extraire, pour un patient donné, les informations suivantes :

- L'efficacité de la chimiothérapie agressive ;
- L'existence d'un profil d'administration thérapeutique efficace ;

- Le profil d'administration thérapeutique efficace entre plusieurs profils ;
- La quantité de médicaments nécessaire pour le traitement ;
- Le temps de traitement.

Dans le prochain chapitre, des outils numériques pour calculer le domaine d'attraction d'autres modèles du cancer plus complexe avec plusieurs traitements sont développés. L'objectif est de montrer que les contributions des travaux de cette thèse peuvent être appliquées à plusieurs modèles du cancer.

# Domaines d'attraction des modèles du cancer avec le traitement anti-angiogénique et la chimiothérapie

---

Ce chapitre développe un outil numérique pour la caractérisation du domaine d'attraction pour le modèle du cancer avec le traitement anti-angiogénique en combinaison avec la chimiothérapie. L'application des méthodes de la théorie des ensembles pour ce modèle vise à confirmer la possibilité d'appliquer ces méthodes à différents modèles simulant la croissance tumorale.

## Sommaire

---

<b>8.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>173</b>
<b>8.2</b>	<b>Modèle mathématique</b>	<b>175</b>
8.2.1	Modèle mathématique à temps discret pour l'analyse	178
8.2.2	Observations	181
<b>8.3</b>	<b>Domaines d'attraction pour le modèle du cancer</b>	<b>181</b>
8.3.1	Système extension CDI du système non linéaire à temps discret	181
8.3.2	Opérateur contrôlable en un pas pour le modèle du cancer	186
8.3.3	Simulations et discussions	187
<b>8.4</b>	<b>Amélioration de résultats</b>	<b>194</b>
8.4.1	Adaptation du temps de discrétisation	194
<b>8.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>196</b>

---

## 8.1 Introduction

Les thérapies anti-angiogéniques sont relativement des nouvelles thérapies du cancer, proposées dans un premier temps par Folkman (FOLKMAN, 1972) au début des années soixante-dix. Plusieurs découvertes sont apparues dans les années quatre-vingt-dix, principalement sur les principes de régulation de la croissance des réseaux vasculaires (KLAGSBRUN et SOKER, 1993; YANCOPOULOS et al. 2000), suivies ces dernières années par des études théoriques et expérimentales (D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2009; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2010; HAHNFELDT et al. 1999; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b; ALAMIR, 2014).

Les traitements anti-angiogéniques sont des traitements qui visent à inhiber le processus de l'angiogenèse, c.-à-d. le développement de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce processus est nécessaire pour supporter la croissance tumorale. En absence de ce processus, la tumeur cesse sa croissance. Ces traitements proposent des inhibiteurs angiogéniques externes pour bloquer et dans certains cas perturber la croissance des cellules endothéliales qui forment la paroi des vaisseaux nouvellement développés. Cela affecte indirectement la tumeur, qui régresse, car ce dysfonctionnement prive la tumeur de la nutrition nécessaire pour son expansion (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b). La régulation de la croissance des réseaux vasculaires entraîne implicitement le contrôle de la croissance tumorale (ERGUN, CAMPHAUSEN et WEIN, 2003 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b).

Pour certaines thérapies, comme la chimiothérapie, les tumeurs ont les capacités de développer une résistance aux médicaments cytotoxiques (BOEHM et al. 1997 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b). Cependant, les thérapies anti-angiogéniques ne devraient pas être affectées par la capacité des cellules tumorales à évoluer vers des phénotypes résistants, puisque le traitement est dirigé contre les cellules endothéliales génétiquement stables qui ne transforment pas, ce qui favorisent ces traitements (BOEHM et al. 1997 ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2004).

La destruction des cellules tumorales n'est pas l'objectif des traitements anti-angiogéniques, car ces derniers empêchent seulement le développement de nouveaux vaisseaux sanguins qui soutiennent la tumeur, et ne détruisent pas directement les cellules tumorales. En effet, il est évident qu'une fois le traitement est fini, la tumeur a tendance à croître et à continuer sa croissance. La combinaison de plusieurs traitements, dont les traitements anti-angiogéniques, peut être une des solutions pour franchir cet obstacle, qui peut survenir pendant les traitements anti-angiogéniques seuls (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b).

Dans la littérature, plusieurs modèles pour décrire les dynamiques des processus de l'angiogenèse ont été proposés (ANDERSON et CHAPLAIN, 1998). Certains de ces modèles visent à reproduire en détails les processus biologiques de l'angiogenèse, et ils conduisent à des modèles à grande dimension, pour une compréhension approfondie du phénomène, avec une grande complexité pour l'analyse mathématique (ANDERSON et CHAPLAIN, 1998). D'autres modèles avec des dimensions basses ont été également développés. Dans (HAHNFELDT et al. 1999), les auteurs ont développé et biologiquement validé un modèle à deux dimensions d'équations différentielles ordinaires pour les interactions entre le volume de la tumeur,  $p$ , et la capacité de charge des cellules endothéliales,  $q$ . Cette dernière variable est définie comme étant le volume tumoral maximal soutenu par le réseau vasculaire (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b ; HAHNFELDT et al. 1999). En se basant sur ce modèle, d'autres modèles ont été proposés (ERGUN, CAMPHAUSEN et WEIN, 2003 ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2004 ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2006 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b). Dans (ALAMIR, FIACCHINI et STÉPHANOU, 2015) un modèle dynamique à faible dimension a été proposé qui modélise la croissance tumorale avec l'angiogenèse induit. Il a été validé en utilisant un simulateur que lui même avait été validé par comparaison avec des données expérimentales. Ce dernier modèle capture l'impact de la disposition du réseau vasculaire autour de la tumeur en deux dimensions.

L'objectif de plusieurs études est de développer des protocoles d'administration de médicaments anti-angiogéniques de manière à réaliser une réduction maximale possible de la tu-

meur (ERGUN, CAMPHAUSEN et WEIN, 2003 ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2006 ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2004 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2009 ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2010). Différentes formulations du problème pour atteindre cet objectif sont données dans (SWIERNIAK et D'ONOFRIO, 2006). Les problèmes ont été proposés comme des problèmes de contrôle optimal.

Dans ce chapitre, le modèle donné dans (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b) pour une thérapie combinée entre le traitement anti-angiogénique et la chimiothérapie est utilisé pour des fins de contrôle. Le même modèle a été utilisé dans (ALAMIR, 2014) pour développer des protocoles de traitement efficaces et robustes qui assurent la contraction de la tumeur malgré les incertitudes affectant le modèle. Un modèle, qui combine l'action des inhibiteurs anti-angiogénique avec la radiothérapie, a été présenté et analysé dans (ERGUN, CAMPHAUSEN et WEIN, 2003). Il a été montré que les méthodes de l'analyse mathématique sont des outils efficaces pour analyser les interactions entre plusieurs traitements.

L'objectif de ce chapitre est de développer un outil numérique pour la caractérisation du domaine d'attraction pour le modèle donné dans (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b). Pour des quantités de médicaments connues, anti-angiogénique et cytotoxique, ce domaine d'attraction est l'ensemble dans l'espace d'état tel que la contraction de la tumeur est assurée pour chaque condition initiale appartenant à cet ensemble. La méthodologie est basée sur les méthodes de la théorie des ensembles, et en particulier sur les algorithmes rappelés et proposés dans les précédents chapitres.

Le chapitre est organisé comme suit : Dans la Section 8.2, le modèle mathématique de la croissance tumorale en présence du traitement anti-angiogénique en combinaison avec la chimiothérapie est rappelé avec le problème adressé dans ce chapitre. Les outils numériques pour l'estimation des domaines d'attraction sont développés dans la Section 8.3. Dans la Section 8.4, une méthode pour améliorer le résultat trouvé dans ce chapitre est donné. La Section 8.5 finit le chapitre par des conclusions.

## 8.2 Modèle mathématique

Dans ce chapitre, nous considérons la famille de modèles mathématiques qui décrivent l'interaction entre la tumeur et sa vascularisation dans le cas d'une thérapie combinée, la chimiothérapie en combinaison avec le traitement anti-angiogénique. La tumeur est représentée par son volume,  $p(t)$ , et la vascularisation de la tumeur est représentée par la capacité de charge de la vascularisation,  $q(t)$ , définie comme le volume de la tumeur potentiellement viable par le réseau vasculaire existant à l'instant  $t$ . Les agents thérapeutiques sont les suivants :

- Un agent anti-angiogénique exerçant une action sur les vaisseaux sanguins, avec un débit d'injection  $u_1$ .
- Un agent chimiothérapeutique (médicaments cytotoxiques), avec un débit d'injection  $u_2$  ;

Cette famille de modèles a été proposée dans (D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2009 ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2010), qui est la généralisation du modèle proposé et validé expérimentalement dans (HAHNFELDT et al. 1999). Dans cette famille de modèles, il a été considéré

que :

1. La capacité de charge de la vascularisation de la tumeur est proportionnelle à la densité des vaisseaux ;
2. Le taux de croissance spécifique de la tumeur,  $\frac{\dot{p}}{p}$ , et le taux de natalité spécifique des vaisseaux,  $\frac{\dot{q}}{q}$ , dépendent du rapport entre la taille de la tumeur et la capacité de charge de la vascularisation  $\frac{p}{q}$ .

D'après (HAHNFELDT et al. 1999), la croissance de la vascularisation de la tumeur est antagonisée par des facteurs endogènes et par des médicaments anti-angiogéniques dont le débit d'injection est  $u_1(t)$ . En outre, d'après (D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2009 ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2010), l'efficacité de l'agent chimiothérapeutique  $u_2(t)$  dans l'éradication de la tumeur dépend de son débit d'injection, et dans (LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b ; ALAMIR, 2014) l'effet de cet agent thérapeutique sur la tumeur est considéré linéaire par rapport à son volume,  $\beta u_2(t)p(t)$ . Nous considérons également dans ce modèle les dynamiques des quantités des agents thérapeutiques  $y(t)$  et  $z(t)$ . Selon ces hypothèses, ce modèle est le suivant :

$$\begin{aligned}
 \dot{p}(t) &= p(t) \left( f\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) - \beta u_2(t) \right), & p(0) &= p_0, \\
 \dot{q}(t) &= q(t) \left( \phi\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) - \psi(p(t)) - \mu - \gamma u_1(t) \right), & q(0) &= q_0, \\
 \dot{y}(t) &= u_1(t), & y(0) &= 0, \\
 \dot{z}(t) &= u_2(t), & z(0) &= 0,
 \end{aligned} \tag{8.1}$$

avec

- $\frac{df(p/q)}{d(p/q)} < 0$ ,  $f(1) = 0$ ,  $0 < \lim_{p/q \rightarrow 0} f(p/q) \leq +\infty$  et  $-\infty \leq \lim_{p/q \rightarrow \infty} f(p/q) < 0$ ,
- $\phi(0) = 0$ ,  $\frac{d\phi(p/q)}{d(p/q)} > 0$  et  $\lim_{p/q \rightarrow \infty} \phi(p/q) = \phi_\infty \leq +\infty$ ,
- $\psi(0) = 0$ ,  $\frac{d\psi(p/q)}{d(p/q)} > 0$  et  $\lim_{p/q \rightarrow \infty} \psi(p/q) = +\infty$ .

Comme ces fonctions ont été adoptées dans (HAHNFELDT et al. 1999 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b ; ALAMIR, 2014), nous adoptons les mêmes fonctions :

- $f(p/q) = -\alpha \ln(p/q)$  forme Gompertzien de la croissance tumorale, avec  $\alpha$  qui désigne le paramètre de la croissance tumorale ;
- $\phi(p/q) = b(p/q)$  avec  $b$  paramètre de la naissance des vaisseaux ;
- $\psi(p) = dp^{2/3}$  avec  $d$  paramètre de mortalité des vaisseaux sanguins. La puissance  $\frac{2}{3}$  survient puisque les inhibiteurs de la densité des vaisseaux doivent être libérés à travers la surface de la tumeur (HAHNFELDT et al. 1999).

Tableau 8.1 – Termes constituant le modèle dynamique (8.2) avec leurs descriptions

Terme	Description
$-\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right)$	Le volume de la tumeur suit un processus de croissance de type Gompertzien qui intègre la capacité de charge de la vascularisation $q$ comme variable en absence de médicaments ;
$\beta p u_2$	Le volume de la tumeur tué par la chimiothérapie dépend du débit d'injection des médicaments cytotoxiques présente dans le site et le volume de la tumeur ;
$bp$	La tumeur stimule la croissance des vaisseaux sanguins d'une manière proportionnelle ;
$\mu q$	La perte des vaisseaux sanguins par des causes naturelles (la mort, etc.) ;
$dp^{2/3}q$	Les effets inhibiteurs causés par la tumeur sur le réseau vasculaire ;
$\gamma u_1 q$	Le volume des vaisseaux sanguins tué par le traitement anti-angiogénique dépend du débit d'injection des médicaments anti-angiogéniques ;
$p_0$	Le volume initial de la tumeur ;
$q_0$	Le volume initial de la capacité de charge de la vascularisation.

Par conséquent, le modèle (8.1) devient :

$$\begin{aligned}
 \dot{p}(t) &= -\alpha p(t) \ln\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) - \beta p(t) u_2(t), & p(0) &= p_0, \\
 \dot{q}(t) &= bp(t) - \left(\mu + dp^{2/3}(t)\right)q(t) - \gamma u_1(t)q(t), & q(0) &= q_0, \\
 \dot{y}(t) &= u_1(t), & y(0) &= 0, \\
 \dot{z}(t) &= u_2(t), & z(0) &= 0,
 \end{aligned} \tag{8.2}$$

Les différents termes constituant le système (8.2), donné ci-dessus sous forme d'équations différentielles, avec leurs descriptions biologiques sont donnés dans le Tableau 8.1, (HAHNFELDT et al. 1999 ; LEDZEWICZ, SCHÄTTLER et D'ONOFRIO, 2008b ; D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2009).

Dans la suite, les simulations sont effectuées avec les paramètres du système (8.2) dont les valeurs sont celles estimées dans (HAHNFELDT et al. 1999), ces valeurs sont données dans le Tableau 8.2. Une telle estimation est basée sur des données expérimentales du carcinome pulmonaire de Lewis implanté chez des souris G57BL/6.

L'objectif de ce chapitre est de développer un outil numérique pour caractériser le domaine d'attraction pour le modèle (8.2). Ce domaine d'attraction est l'ensemble de toutes les conditions initiales, qui représentent les états de santé de différents patients (le volume de la tumeur,  $p$ , et la capacité de charge de la vascularisation,  $q$ ), tel que pour chaque condition initiale il existe un couple de profils d'administration de médicaments  $u_1$  et  $u_2$  efficaces. Nous disons qu'un couple de profils est efficace s'il garantit une contraction de la tumeur tout en respectant les contraintes posées afin d'éviter l'intoxication des patients. Nous donnons ci-après

Tableau 8.2 – Paramètres du modèle dynamique (8.2)

Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur
$\alpha$	$0.192 \text{ jour}^{-1}$	$\beta$	$0.5 \text{ mg}^{-1}$
$b$	$5.85 \text{ jour}^{-1}$	$\mu$	$0.02 \text{ jour}^{-1}$
$d$	$0.00873 \text{ mm}^{-2} \cdot \text{jour}^{-1}$	$\gamma$	$0.15 \text{ mg}^{-1}$

ces contraintes :

1. Le débit d'injection de l'agent anti-angiogénique  $u_1$  doit respecter la contrainte suivante :

$$u_1 \in \mathbf{U}_1 = \left\{ u_1 \in \mathbb{R} : 0 \leq u_1 \leq u_1^{max} \right\},$$

avec  $u_1^{max}$  le débit d'injection maximal admissible ;

2. La quantité de l'agent anti-angiogénique accumulée pendant le traitement doit respecter la contrainte suivante :

$$y(T) = \int_0^T u_1(\tau) d\tau \leq y_{max},$$

avec  $T$  la période de traitement,  $y(T)$  la quantité de médicaments anti-angiogéniques accumulée à la fin de la période de traitement et  $y_{max}$  la quantité maximale admissible de médicaments anti-angiogéniques ;

3. Le débit d'injection de l'agent chimiothérapeutique  $u_2$  doit respecter la contrainte suivante :

$$u_2 \in \mathbf{U}_2 = \left\{ u_2 \in \mathbb{R} : 0 \leq u_2 \leq u_2^{max} \right\},$$

avec  $u_2^{max}$  le débit d'injection maximal admissible ;

4. La quantité de l'agent chimiothérapeutique accumulée pendant le traitement doit respecter la contrainte suivante :

$$z(T) = \int_0^T u_2(\tau) d\tau \leq z_{max},$$

avec  $z(T)$  la quantité de médicaments chimiothérapeutiques accumulée à la fin de la période de traitement et  $z_{max}$  la quantité maximale admissible de médicaments chimiothérapeutiques.

Les unités des variables et des entrées de contrôle du modèle (8.2) et des contraintes données ci-dessus sont données dans le Tableau 8.3.

### 8.2.1 Modèle mathématique à temps discret pour l'analyse

Dans cette section, nous donnons le modèle mathématique à temps discret, qui est convenable pour l'application des méthodes de la théorie des ensembles pour l'analyse et la synthèse des lois de contrôle.

Tableau 8.3 – Unités des variables et des entrées de contrôle du modèle (8.2)

Symbole	Unité	Symbole	Unité
$p$	$mm^3$	$u_1$	$mg \cdot jour^{-1}$
$q$	$mm^3$	$u_2$	$mg \cdot jour^{-1}$
$y$	$mg$	$u_1^{max}$	$mg \cdot jour^{-1}$
$z$	$mg$	$u_2^{max}$	$mg \cdot jour^{-1}$
$y_{max}$	$mg$	$T$	$jours$
$z_{max}$	$mg$		

Comme il a été introduit dans (D'ONOFRIO et GANDOLFI, 2009), nous introduisons le changement de variables suivant  $x_1 = \ln(p)$ ,  $x_2 = \ln(q)$  pour le système (8.2). Ainsi, le système (8.2) devient

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= -\alpha x_1(t) + \alpha x_2(t) - \beta u_2(t), & x_1(0) &= x_{01}, \\
 \dot{x}_2(t) &= b e^{(x_1(t) - x_2(t))} - d e^{\frac{2}{3} x_1(t)} - \mu - \gamma u_1(t), & x_2(0) &= x_{02}, \\
 \dot{y}(t) &= u_1(t), & y(0) &= 0, \\
 \dot{z}(t) &= u_2(t), & z(0) &= 0.
 \end{aligned} \tag{8.3}$$

En outre, nous considérons que  $x_3 = f(p/q)$ . La fonction  $f(p/q)$  définie dans  $(0, +\infty)$  est une fonction telle que  $\frac{df(p/q)}{d(p/q)} < 0$ ,  $f(1) = 0$ . Par conséquent, le système (8.2) s'écrit dans l'espace  $x_1, x_3$  comme suit :

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= x_3(t) - \beta u_2(t), & x_1(0) &= x_{01}, \\
 \dot{x}_3(t) &= -\alpha x_3(t) + \alpha b e^{\frac{-1}{\alpha} x_3(t)} - \alpha d e^{\frac{2}{3} x_1(t)} - \alpha \mu - \alpha \gamma u_1(t) + \alpha \beta u_2(t), & x_3(0) &= x_{03}, \\
 \dot{y}(t) &= u_1(t), & y(0) &= 0, \\
 \dot{z}(t) &= u_2(t), & z(0) &= 0.
 \end{aligned} \tag{8.4}$$

Nous montrerons ci-après que le système (8.2) dans l'espace  $p, q$  est équivalent au système (8.4) dans l'espace  $x_1, x_3$ .

**Preuve :** Afin de trouver le système (8.4), nous inspectons le changement de variables  $x_1 = \ln(p)$  et  $x_3 = -\alpha \ln(\frac{p}{q})$ .

La première équation dans (8.4) est triviale puisque

$$x_3 = -\alpha \ln\left(\frac{p}{q}\right) = -\alpha(\ln(p) - \ln(q)) = -\alpha x_1 + \alpha x_2.$$

Pour la deuxième équation, nous avons que  $\dot{x}_2 = \frac{\dot{q}}{q}$ , et en fonction du changement de variables nous avons également que  $\dot{x}_3 = -\alpha\left(\frac{\dot{p}}{p} - \frac{\dot{q}}{q}\right)$  qui est équivalent à  $\frac{\dot{q}}{q} = \frac{1}{\alpha}\dot{x}_3 + \frac{\dot{p}}{p}$ . Cela implique que  $\dot{x}_2 = \frac{1}{\alpha}\dot{x}_3 + \dot{x}_1$ .

Finalement, en substituant cette dernière égalité dans la deuxième équation du système (8.3), nous trouvons que le système (8.2) dans l'espace  $x_1, x_3$  peut être donné par le système (8.4). ■

Nous notons que le vecteur de variables  $(x_1 \ x_3)^T \in \mathbb{R}^2$  prend des valeurs dans l'ensemble

$$\mathbf{D} = \left\{ (x_1 \ x_3)^T \in \mathbb{R}^2 : x_1 \in \mathbb{R}, \quad x_3 \in (f_{min}, f_{max}) \right\},$$

avec  $f_{min} = \lim_{p/q \rightarrow +\infty} f(p/q) = -\infty$  et  $f_{max} = \lim_{p/q \rightarrow 0} f(p/q) = +\infty$ .

Maintenant, nous discrétisons le système à temps continu (8.4), avec la méthode de discrétisation d'Euler où le temps de discrétisation  $T_s = 0.25 \text{ jours}$ . Il est donné ci-après :

$$\begin{aligned} x_1(k+1) &= x_1(k) + T_s x_3(k) - T_s \beta u_2(k) &&= f_1(x(k), u(k)), \quad x_1(0) = x_{01} \\ x_3(k+1) &= (1 - T_s \alpha) x_3(k) + T_s \alpha b e^{-\frac{1}{\alpha} x_3(k)} \\ &\quad - T_s \alpha d e^{\frac{2}{3} x_1(k)} - T_s \alpha \mu - T_s \alpha \gamma u_1(k) + T_s \alpha \beta u_2(k) &&= f_2(x(k), u(k)), \quad x_3(0) = x_{03}, \\ y(k+1) &= y(k) + T_s u_1(k) &&= f_3(x(k), u(k)), \quad y(0) = 0, \\ z(k+1) &= z(k) + T_s u_2(k) &&= f_4(x(k), u(k)), \quad z(0) = 0, \end{aligned} \tag{8.5}$$

avec  $x(k) = (x_1 \ x_3 \ y \ z)^T \in \mathbf{X} \subseteq \mathbb{R}^4$  l'état du système à l'instant  $k$ ,  $u = (u_1 \ u_2)^T \in \mathbf{U} \subset \mathbb{R}^2$  les entrées de contrôle et  $x_{01}, x_{03}, y(0)$  et  $z(0)$  les conditions initiales du système.

Le système (8.5) peut être formulé sous une forme compacte comme suit :

$$x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) + \begin{pmatrix} 0 \\ g(x(k)) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(x(k), u(k)) \\ f_2(x(k), u(k)) \\ f_3(x(k), u(k)) \\ f_4(x(k), u(k)) \end{pmatrix}, \quad x(0) = x_0, \tag{8.6}$$

$$\text{avec } A = \begin{pmatrix} 1 & T_s & 0 & 0 \\ 0 & (1 - T_s \alpha) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 0 & -T_s \beta \\ -T_s \alpha \gamma & T_s \alpha \beta \\ T_s & 0 \\ 0 & T_s \end{pmatrix} \text{ et la fonction non linéaire}$$

$g(x) = g_1(x) - g_2(x)$ , avec

- $g_1(x) = T_s \alpha b e^{-\frac{1}{\alpha} x_3}$  une fonction convexe ;
- $g_2(x) = T_s \alpha d e^{\frac{2}{3} x_1} + T_s \alpha \mu$  une fonction également convexe.

La méthodologie à suivre pour déterminer le domaine d'attraction pour le système (8.2) est la suivante :

1. Déterminer l'ensemble invariant contrôlable maximal pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$  en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles.
2. Appliquer le changement de variables pour calculer le domaine d'attraction pour le système (8.2) dans l'espace  $p, q$ .

Cette méthodologie est donnée en détail dans les prochaines sections.

### 8.2.2 Observations

Dans le cas d'une perfusion constante et continue de médicament, anti-angiogénique et cytotoxique, c.-à-d. quand nous avons

$$0 \leq u_1(t) = u_1 \leq u_1^{max} \quad \text{et} \quad 0 \leq u_2(t) = u_2 \leq u_2^{max}, \quad \forall t \in [0, T],$$

pour une valeur constante de  $u_2$  et en définissant

$$u_1^* = \frac{\phi(f^{-1}(\beta u_2)) - \mu}{\gamma},$$

nous avons que si  $0 \leq u_1 \leq u_1^*$  le système (8.1) possède dans  $\mathbb{R}_+^2$  un point d'équilibre  $(p_{eq} \ q_{eq})^T$  tel que :

$$p_{eq} = \psi^{-1}(\phi(\rho_{eq}) - \mu - \gamma u_1), \quad q_{eq} = \rho_{eq}^{-1} p_{eq},$$

avec  $\rho_{eq} = \frac{p_{eq}}{q_{eq}} = f^{-1}(\beta u_2)$ .

Comme la fonction  $f(p/q)$  doit satisfaire les contraintes suivantes :

$$\frac{df(p/q)}{d(p/q)} < 0, \quad f(1) = 0, \quad 0 < \lim_{p/q \rightarrow 0} f(p/q) \leq +\infty \quad \text{et} \quad -\infty \leq \lim_{p/q \rightarrow \infty} f(p/q) < 0,$$

nous constatons que  $\rho_{eq} = \frac{p_{eq}}{q_{eq}} = f^{-1}(\beta u_2) \leq 1$ .

En conséquence, le point d'équilibre  $(p_{eq} \ q_{eq})^T$  pour le système (8.1) appartient à la région dans l'espace  $\mathbb{R}_+^2$  où  $p \leq q$ .

## 8.3 Domaines d'attraction pour le modèle du cancer

Dans cette section, nous développons un outil numérique pour la caractérisation du domaine d'attraction pour le modèle (8.6). Cet outil est basé sur la représentation du système (8.6) par un système extension CDI défini dans le Chapitre 4. Il est également basé sur l'application de l'Algorithme 2 afin de générer une séquence d'ensembles convexes qui converge vers l'ensemble invariant contrôlable maximal.

### 8.3.1 Système extension CDI du système non linéaire à temps discret

Le système extension CDI du système (8.6) est donné par le système suivant :

$$x(k+1) \in \mathcal{F}(x(k), u(k)), \tag{8.7}$$

avec  $\mathcal{F}(x, u)$  une fonction dont l'image est un ensemble tel que :

- Le graphe  $(f)$  du système (8.6) est contenu dans le graphe de son système extension CDI, c.-à-d.

$$f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u), \quad \forall (x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}.$$

- L'ensemble  $\mathcal{F}(x, u)$  est compact et convexe, pour tout  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ ;
- L'ensemble  $\mathcal{F}(x, u)$ , pour tout  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ , est déterminé par les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^4$ , c.-a-d.

$$\mathcal{F}(x, u) = \left\{ \zeta \in \mathbb{R}^4 : \quad \eta^T \zeta \leq F(x, u, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^4 \right\};$$

- Les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  pour chaque  $\eta \in \mathbb{R}^4$  sont convexes par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ .

Pour déterminer le système CDI (8.7), nous allons déterminer les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^4$ , tels que :

- $f(x, u) \in \mathcal{F}(x, u)$ ,  $\forall (x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ , ce qui implique que

$$\eta^T f(x, u) \leq F(x, u, \eta), \quad \forall \eta \in \mathbb{R}^4;$$

- Les fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$ ,  $\forall \eta \in \mathbb{R}^4$ , sont des fonctions convexes par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ .

Comme dans le système (8.6) les non linéarités n'impliquent que  $f_2(x, u)$  et les autres dynamiques du système (8.6) sont linéaires, alors les fonctions de borne de  $\eta^T f(x, u)$ , pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^4$ , ne sont associées que à  $\eta_2$ ,

Par conséquent, nous avons les deux cas suivants :

– I) **Le choix convexe des fonctions de borne :**

Un choix possible des fonction de borne est

1. Si  $\eta_2 \geq 0$  :

$$F(x, u, \eta) = \eta^T (Ax + Bu) + \eta_2 \check{g}(x, u),$$

qui est une fonction convexe par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ ;

2. Si  $\eta_2 < 0$  :

$$F(x, u, \eta) = \eta^T (Ax + Bu) + \eta_2 \hat{g}(x, u),$$

qui est une fonction convexe par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ ,

avec

- $\check{g}(x, u) = g_1(x, u) - g_2^l(x, u)$  une borne supérieure convexe de la fonction  $g(x, u)$ ,
- $\hat{g}(x, u) = g_1^l(x, u) - g_2(x, u)$  une borne inférieure concave de la fonction  $g(x, u)$ ,

où

- $g_1^l(x, u) = g_1(x_{eq}, u_{eq}) + \nabla_x g_1(x, u)(x - x_{eq}) + \nabla_u g_1(x, u)(u - u_{eq})$  une borne inférieure concave de la fonction  $g_1(x, u)$ ,
- $g_2^l(x, u) = g_2(x_{eq}, u_{eq}) + \nabla_x g_2(x, u)(x - x_{eq}) + \nabla_u g_2(x, u)(u - u_{eq})$  une borne inférieure concave de la fonction  $g_2(x, u)$ ,

Les deux Figures 8.1 et 8.2 illustrent les approximations faites ci-dessus pour déterminer les fonctions de borne convexes  $F(x, u, \eta)$  pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^4$ .

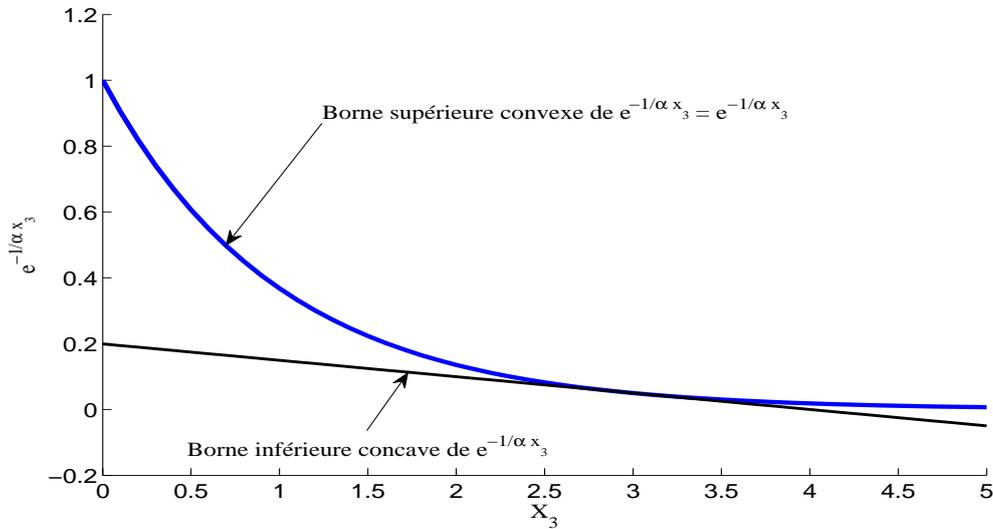


Fig. 8.1 – Bornes supérieure convexe et inférieure concave de  $e^{-\frac{1}{\alpha}x_3}$  déterminant les bornes supérieure convexe et inférieure concave de  $g(x, u)$ .

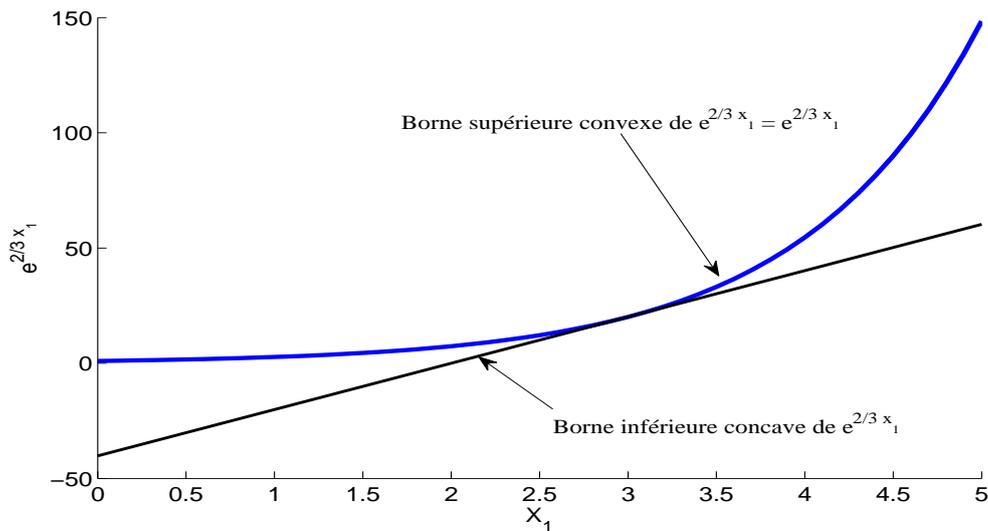


Fig. 8.2 – Bornes supérieure convexe et inférieure concave de  $e^{\frac{2}{3}x_1}$  déterminant les bornes supérieure convexe et inférieure concave de  $g(x, u)$ .

– II) **Le choix convexe et affine par morceaux des fonctions de borne :**

Pour des raisons de calcul nous nous intéressons aux fonctions de borne qui sont convexes et affines par morceaux. Pour cela, il est suffisant de remplacer les fonctions exponentielles  $e^{-\frac{1}{\alpha}x_3}$  et  $e^{\frac{2}{3}x_1}$  par des fonctions convexes et affines par morceaux qui bornent supérieurement ces dernières fonctions.

Cela peut être obtenu facilement pour les deux cas. En effet, pour la première fonction il est suffisant de choisir un ensemble de  $q_1 \in \mathbb{N}$  paramètres,  $a_i \in \mathbb{R}$ ,  $b_i \in \mathbb{R}$ , avec  $i \in \mathbb{N}_{q_1}$ , tel que

$$e^{-\frac{1}{\alpha}x_3} \leq \max_{i \in \mathbb{N}_{q_1}} \{a_i x_3 + b_i\}, \quad \forall x_3 \in \mathbb{R}.$$

Pour obtenir ces paramètres, il est suffisant de définir  $z_i$  avec  $i \in \mathbb{N}_{q_1+1}$ , tel que

$$z_i < z_{i+1}$$

et

$$a_i = \frac{e^{-\frac{1}{\alpha}z_{i+1}} - e^{-\frac{1}{\alpha}z_i}}{z_{i+1} - z_i}, \quad \beta_i = \frac{z_{i+1}e^{-\frac{1}{\alpha}z_i} - z_i e^{-\frac{1}{\alpha}z_{i+1}}}{z_{i+1} - z_i},$$

qui représentent les paramètres d'une fonction affine, tel que  $e^{-\frac{1}{\alpha}x_3} \leq a_i x_3 + b_i$ , pour tout  $x_3 \in [z_i, z_{i+1}]$  et  $e^{-\frac{1}{\alpha}z_i} = a_i z_i + b_i$ , pour tout  $i \in \mathbb{N}_{q_1}$ . Et pour la deuxième fonction, il est également suffisant de choisir un ensemble de  $q_2 \in \mathbb{N}$  paramètres,  $c_i \in \mathbb{R}$ ,  $d_i \in \mathbb{R}$ , avec  $i \in \mathbb{N}_{q_2}$ , tel que

$$e^{\frac{2}{3}x_1} \leq \max_{i \in \mathbb{N}_{q_2}} \{c_i x_1 + d_i\}, \quad \forall x_1 \in \mathbb{R}.$$

Les paramètres  $c_i, d_i$  pour tout  $i \in \mathbb{N}_{q_2}$  peuvent être déterminés avec les expressions données ci-dessus pour les paramètres  $a_i, b_i$ .

### Remarque 8.1

*Notons que, pour augmenter la précision, les nombres des paramètres  $q_1$  et  $q_2$  peuvent être pris aussi grands que désirés. Par conséquent, une précision arbitraire peut être obtenue avec ces approximations.*

En prenant en compte ces dernières modifications les fonctions de borne deviennent dans ce cas comme données ci-après :

- Si  $\eta_2 \geq 0$  :  $F(x, u, \eta) = \eta^T (Ax + Bu) + \eta_2 \check{g}(x, u)$ , qui est une fonction convexe et affine par morceaux par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ ,
- Si  $\eta_2 < 0$  :  $F(x, u, \eta) = \eta^T (Ax + Bu) + \eta_2 \hat{g}(x, u)$ , qui est une fonction convexe et affine par morceaux par rapport à  $(x^T \ u^T)^T \in \mathbf{X} \times \mathbf{U}$ ,

avec

- $\check{g}(x, u) = g_1^r(x, u) - g_2^l(x, u)$  une borne supérieure convexe et affine par morceaux de la fonction  $g(x, u)$ ,
- $\hat{g}(x, u) = g_1^l(x, u) - g_2^r(x, u)$  une borne inférieure concave et affine par morceaux de la fonction  $g(x, u)$ ,

où

- $g_1^r(x, u) = T_s \alpha b \max_{i \in \mathbb{N}_{q_1}} (a_i x_3 + b_i)$ , une borne supérieure convexe et affine par morceaux de la fonction  $g_1(x, u)$ ,
- $g_2^r(x, u) = T_s \alpha d \max_{i \in \mathbb{N}_{q_2}} (c_i x_1 + d_i) + T_s \alpha \mu$ , une borne supérieure convexe et affine par morceaux de la fonction  $g_2(x, u)$ ,
- $g_1^l(x, u) = T_s \alpha b (\frac{-1}{\alpha} e^{(\frac{-1}{\alpha} x_3 e q)} x_3 + (1 + \frac{1}{\alpha} x_3 e q) e^{\frac{-1}{\alpha} x_3 e q})$  une borne inférieure concave et affine par morceau de la fonction  $g_1(x, u)$ ,
- $g_2^l(x, u) = T_s \alpha d (\frac{2}{3} e^{(\frac{2}{3} x_1 e q)} x_1 + (1 - \frac{2}{3} x_1 e q) e^{\frac{2}{3} x_1 e q}) + T_s \alpha \mu$  une borne inférieure concave et affine par morceau de la fonction  $g_2(x, u)$ .

Les deux Figures 8.3 et 8.4 illustrent les approximations faites ci-dessus, pour déterminer les fonctions de borne convexes et affines par morceaux,  $F(x, u, \eta)$ , pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^4$ .

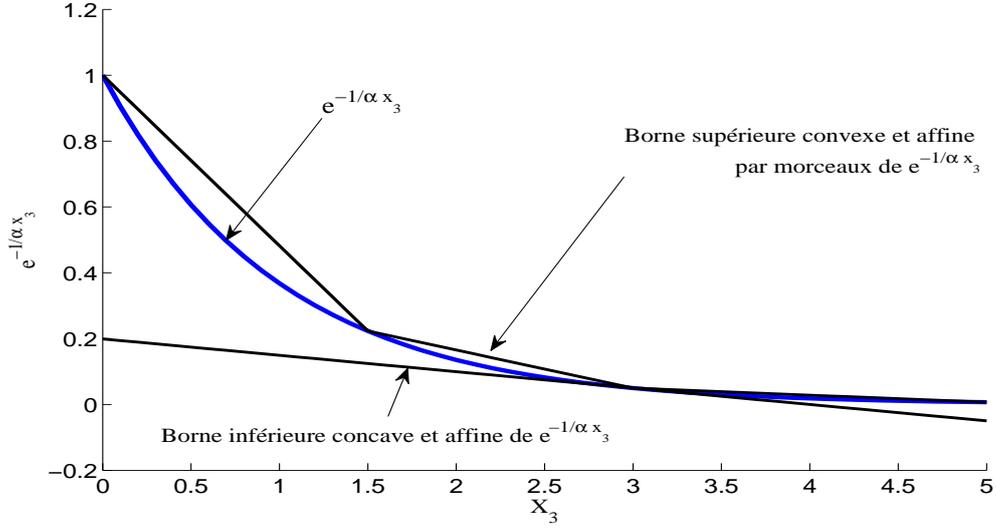


Fig. 8.3 – Bornes affines par morceaux supérieure convexe et inférieure concave de  $e^{-\frac{1}{\alpha}x_3}$  déterminant les bornes affines par morceaux supérieure convexe et inférieure concave de  $g(x, u)$ .

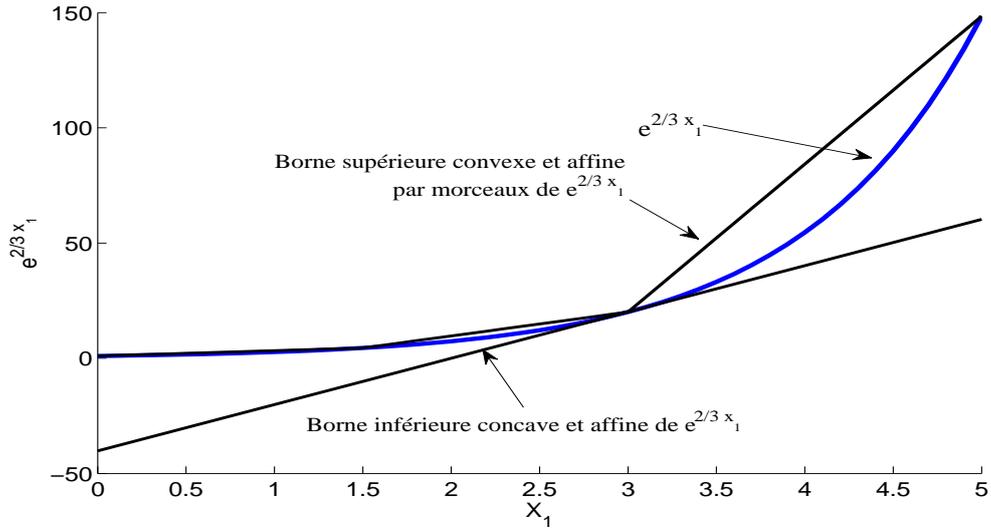


Fig. 8.4 – Bornes affines par morceaux supérieure convexe et inférieure concave de  $e^{\frac{2}{3}x_3}$  déterminant les bornes affines par morceaux supérieure convexe et inférieure concave de  $g(x, u)$ .

Afin de faciliter l'utilisation des fonctions de borne  $F(x, u, \eta)$  dans la suite de ce chapitre, nous formulons leurs expressions comme suit :

$$F(x, u, \eta) = \begin{cases} \eta^T(Ax + Bu) + \eta_2 \left( T_s \alpha b \max_{i \in \mathbb{N}_{q_1}} (a_i x_3 + b_i) - T_s \alpha d \left( \frac{2}{3} e^{(\frac{2}{3} x_1 e q)} x_1 + \right. \right. & \text{si } \eta_2 \geq 0, \\ \left. \left. (1 - \frac{2}{3} x_1 e q) e^{\frac{2}{3} x_1 e q} - T_s \alpha \mu \right), \right. & \\ \eta^T(Ax + Bu) + \eta_2 \left( T_s \alpha b \left( \frac{-1}{\alpha} e^{(\frac{-1}{\alpha} x_3 e q)} x_3 + \left( 1 + \frac{1}{\alpha} x_3 e q \right) e^{\frac{-1}{\alpha} x_3 e q} \right) - \right. & \text{si } \eta_2 < 0. \\ \left. T_s \alpha d \max_{i \in \mathbb{N}_{q_2}} (c_i x_1 + d_i) - T_s \alpha \mu \right), & \end{cases} \quad (8.8)$$

Finalement, le système extension CDI du système (8.6) est donné par le système (8.7) dont la fonction  $\mathcal{F}(x, u)$  est calculée par les fonctions de borne (8.8). Dans la suite, nous donnons l'opérateur contrôlable en un pas pour le système extension CDI du système (8.6).

### 8.3.2 Opérateur contrôlable en un pas pour le modèle du cancer

Afin d'implémenter l'Algorithme 2 pour trouver l'ensemble invariant contrôlable maximal pour le modèle (8.6), l'opérateur contrôlable en un pas défini dans la Proposition 3.5 pour le modèle extension CDI (8.7) du modèle (8.6) est employé. Une fois l'ensemble invariant contrôlable maximal est déterminé dans l'espace  $x_1, x_3$ , le domaine d'attraction pour le modèle (8.2) dans l'espace  $p, q$  peut être calculé.

Nous notons que le modèle (8.6) a la forme  $x(k+1) = f(x(k), u(k))$  et son modèle extension CDI est donné par (8.7). Ainsi, soit l'ensemble  $\Omega(H, h) = \{x \in \mathbb{R}^4 : Hx \leq h\}$ , avec  $H \in \mathbb{R}^{n_h \times 4}$  et  $h \in \mathbb{R}^{n_h}$ , l'opérateur contrôlable en un pas pour ce dernier système peut être calculé en utilisant la Proposition 3.5.

Dans cette dernière proposition, l'opérateur dépend des fonctions de borne  $F(x, u, H_i)$  pour tout  $H_i^T \in \mathbb{R}^4, i \in \mathbb{N}_{n_h}$ . Ainsi, en utilisant les fonctions de borne (8.8), l'opérateur contrôlable en un pas pour le système dynamique non linéaire à temps discret (8.6) est donné comme suit :

$$\mathbf{Q}(\Omega, \mathbf{U}, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} \mid \exists u \in \mathbf{U} : \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}, \right.$$

$$H_i^T A \begin{pmatrix} x_1 \\ x_3 \\ y \\ z \end{pmatrix} - \frac{2}{3} H_{i,2} T_s \alpha d e^{\frac{2}{3} x_{1eq}} x_1 + H_{i,2} T_s \alpha b a_{j_1} x_3 \leq$$

$$h_i + H_{i,2} T_s \alpha d (1 - \frac{2}{3} x_{1eq}) e^{\frac{2}{3} x_{1eq}} + H_{i,2} T_s \alpha \mu -$$

$$H_{i,2} T_s \alpha b b_{j_1} - H_i^T B u, \quad \forall j_1 \in \mathbb{N}_{q_1}, \quad \text{si } H_{i,2} \geq 0,$$

$$H_i^T A \begin{pmatrix} x_1 \\ x_3 \\ y \\ z \end{pmatrix} - H_{i,2} T_s \alpha d c_{j_2} x_1 + H_{i,2} T_s \alpha b \frac{-1}{\alpha} e^{(\frac{-1}{\alpha} x_{3eq})} x_3 \leq$$

$$h_i + H_{i,2} T_s \alpha d d_{j_2} + H_{i,2} T_s \alpha \mu -$$

$$H_{i,2} T_s \alpha b (1 + \frac{1}{\alpha} x_{3eq}) e^{\frac{-1}{\alpha} x_{3eq}} - H_i^T B u, \quad \forall j_2 \in \mathbb{N}_{q_2}, \quad \text{si } H_{i,2} < 0 \left. \right\}. \quad (8.9)$$

Plusieurs domaines d'attraction peuvent être calculés qui correspondent à des protocoles d'administration de médicaments donnés par des séquences de périodes d'injection maximale de médicaments ( $u = u^{max}$ ), et des périodes sans la perfusion de médicaments ( $u = u^{min} = 0$ ). En effet, l'opérateur donné ci-dessus peut être appliqué directement pour des valeurs fixes de  $u$ , il est suffisant de se focaliser sur les propriétés des ensembles invariants à la place de celles des ensembles invariants contrôlables. L'opérateur en un pas pour des valeurs fixes de  $u$  est le

suivant :

$$\mathbf{Q}_u(\Omega, \mathbf{X}) = \left\{ x \in \mathbf{X} : \forall i \in \mathbb{N}_{n_h}, \right.$$

$$\left. \begin{aligned} & H_i^T A \begin{pmatrix} x_1 \\ x_3 \\ y \\ z \end{pmatrix} - \frac{2}{3} H_{i,2} T_s \alpha d e^{\frac{2}{3} x_{1eq}} x_1 + H_{i,2} T_s \alpha b a_{j_1} x_3 \leq \\ & h_i + H_{i,2} T_s \alpha d (1 - \frac{2}{3} x_{1eq}) e^{\frac{2}{3} x_{1eq}} + H_{i,2} T_s \alpha \mu - \\ & H_{i,2} T_s \alpha b b_{j_1} - H_i^T B u, \end{aligned} \quad \forall j_1 \in \mathbb{N}_{q_1}, \quad \text{si } H_{i,2} \geq 0, \right.$$

$$\left. \begin{aligned} & H_i^T A \begin{pmatrix} x_1 \\ x_3 \\ y \\ z \end{pmatrix} - H_{i,2} T_s \alpha d c_{j_2} x_1 + H_{i,2} T_s \alpha b \frac{-1}{\alpha} e^{(\frac{-1}{\alpha} x_{3eq})} x_3 \leq \\ & h_i + H_{i,2} T_s \alpha d d_{j_2} + H_{i,2} T_s \alpha \mu - \\ & H_{i,2} T_s \alpha b (1 + \frac{1}{\alpha} x_{3eq}) e^{\frac{-1}{\alpha} x_{3eq}} - H_i^T B u, \end{aligned} \quad \forall j_2 \in \mathbb{N}_{q_2}, \quad \text{si } H_{i,2} < 0 \right\}, \quad (8.10)$$

pour tout  $u \in [0, u^{max}]$ .

L'opérateur en un pas relatif à un protocole d'administration de médicaments donné par une séquence de valeurs différentes et fixes de  $u$  peut être déterminé en composant l'opérateur (8.10), voir le Chapitre 7 pour plus de détails.

### 8.3.3 Simulations et discussions

Dans cette section, des simulations accompagnées par des discussions sont données pour montrer les contributions des travaux de cette thèse. En particulier, le cas du traitement agressif est traité ci-après. L'objectif est de caractériser les domaines d'attraction qui correspondent à des traitements agressifs avec différentes quantités de médicaments pour le système (8.2), tel que les états tumorales ( $p$ ) et les états angiogéniques ( $q$ ) appartenant à ces domaines convergent vers le voisinage du point d'équilibre du système (8.2).

#### Définition 8.1

*Le traitement agressif est défini comme l'application de fortes doses de médicaments anti-angiogéniques et cytotoxiques jusqu'à l'éradication de la tumeur, c.-à-d.  $u_1(k) = u_1^{max}$  et  $u_2(k) = u_2^{max}$ , pour tout  $k \in \mathbb{N}$ .*

Nous résumons la procédure de simulation en quatre étapes :

#### I - Définition de contraintes :

Dans la suite, nous considérons que les valeurs maximales des débits d'injection de médicaments anti-angiogéniques et cytotoxiques sont tels que  $u_1^{max} = 1mg \cdot jour^{-1}$  et  $u_2^{max} = 1mg \cdot jour^{-1}$ . Les valeurs de  $y_{max}$ , la quantité de médicaments anti-angiogéniques maximale admissible, et  $z_{max}$ , la quantité de médicaments cytotoxiques maximale admissible, sont prises

égales à  $120mg$  et  $120mg$ , respectivement.

Nous considérons que l'ensemble de contraintes dans l'espace  $p$  et  $q$  est

$$\mathbf{Y}_1 = \left\{ (p \ q)^T \in \mathbb{R}^2 : \quad 0 \leq p \leq p_{max}; \quad 0 \leq q \leq q_{max}; \quad p \leq q \right\}, \quad (8.11)$$

avec  $p_{max} = 10^3 mm^3$  et  $q_{max} = 10^5 mm^3$ , qui implique, en utilisant le changement de variables  $x_1 = \ln(p)$  et  $x_3 = -\alpha \ln\left(\frac{p}{q}\right)$ , que l'ensemble de contraintes dans l'espace  $x_1, x_3$  est donné par l'expression suivante :

$$\mathbf{X}_1 = \left\{ (x_1 \ x_3)^T \in \mathbb{R}^2 : \quad 0 \leq x_1 \leq \ln(p_{max}); \quad 0 \leq x_1 + \frac{1}{\alpha} x_3 \leq \ln(q_{max}); \quad x_3 \geq 0 \right\}, \quad (8.12)$$

qui est équivalent à  $\mathbf{X}_1 = \left\{ (x_1 \ x_3)^T \in \mathbb{R}^2 : \quad H(x_1 \ x_3)^T \leq h \right\}$ , avec  $H = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ -1 & -\frac{1}{\alpha} \\ 1 & 0 \\ 1 & \frac{1}{\alpha} \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$  et

$$h = (0 \ 0 \ \ln(p_{max}) \ \ln(q_{max}) \ 0)^T.$$

Les paramètres  $p_{max}$  et  $q_{max}$  sont des paramètres qui représentent, respectivement, les valeurs maximales de  $p$  et  $q$ . Dans ce chapitre leurs valeurs ont été choisies pour la simulation en se basant sur les données de la littérature.

Dans l'espace  $x_1, x_3, y, z$  l'ensemble de contraintes peut être déduit de celui dans l'espace  $x_1, x_3$ , et il est donné comme suit :  $\mathbf{X} = \left\{ x = (x_1 \ x_3 \ y \ z)^T \in \mathbb{R}^4 : \quad H_x(x_1 \ x_3 \ y \ z)^T \leq h_x \right\}$

$$\text{avec } H_x = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & -\frac{1}{\alpha} & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & \frac{1}{\alpha} & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \text{ et } h_x = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \ln(p_{max}) \\ \ln(q_{max}) \\ 0 \\ y_{max} \\ z_{max} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

## II - Calcul de l'ensemble initial :

Pour le calcul de l'ensemble initial pour le système (8.6), tout d'abord nous allons déterminer l'ensemble invariant initial pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$ . Et pour cela nous suivons la procédure suivante :

1. Nous déterminons le système extension LDI du système (8.6) autour du point d'équilibre de ce dernier dans l'espace  $x_1, x_3$ . La méthode à suivre est détaillée dans (FIACCHINI, 2010), pages 109-111 ;
2. Nous calculons ensuite l'ensemble invariant initial dans l'espace  $x_1, x_3$  pour le système extension LDI en utilisant les procédures itératives pour le calcul de l'ensemble invariant pour les systèmes linéaires.

Cet ensemble invariant initial est donné dans la Figure (8.5). Il est donné par l'expression suivante :

$$\Omega_{0_{x_1 x_3}} = \left\{ (x_1 \ x_3)^T : H_0(x_1 \ x_3)^T \leq h_0 \right\},$$

avec  $H_0 \in \mathbb{R}^{2 \times n_{h_0}}$  et  $h_0 \in \mathbb{R}^{n_{h_0}}$ . Une fois l'ensemble  $\Omega_{0_{x_1 x_3}}$  est calculé, nous définissons

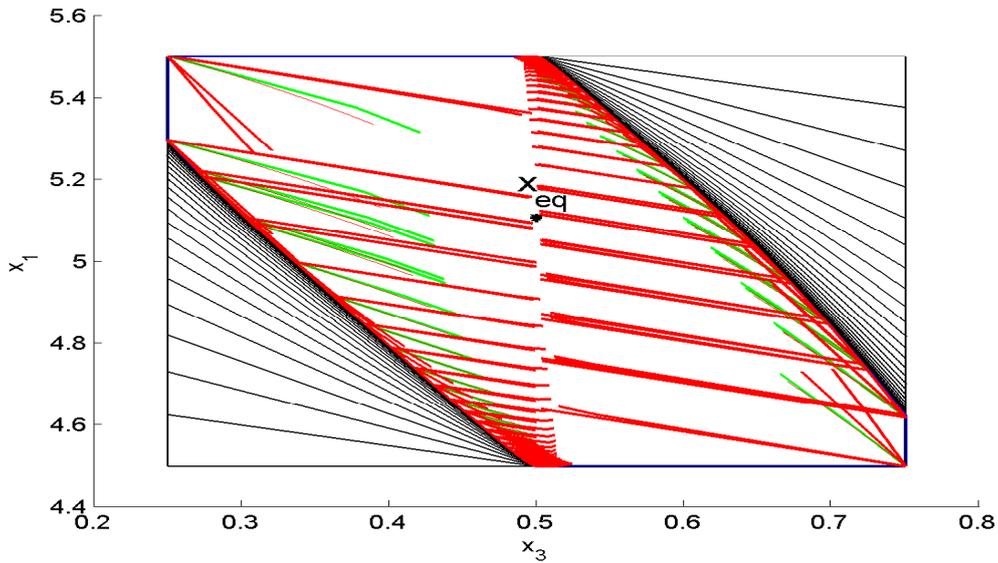


Fig. 8.5 – Ensemble invariant initial (ligne bleue), pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$ ,  $\Omega_{0_{x_1 x_3}}$ , avec des trajectoires pour le système extension LDI du système (8.6) (lignes rouges) et pour le système (8.6) (lignes vertes).

l'ensemble initial pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3, y, z$  comme suit :

$$\Omega_0 = \left\{ x \in \mathbb{R}^4 : H_0(x_1 \ x_3)^T \leq h_0; \quad 0 \leq y \leq y_{max}; \quad 0 \leq z \leq z_{max} \right\}.$$

Cet ensemble est donné dans la Figure 8.6.

L'ensemble initial  $\Omega_0$  est l'ensemble de tous les états  $x$  tel que les hauteurs  $y_{max}$  et  $z_{max}$  sont les quantités maximales des médicaments avec lesquelles nous pourrions conduire un état  $(x_1 \ x_3)^T$  à l'ensemble invariant initial  $\Omega_{0_{x_1 x_3}}$ .

### III - Calcul de l'ensemble invariant maximal :

Nous notons que les quantités maximales des médicaments interviennent dans la définition de l'ensemble initial  $\Omega_0$  et l'ensemble des contraintes sur l'état du système  $\mathbf{X}_1$ . Les quantités maximales des médicaments sont posées afin d'éviter l'intoxication des patients pendant le traitement.

Maintenant, en appliquant l'Algorithme 2 avec l'opérateur en un pas (8.10), en commençant par l'ensemble initial  $\Omega_0$ , nous obtenons une séquence d'ensembles convexes. Cette séquence converge vers un ensemble pour le système (8.6). La projection de cet dernier ensemble sur le plan  $x_1, x_3$  fournit l'ensemble invariant maximal dans l'espace  $x_1, x_3$  pour lequel les quantités

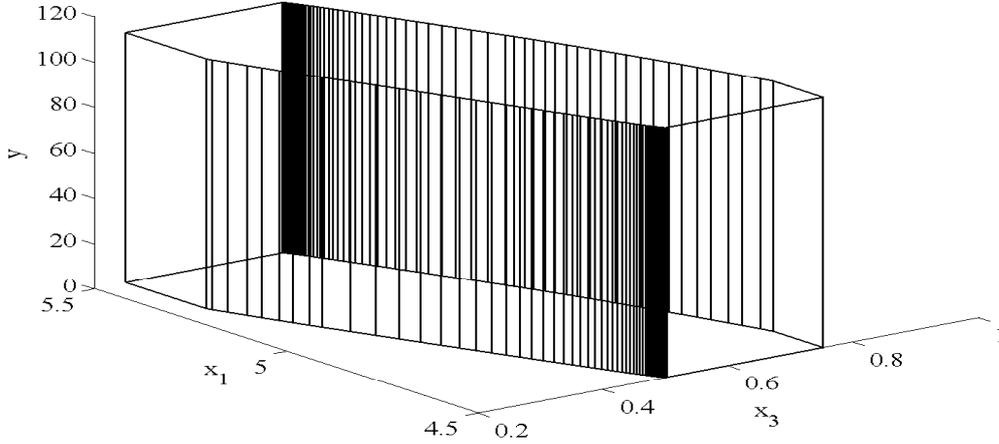


Fig. 8.6 – Ensemble initial pour le système (8.6) projeté sur le plan  $z = 0$ .

maximales des médicaments anti-angiogénique et cytotoxique à utiliser pendant le traitement agressif sont capables de conduire tous les états de cet ensemble au voisinage du point d'équilibre.

Les résultats de simulation sont montrés dans les Figures 8.7 et 8.8, pour le cas du traitement agressif, c.-à-d.  $u_1(k) = u_1^{max} = 1mg \cdot jour^{-1}$ ,  $\forall k \in \mathbb{N}$ , et  $u_2(k) = u_2^{max} = 1mg \cdot jour^{-1}$ ,  $\forall k \in \mathbb{N}$ .

La Figure 8.7 montre une séquence d'ensembles invariants pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$ , qui converge vers l'ensemble invariant maximal pour ce système dans cet espace. Cette séquence est montrée en lignes continues. Cette dernière séquence est générée par la projection de la séquence d'ensembles convexes calculée par l'Algorithme 2 sur l'espace  $x_1, x_3$ . Dans la même figure, l'ensemble invariant maximal pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$  est donné en ligne discontinue tandis que l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}_1$  est montré en traits fins et pointillés.

L'ensemble invariant maximal dans l'espace  $x_1, x_3$  pour le système (8.6) est la région dans l'espace  $(x_1, x_3)$  telle que tous les éléments appartenant à cette région peuvent être conduits au voisinage du point d'équilibre en appliquant le traitement agressif avec les quantités maximales  $y_{max} = 120mg$  et  $z_{max} = 120mg$ . Il est montré en Figure 8.8 en ligne continue avec des trajectoires qui commencent des sommets de ce dernier ensemble. Nous remarquons que ces trajectoires convergent au voisinage du point d'équilibre.

#### IV - Calcul du domaine d'attraction :

Pour calculer le domaine d'attraction pour le système (8.2) dans l'espace  $p, q$ , nous utilisons le changement de variables suivant :  $p = e^{x_1}$  et  $q = e^{x_1 - \frac{1}{\alpha}x_3}$ , que nous pouvons déduire

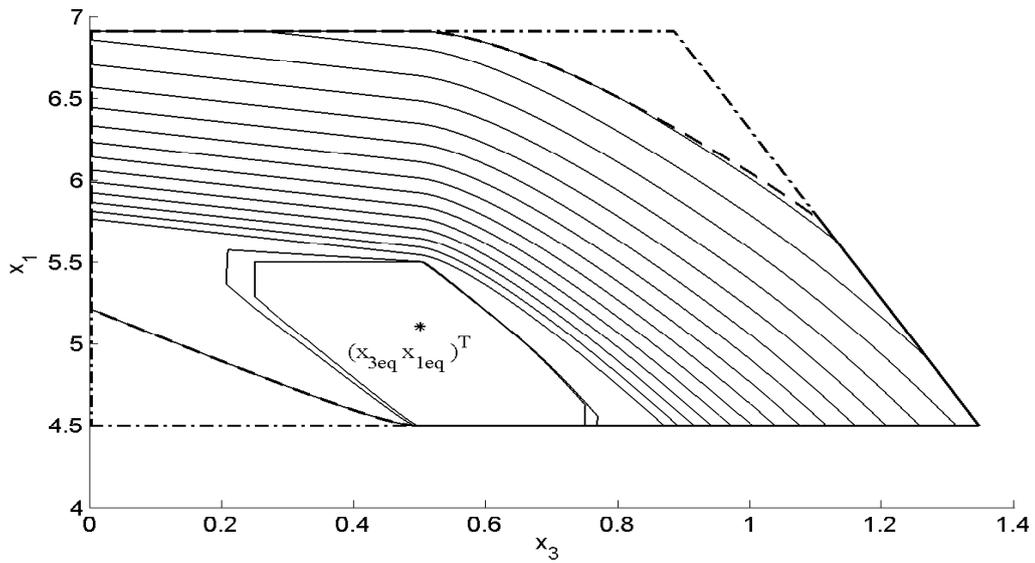


Fig. 8.7 – Séquence d'ensembles projetés sur l'espace  $x_1, x_3$ ,  $\Omega_k$ , avec  $k = 28 \times i$ ,  $i \in \mathbb{N}_{17}$ , pour le système (8.6) avec  $T_s = 0.25 \text{ jour}$  (lignes continues), ensemble invariant maximal (ligne discontinue) pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$ . L'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}_1$  est montré en traits fins et pointillés.

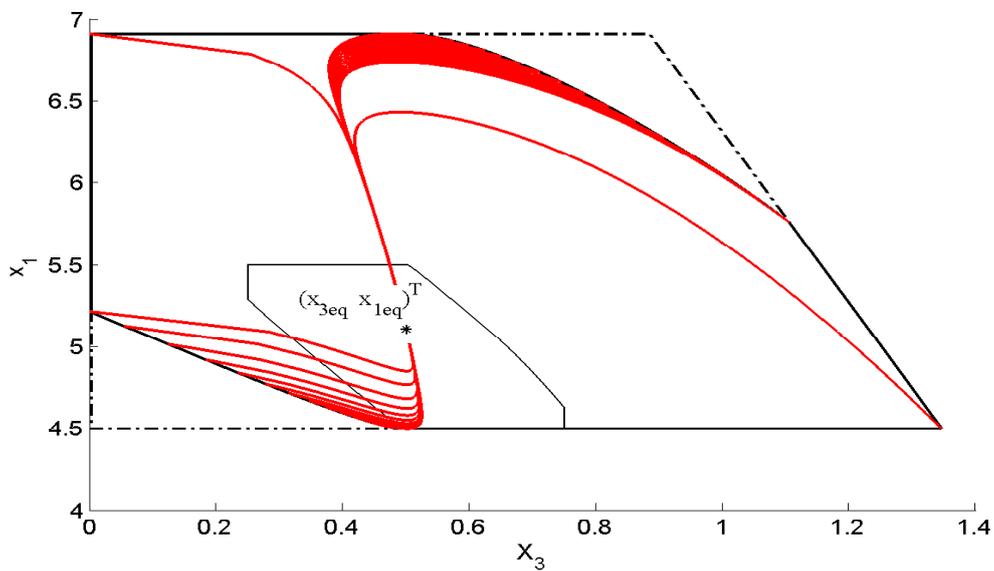


Fig. 8.8 – Ensemble invariant maximal (ligne continue) pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$ , avec des trajectoires commençant des sommets de ce dernier ensemble (lignes rouges). L'ensemble des contraintes  $\mathbf{X}_1$  est donné en traits fins et pointillés et l'ensemble invariant initial est donné en ligne continue.

facilement du changement de variables fait dans les précédentes sections, pour l'ensemble invariant maximal pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$ . La Figure 8.9 montre ce domaine délimité par le signe + et les trajectoires qui commencent des sommets de ce domaine en lignes rouges pour le traitement agressif avec les quantités de médicaments maximales données ci-dessus. Nous remarquons que ces trajectoires convergent vers le point d'équilibre.

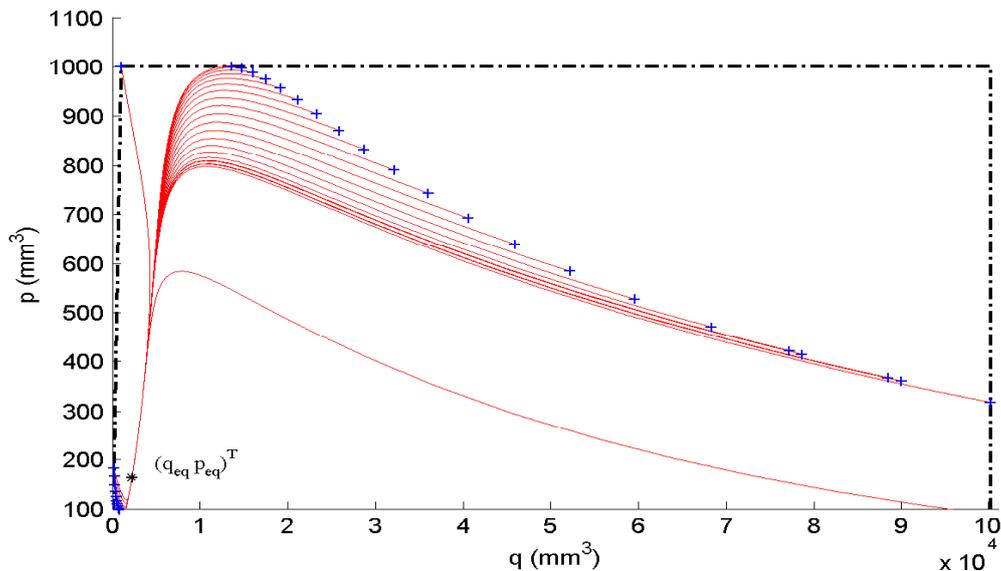


Fig. 8.9 – Domaine d'attraction pour le système (8.2) délimités par des + bleus, avec des trajectoires commençant des sommets de ce dernier domaine (lignes rouges). L'ensemble de contraintes  $\mathbf{Y}$  est donné en traits fins et pointillés. Le traitement appliqué est le traitement agressif.

Nous avons donné ci-dessus, la méthodologie à suivre pour caractériser le domaine d'attraction du modèle de la croissance tumorale en présence d'une thérapie combinée, le traitement anti-angiogénitique en combinaison avec la chimiothérapie. En conséquence, pour les quantités de médicaments maximales admissibles, nous pouvons déterminer tous les patients qui peuvent être guéris en appliquant le traitement agressif.

Dans les Figures 8.10 et 8.11, nous donnons une cartographie des domaines d'attraction en fonction des quantités de médicaments maximales. A partir de la cartographie des domaines d'attraction en fonction des quantités de médicaments maximales admissibles, nous pouvons déduire pour chaque patient les quantités nécessaires de médicaments pour sa guérison.

Nous notons que afin de déterminer le domaine d'attraction pour le système (8.2), pour lequel ils existent des profils d'administration de médicaments conduisant à une contraction de la tumeur tout en respectant les contraintes sur l'intoxication des patients, la méthodologie donnée dans ce chapitre peut être appliquée. Et cela en substituant les propriétés des ensembles invariants par les propriétés des ensembles invariants contrôlables. Pour la prise en compte d'incertitudes paramétriques et additives, les Algorithmes 3 et 4 peuvent être appliqués facilement.

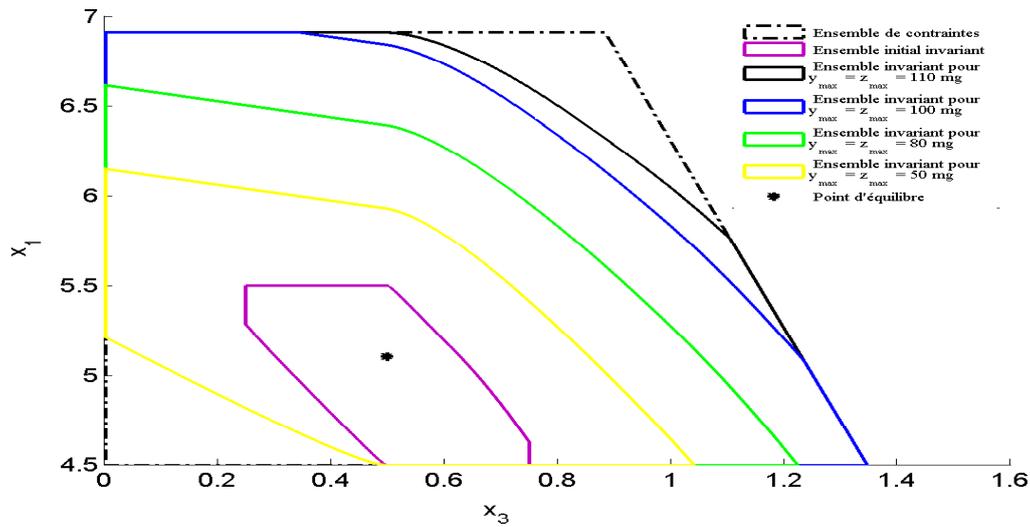


Fig. 8.10 – Ensembles invariants pour le système (8.6) dans l'espace  $x_1, x_3$  en fonction des quantités maximales limitées des médicaments  $y_{max}$  et  $z_{max}$ , en appliquant le traitement agressif.

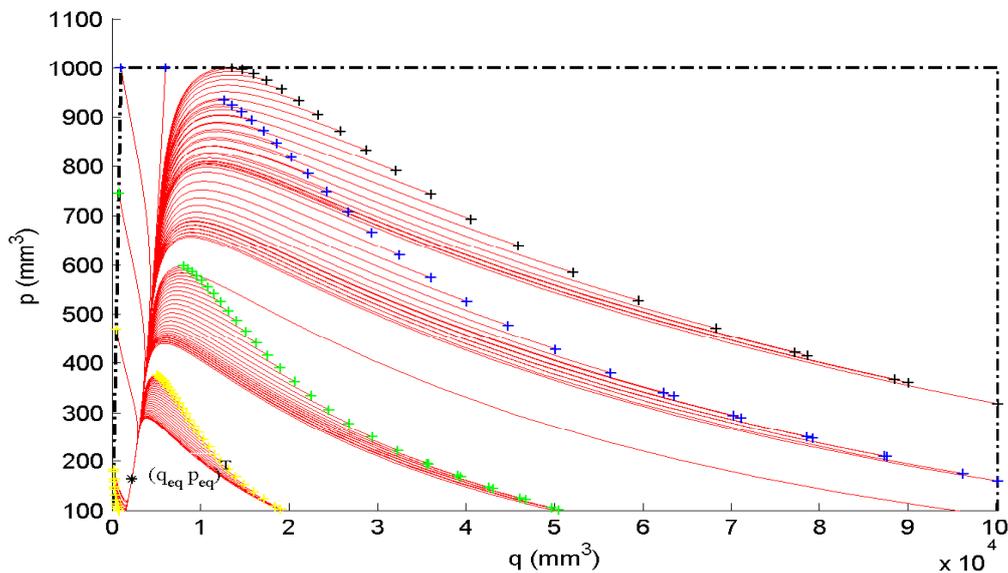


Fig. 8.11 – Domaines d'attraction pour le système (8.2), délimités par des + noirs ( $y_{max} = z_{max} = 110mg$ ), bleus ( $y_{max} = z_{max} = 100mg$ ), verts ( $y_{max} = z_{max} = 80mg$ ) et jaunes ( $y_{max} = z_{max} = 50mg$ ), avec des trajectoires (lignes rouges) commençant des sommets de ces derniers domaines. Le traitement appliqué est le traitement agressif. L'ensemble de contraintes est montré en traits fins et pointillés.

## 8.4 Amélioration de résultats

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons pris comme ensemble de contraintes dans l'espace  $p$  et  $q$  l'ensemble suivant :

$$\mathbf{Y}_1 = \left\{ (p \ q)^T \in \mathbb{R}^2 : 0 \leq p \leq p_{max}; \quad 0 \leq q \leq q_{max}; \quad p \leq q \right\}.$$

L'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}_1$  dans l'espace  $x_1, x_3$ , qui est dérivé de l'ensemble  $\mathbf{Y}_1$ , en utilisant le changement de variables  $x_1 = \ln(p)$  et  $x_3 = -\alpha \ln\left(\frac{p}{q}\right)$ , correspond à la région dans l'espace d'état  $x_1, x_3$ , où les erreurs de discrétisation ne sont pas considérables.

Ainsi, l'ensemble invariant dans cet ensemble peut être calculé en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles qui nécessitent un système à temps discret représentatif du système à temps continu. Pour ce cas, la méthodologie et les simulations sont données dans les précédentes sections.

Pour le cas de l'ensemble de contraintes suivant :

$$\mathbf{Y}_2 = \left\{ (p \ q)^T \in \mathbb{R}^2 : 0 \leq p \leq p_{max}; \quad 0 \leq q \leq q_{max}; \quad p \geq q \right\},$$

l'ensemble de contraintes  $\mathbf{X}_2$  dans l'espace  $x_1, x_3$ , qui est dérivé de l'ensemble  $\mathbf{Y}_2$ , en utilisant le changement de variables  $x_1 = \ln(p)$  et  $x_3 = -\alpha \ln\left(\frac{p}{q}\right)$  correspond à la région dans l'espace d'état  $x_1, x_3$ , où les erreurs de discrétisation sont considérables.

Afin de caractériser le domaine d'attraction dans l'ensemble  $\mathbf{Y} = \mathbf{Y}_1 + \mathbf{Y}_2$ , ils existent deux solutions qui sont :

1. La recherche d'autres méthodes de discrétisation telles que les erreurs de discrétisation ne soient pas considérables. Cette solution permet de régler le problème de discrétisation. Cependant, le modèle à temps discret qui sera calculé devient plus complexe pour l'analyse en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles.
2. L'adaptation du temps de discrétisation, afin d'assurer que les erreurs de discrétisation ne soient pas considérables dans tout l'ensemble  $\mathbf{X} = \mathbf{X}_1 + \mathbf{X}_2$ . L'avantage de la méthode de discrétisation d'Euler réside dans sa simplicité de formulation et sa capacité à fournir des systèmes à temps discret sans augmenter les non linéarités du système résultant.

Dans la suite, nous donnons une méthode pour l'adaptation du temps de discrétisation pour le système (8.6).

### 8.4.1 Adaptation du temps de discrétisation

D'après les simulations, nous avons remarqué que dans l'ensemble  $\mathbf{X}_1 + \mathbf{X}_2$  les erreurs de discrétisation dépendent de  $x_3$  et ne dépendent pas de  $x_1$ . Les erreurs de discrétisation deviennent de plus en plus faible quand  $x_3$  augmente. Ainsi, l'idée consiste à faire varier le temps de discrétisation  $T_s$  en fonction de  $x_3$ . Par conséquent, on pouvait considérer le temps

de discrétisation suivant :

$$T_s = T_s^{min} + \frac{T_s^{max} - T_s^{min}}{x_{3max} - x_{3min}}(x_3 - x_{3min}),$$

avec  $x_{3min}$ ,  $x_{3max}$  les valeurs limites de  $x_3$  dans l'ensemble  $\mathbf{X}_1 + \mathbf{X}_2$ ,  $T_s^{min}$  et  $T_s^{max}$  les valeurs limites du temps de discrétisation, que nous pouvons choisir en inspectant les dynamiques du système discret.

Cette dernière expression peut être réécrite comme suit :

$$T_s = \tau_1 + \tau_2 x_3.$$

Maintenant, en remplaçant  $T_s$  dans le système à temps discret (8.6) par l'expression donnée ci-dessus, ce dernier système devient

$$\begin{aligned} x(k+1) &= x(k) + \left(\tau_1 + \tau_2 x_3(k)\right) \left(A_c x(k) + B_c u(k) + G_c g(x)\right), \\ &= A_d x(k) + B_d u(k) + \frac{1}{\tau_1} B_d u(k) (0 \ \tau_2) x(k) + G_d \begin{pmatrix} h_1(x(k)) \\ h_2(x(k)) \end{pmatrix}, \end{aligned} \quad (8.13)$$

avec  $A_d = \begin{pmatrix} 0 & 1 - \tau_1 \alpha - \tau_2 \alpha \mu & 0 & 0 \\ 1 & \tau_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$ ,  $B_d = \begin{pmatrix} 0 & -\tau_1 \beta & \\ -\tau_1 \alpha \gamma & \tau_1 \alpha \beta \tau_1 & 0 \\ 0 & \tau_1 & \end{pmatrix}$ ,  $G_d = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$  et les

termes non linéaires

- $h_1(x) = g_4(x)$ ,
- $h_2 = g_1(x) - g_2(x) - g_3(x)$ ,

où

- $g_1(x) = \alpha b e^{\frac{-1}{\alpha} x_3} (\tau_1 + \tau_2 x_3)$ ,
- $g_2(x) = \alpha d e^{\frac{2}{3} x_1} (\tau_1 + \tau_2 x_3)$ ,
- $g_3(x) = \tau_1 \alpha \mu + \tau_2 \alpha x_3^2$ ,
- $g_4(x) = \tau_2 x_3^2$ .

Afin de développer un autre outil numérique pour la caractérisation du domaine d'attraction pour le modèle (8.2) dans l'ensemble des contraintes  $\mathbf{Y} = \mathbf{Y}_1 + \mathbf{Y}_2$ , nous devons tout d'abord déterminer le système extension CDI du système à temps discret (8.13) dans l'espace  $x_1, x_3, y, z$ . Ensuite, nous devons appliquer l'Algorithme 2 afin de générer une séquence d'ensembles convexes qui converge vers un ensemble dont la projection sur l'espace  $x_1, x_3$  donne un ensemble invariant contrôlable maximal pour les dynamiques  $x_1$  et  $x_3$ . Une fois l'ensemble invariant contrôlable maximal est calculé, le domaine d'attraction pour le système (8.2) dans l'espace  $p, q$  peut être calculé en utilisant le changement de variables. Nous avons inscrit ce travail dans les perspectives de cette thèse.

Une autre manière pour améliorer les résultats donnés dans ce chapitre est la considération que le modèle simulant la croissance tumorale est incertain avec différents types d'incertitudes comme nous l'avons fait dans le Chapitre 7. Nous notons qu'une fois l'outil numérique, pour déterminer les domaines d'attraction pour le modèle déterministe du cancer est développé, la prise en compte d'incertitudes est facilement faisable. Pour cela, les algorithmes développés dans le Chapitre 7 sont à implémenter.

## 8.5 Conclusion

Dans ce chapitre, la méthodologie que nous avons donnée dans le Chapitre 3, pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes non linéaires déterministes, a été appliquée afin de développer un outil numérique pour déterminer le domaine d'attraction pour le modèle de la croissance tumorale avec le traitement anti-angiogénique et la chimiothérapie.

Ce domaine d'attraction est l'ensemble de tous les patients (volume de la tumeur et volume de la capacité de charge de la vascularisation), pour lesquels le traitement agressif assure la contraction de la tumeur en respectant les contraintes posées sur la santé des patients.

L'objectif de la combinaison, c'est de pouvoir combiner deux actions, qui ont deux effets complètement différents sur la croissance de la tumeur, afin d'assurer la contraction de la tumeur à la fin du traitement. Le traitement anti-angiogénique a pour but d'inhiber la croissance tumorale alors que la chimiothérapie vise à éradiquer la tumeur. Par conséquent, en tenant en compte les obstacles que rencontrent chaque traitement seul, la combinaison de ces traitements assure la contraction avec moins d'obstacles.

Dans les travaux de cette thèse, l'objectif des traitements est d'assurer la contraction de la tumeur tout en respectant les contraintes sur les doses et quantités accumulées des médicaments pendant le traitement. Ces contraintes évitent l'intoxication des patients.

A partir de ce domaine d'attraction, les professionnels de la santé peuvent extraire, pour un patient donné, les informations suivantes :

- L'efficacité du traitement agressif;
- Les quantités de médicaments nécessaires pour le traitement;
- Le temps de traitement.

Les méthodologies développées dans les travaux de cette thèse peuvent être généralisées pour d'autres modèles de la littérature, car en général, les modèles du cancer ont des dynamiques qui sont similaires. L'application de ces méthodes dans cette thèse à deux modèles différents dans les Chapitre 7 et 8 en est la preuve.

# Conclusions et perspectives

Les conclusions sur les contributions théoriques et pratiques de ces travaux de thèse, suivies par des directions de recherche envisageables à l'issue de cette thèse, sont données dans ce chapitre.

## Sommaire

<b>9.1</b>	<b>Conclusions</b> . . . . .	<b>197</b>
<b>9.2</b>	<b>Perspectives</b> . . . . .	<b>201</b>

## 9.1 Conclusions

Les travaux de cette thèse s'inscrivaient dans le cadre de la continuité des travaux déjà menés au GIPSA-Lab sur le contrôle de la croissance tumorale et qui ont pour objectif l'utilisation de la modélisation mathématique avec les outils du contrôle avancé afin de guider les thérapies pour une contraction maximale de la tumeur.

Les objectifs de cette thèse consistaient à contribuer au développement des méthodes de la théorie des ensembles ainsi qu'au développement d'outils numériques pour l'analyse et le contrôle de la croissance tumorale en présence de différents traitements. Les méthodes de la théorie des ensembles sont toutes les méthodes qui conduisent au calcul des sous-ensembles dans l'espace d'état du système tel que les éléments de chaque sous-ensemble partagent certaines propriétés. Les deux propriétés principales dans cette thèse sont l'invariance et la contraction. L'efficacité de ces méthodes dépend de la nature du modèle mathématique. En l'occurrence, l'application de ces méthodes aux modèles linéaires est plus facile que leur application aux modèles non linéaires. L'application de ces méthodes pour les modèles du cancer est une tâche difficile vu le caractère non linéaire et complexe de ces modèles. De plus, les paramètres inconnus et leurs valeurs variant d'une personne à une autre accentuent les difficultés.

Les méthodes de la théorie des ensembles ont l'avantage d'être efficaces pour répondre aux problématiques du contrôle des systèmes dynamiques, avec des contraintes dures, et également en présence d'incertitudes qui peuvent être à la fois paramétriques et additives. Ainsi, le problème de la stabilisation d'un système dynamique peut être résolu en déterminant son domaine d'attraction. Ce domaine est l'ensemble de toutes les conditions initiales représentant les états du système dynamique, tel que pour chaque condition il existe un contrôle admissible qui permet de maintenir la trajectoire du système dans le domaine malgré les incertitudes

qu'affectent le système. Dans cette thèse, les problèmes de contrôle ont été posés en termes de calcul de domaines d'attraction pour les systèmes étudiés.

**Dans le premier objectif**, nous avons passé en revue les différentes méthodes de la théorie des ensembles pour les systèmes linéaires et non linéaires ainsi que les outils de l'optimisation convexe avec les algorithmes existants qui peuvent être utilisés afin de calculer des sous-ensembles dans l'espace d'état. Ces sous-ensembles sont des ensembles convexes. Il a été montré qu'un ensemble est invariant contrôlable robuste si et seulement s'il est contenu dans l'ensemble contrôlable robuste en un pas. Cette condition forme la base pour tester l'invariance contrôlable robuste d'un ensemble et elle est souvent utilisée pour dériver des résultats liés à l'invariance. L'ensemble contrôlable robuste en un pas avec l'ensemble contrôlable robuste maximal sont des ensembles spéciaux tels que tous les éléments de chaque ensemble partagent des propriétés bien définies. L'ensemble invariant contrôlable robuste maximal peut être calculé en utilisant la procédure itérative de l'Algorithme 1. Il a été montré que l'ensemble invariant minimal pour les systèmes linéaires avec incertitudes additives est l'ensemble invariant contenu dans tous les autres ensembles invariants.

Il est important de noter qu'il a été constaté que la stabilité d'un système incertain peut être assurée par l'existence des sous-ensembles invariants robustes dans la région de l'espace d'état. Il a également été montré que la convergence vers un point d'équilibre ou vers un ensemble peut être reliée à la région de l'espace d'état où la propriété de contraction est garantie.

Pour les systèmes linéaires, deux méthodes pour la caractérisation du domaine d'attraction ont été rappelées, celle proposée dans (BLANCHINI, 1999) et l'autre dans (KOLMANOVSKY et GILBERT, 1998). Il a été remarqué que les deux méthodes sont des méthodes itératives et équivalentes. La problématique de la stabilité asymptotique des systèmes saturés a été introduite, avec quelques références dans la littérature qui proposent des solutions pour déterminer le domaine d'attraction de tels systèmes.

Pour les systèmes non linéaires déterministes, deux approches ont été données pour la caractérisation de leurs domaines d'attraction. La deuxième est basée sur la représentation du système non linéaire par un système extension CDI puis sur l'application des méthodes classiques de la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes linéaires. Cette méthodologie est la suivante :

1. La représentation du système non linéaire (3.23) par un système extension CDI (3.24) ;
2. Le calcul de l'opérateur contrôlable en un pas pour le système extension CDI (3.24) ;
3. L'implémentation de l'Algorithme 2.

Les domaines d'attraction résultant de cette dernière approche sont des polyèdres. Il a été montré que cette approche est efficace même en présence de contraintes dures.

**Dans le deuxième objectif**, nous avons passé en revue les mécanismes de développement d'une tumeur, les thérapies existantes pour l'éradication de la tumeur, en particulier la chimiothérapie. Ensuite, nous avons donné un aperçu de la problématique de la modélisation mathématique de la croissance tumorale en présence des médicaments anticancéreux. Il a été montré que ces dernières années plusieurs types de modèles ont été développés. Plusieurs indices de la toxicité des médicaments ont été considérés dans la littérature, comme le nombre

des cellules normales, la valeur maximale des doses des médicaments et la quantité des médicaments accumulée à la fin du traitement. Nous avons formulé deux problèmes d'optimisation que nous avons nommés les problèmes d'optimisation de référence, puisque un grand nombre d'autres problèmes posés ces dernières années en sont dérivés. Il a été montré que les objectifs des travaux de cette thèse sont la caractérisation des domaines d'attraction pour les modèles de la croissance tumorale en présence de différents traitements.

Dans cette thèse, nous avons étendu les méthodes de la théorie des ensembles trouvées dans la littérature pour les systèmes non linéaires afin de proposer des méthodes pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes non linéaires incertains. Nous avons, ensuite, appliqué certaines de ces méthodes pour les modèles du cancer afin de développer des outils numériques pour l'analyse et la synthèse des lois de commande efficaces. Le but est d'utiliser les conditions d'invariance contrôlable robuste des ensembles pour dériver des résultats basés sur la propriété d'invariance afin de :

- Estimer le domaine d'attraction d'un système saturé ;
- Caractériser les domaines d'attraction pour les systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques ;
- Caractériser les domaines d'attraction pour les systèmes non linéaires avec incertitudes additives.

Les méthodes de la théorie des ensembles développées pour les cas des systèmes non linéaires sont appliquées pour les modèles du cancer afin de :

1. Développer des outils numériques pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les modèles du cancer incertains avec la chimiothérapie ;
2. Développer un outil numérique pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les modèles du cancer avec le traitement anti-angiogénique en combinaison avec la chimiothérapie.

En divisant les contributions faites dans cette thèse en contributions théoriques et pratiques, nous les résumons dans l'ordre comme suit :

Dans le **cinquième chapitre**, le problème de stabilité et de convergence des systèmes à temps discret, qui sont contraints à des saturations sur les entrées de contrôle, a été examiné. Il a été montré que ce problème est équivalent à la recherche d'ensembles ellipsoïdaux invariants et contractifs de tels systèmes. Des conditions suffisantes pour l'invariance et la contraction d'un ellipsoïde pour des systèmes saturés ont été développées. Ces conditions permettent de déterminer implicitement une fonction de Lyapunov quadratique locale, qui peut être induite à partir d'ensembles contractifs. Il a également été démontré que l'approche proposée est moins conservatrice que celles trouvées dans la littérature. Quelques considérations de calcul ont été fournies. Un algorithme pour la caractérisation d'ellipsoïdes invariants et contractifs a été donné. Afin d'élucider la contribution principale de ce chapitre, un exemple illustratif a été présenté.

Dans le **sixième chapitre**, le problème de la stabilisation des systèmes non linéaires en utilisant les méthodes de la théorie des ensembles qui peut être résolu en caractérisant leurs domaines d'attraction a été étendu pour le cas des systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques ou additives. Une condition suffisante a été dérivée pour l'invariance contrôlable

robuste pour les systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques. Une méthode basée sur cette condition a été développée pour la caractérisation des domaines d'attraction pour des systèmes non linéaires avec incertitudes paramétriques. La deuxième partie a été consacrée à l'étude des systèmes non linéaires avec incertitudes additives, où une méthode pour la caractérisation de leurs domaines d'attraction a été donnée.

Les méthodes de caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires avec incertitudes, qui ont été développées dans ce chapitre, sont des méthodes traitables numériquement. Une application possible pour ces méthodes est la caractérisation des domaines d'attraction des modèles du cancer. A partir de ces domaines, plusieurs informations importantes pour une thérapie efficace peuvent être extraites. La troisième partie de cette thèse a été dédiée à cette problématique.

Dans le **septième chapitre**, les méthodologies que nous avons rappelées et développées dans les Chapitres 3 et 6, pour la caractérisation des domaines d'attraction des systèmes non linéaires déterministes et incertains, ont été utilisées afin de développer des outils numériques pour déterminer les domaines d'attraction des systèmes de chimiothérapie du cancer. Ces domaines d'attraction sont les ensembles de tous les patients (populations des cellules normales et cancéreuses), pour lesquels des protocoles d'administration de médicaments cytotoxiques efficaces existent. Dans les travaux de cette thèse, l'objectif de la chimiothérapie est l'éradication des cellules cancéreuses tout en maintenant la population des cellules normales supérieures à un seuil prescrit.

Plusieurs contraintes ont été prises dans ce chapitre :

- Des incertitudes paramétriques qui affectent la dynamique du modèle du cancer ont été considérées ;
- Des incertitudes proportionnelles aux populations des cellules cancéreuses et normales ont été prises en compte ;
- La quantité de médicaments admissible a été considérée pour éviter l'intoxication des patients.

Ces trois dernières contraintes ont été considérées séparément dans ce chapitre, afin de bien monter leurs effets sur les domaines d'attraction et mieux comprendre les informations que nous pouvons en tirer de chaque cas.

A partir de ces domaines d'attraction, les professionnels de la santé peuvent extraire, pour un patient donnée, les informations suivantes :

- L'efficacité de la chimiothérapie agressive ;
- L'existence d'un profil d'administration thérapeutique efficace ;
- Le profil d'administration thérapeutique efficace entre plusieurs profils ;
- La quantité de médicament nécessaire pour le traitement ;
- Le temps de traitement.

Dans la suite, des outils numériques pour calculer le domaine d'attraction d'autres modèles du cancer plus complexes avec plusieurs traitements sont développés. L'objectif est de montrer que les contributions des travaux de cette thèse peuvent être appliquées à plusieurs modèles du cancer.

Dans le **huitième chapitre**, la méthodologie que nous avons proposée dans le Chapitre

3, pour la caractérisation des domaines d'attraction pour les systèmes non linéaires déterministes, a été appliquée afin de développer un outil numérique pour déterminer le domaine d'attraction pour le modèle de la croissance tumorale avec le traitement anti-angiogénique et la chimiothérapie.

Ce domaine d'attraction est l'ensemble de tous les états des patients (volume de la tumeur et volume de la capacité de charge de la vascularisation), pour lesquels le traitement agressif assure la contraction de la tumeur tout en respectant les contraintes posées sur la santé des patients.

L'objectif de la combinaison est de pouvoir combiner deux actions, qui ont deux effets complètement différents sur la croissance de la tumeur, afin d'assurer la contraction de la tumeur à la fin du traitement. Le traitement anti-angiogénique a pour but d'inhiber la croissance tumorale alors que la chimiothérapie vise à éradiquer la tumeur. En conséquence, en tenant en compte les obstacles que rencontrent chaque traitement seul, la combinaison de ces traitements assure la contraction avec moins d'obstacles.

Dans les travaux de ce chapitre, l'objectif des traitements est d'assurer la contraction de la tumeur tout en respectant les contraintes sur les débits d'injection de médicaments et les quantités de médicaments accumulées pendant le traitement. Ces contraintes permettent d'éviter l'intoxication des patients.

A partir de ce domaine d'attraction, les professionnels de la santé peuvent extraire, pour un patient donné, les informations suivantes :

- L'efficacité du traitement agressif ;
- La quantité du médicament nécessaire pour le traitement ;
- Le temps de traitement.

Les méthodologies développées dans les travaux de cette thèse peuvent être généralisées pour d'autres modèles de la littérature, car en général, les modèles du cancer ont des dynamiques qui sont similaires. L'application de ces méthodes dans cette thèse à deux modèles différents dans les Chapitre 7 et 8 en est la preuve.

## 9.2 Perspectives

Plusieurs directions futures des travaux réalisés pendant ces trois années de thèse ont été dégagées :

1. L'application des conditions d'invariance pour développer une méthode de caractérisation des domaines d'attraction pour les modèles du cancer sous forme ellipsoïdale ;
2. L'application de la technique proposée dans le Chapitre 8 pour déterminer le domaine d'attraction dans tout l'espace d'état du modèle du cancer en présence du traitement anti-angiogénique en combinaison avec la chimiothérapie ;
3. L'application de la méthodologie donnée dans cette thèse pour l'estimation du domaine d'attraction pour le modèle du cancer développé au GIPSA-Lab (ALAMIR, FIACCHINI et STÉPHANOÛ, 2015) ;

4. La validation de cette méthodologie avec le simulateur numérique de la croissance tumorale développé au laboratoire TIMC-IMAG, Université de Grenoble. Ce simulateur a été validé par comparaison avec des données expérimentales.

# Bibliographie

- [AB98] E. K. AFENYA et D. E. BENTIL, “Some perspectives on modeling leukemia”. Dans : *Mathematical biosciences* 150.2 (1998), p. 113–130.
- [AC07] M. ALAMIR et S. CHAREYRON, “State-constrained optimal control applied to cell-cycle-specific cancer chemotherapy”. Dans : *Optimal Control Applications and Methods* 28.3 (2007), p. 175–190.
- [AC98] A. R. A. ANDERSON et M. A. J. CHAPLAIN, “Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis”. Dans : *Bulletin of mathematical biology* 60.5 (1998), p. 857–899.
- [ACL05] T. ALAMO, A. CEPEDA et D. LIMON, “Improved computation of ellipsoidal invariant sets for saturated control systems”. Dans : *Proceedings of the 44th IEEE Conference on Decision and Control, and European Control Conference 2005, CDC-ECC’05*. Seville, Spain, 2005, p. 6216–6221.
- [Afe96] E. AFENYA, “Acute leukemia and chemotherapy : a modeling viewpoint”. Dans : *Mathematical biosciences* 138.2 (1996), p. 79–100.
- [AFS15] M. ALAMIR, M. FIACCHINI et A. STÉPHANOU, “Reduced model for 2D tumor growth and tumor induced angiogenesis”. Dans : *2015 European Control Conference (ECC)*. IEEE. 2015, p. 2712–2717.
- [Ala+06a] T. ALAMO et al. “A new concept of invariance for saturated systems”. Dans : *Automatica* 42 (2006), p. 1515–1521.
- [Ala+06b] T. ALAMO et al. “Estimation of the domain of attraction for saturated discrete-time systems”. Dans : *International journal of systems science* 37.8 (2006), p. 575–583.
- [Ala+06c] T. ALAMO et al. “Introducing linear matrix inequalities in a control course”. Dans : *IFAC* (2006.).
- [Ala+09] T. ALAMO et al. “Convex invariant sets for discrete-time Lur’e systems”. Dans : *Automatica* 45 (2009), p. 1066–1071.
- [Ala14] M. ALAMIR, “Robust feedback design for combined therapy of cancer”. Dans : *Optimal Control Applications and Methods* 35.1 (2014), p. 77–88.
- [Ala15] M. ALAMIR, “On probabilistic certification of combined cancer therapies using strongly uncertain models”. Dans : *Journal of theoretical biology* 384 (2015), p. 59–69.
- [And+04] T. ANDRÉ et al. “Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer”. Dans : *New England Journal of Medicine* 350.23 (2004), p. 2343–2351.
- [Aub91] J. P. AUBIN, “Viability theory. Systems & control : Foundations & applications”. Dans : *Birkhäuser, Boston*. doi 10.1007 (1991), p. 978–0.
- [Bar85] B. R. BARMISH, “Necessary and sufficient conditions for quadratic stabilizability of an uncertain system”. Dans : *Journal of Optimization theory and applications* 46.4 (1985), p. 399–408.

- [BC15] S. BEN CHABANE, “Techniques de detection de défauts à base d’estimation d’état ensembliste pour systèmes incertains”. Thèse de doct. Paris Saclay, 2015.
- [BC98] M. L. BROCKMAN et M. CORLESS, “Quadratic boundedness of nominally linear systems”. Dans : *International Journal of Control* 71.6 (1998), p. 1105–1117.
- [BCF13] F. BILLY, J. CLAIRAMBAULT et O. FERCOQ, “Optimisation of cancer drug treatments using cell population dynamics”. Dans : *Mathematical Methods and Models in Biomedicine*. Springer, 2013, p. 265–309.
- [BD94] A. BHAYA et C. DAS F. and Mota, “Equivalence of stability concepts for discrete time-varying systems”. Dans : *International Journal of Robust and Nonlinear Control* 4.6 (1994), p. 725–740.
- [Ber09] D. P. BERTSEKAS, *Convex Optimization Theory*. Athena Scientific, 2009.
- [Ber72] D. P. BERTSEKAS, “Infinite-time reachability of state-space regions by using feedback control”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 17 (1972), p. 604–613.
- [BL10] J. M. BORWEIN et A. S. LEWIS, *Convex analysis and nonlinear optimization : theory and examples*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [Bla91] F. BLANCHINI, “Ultimate boundedness control for uncertain discrete-time systems via set-induced Lyapunov functions”. Dans : *Proceedings of the 30th IEEE Conference on Decision and Control*. IEEE. 1991, p. 1755–1760.
- [Bla94] F. BLANCHINI, “Ultimate boundedness control for discrete-time uncertain systems via set-induced Lyapunov functions”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 39 (1994), p. 428–433.
- [Bla95] F. BLANCHINI, “Nonquadratic Lyapunov functions for robust control”. Dans : *Automatica* 31.3 (1995), p. 451–461.
- [Bla99] F. BLANCHINI, “Survey paper : Set invariance in control”. Dans : *Automatica (Journal of IFAC)* 35.11 (1999), p. 1747–1767.
- [BM08] F. BLANCHINI et S. MIANI, *Set-theoretic methods in control*. Springer, 2008.
- [BM95] D. S. BERNSTEIN et A. N. MICHEL, “A chronological bibliography on saturating actuators”. Dans : *International Journal of robust and nonlinear control* 5.5 (1995), p. 375–380.
- [BM96a] F. BLANCHINI et S. MIANI, “Constrained stabilization of continuous-time linear systems”. Dans : *Systems & control letters* 28.2 (1996), p. 95–102.
- [BM96b] F. BLANCHINI et S. MIANI, “On the transient estimate for linear systems with time-varying uncertain parameters”. Dans : *IEEE Transactions on Circuits and Systems I : Fundamental Theory and Applications* 43.7 (1996), p. 592–596.
- [Boe+97] T. BOEHM et al. “Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance”. Dans : *Nature* 390.6658 (1997), p. 404–407.
- [Boy+94] S. BOYD et al. *Linear Matrix Inequalities in system and control theory*. SIAM, 1994.
- [BR71a] D. P. BERTSEKAS et I. B. RHODES, “On the minimax reachability of target sets and target tubes”. Dans : *Automatica* 7.2 (1971), p. 233–247.

- [BR71b] D. P. BERTSEKAS et I. B. RHODES, “Recursive state estimation for a set-membership description of uncertainty”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 16.2 (1971), p. 117–128.
- [BTM00] A. BEMPORAD, F. D. TORRISI et M. MORARI, “Optimization-based verification and stability characterization of piecewise affine and hybrid systems”. Dans : *Hybrid Systems : Computation and Control*. Springer, 2000, p. 45–58.
- [BTN01] A. BEN TAL et A. NEMIROVSKI, *Lectures on modern convex optimization : analysis, algorithms, and engineering applications*. T. 2. Siam, 2001.
- [Buy+03] M. BUYSE et al. “Semimonthly Versus Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin Administered for 24 or 36 Weeks as Adjuvant Therapy in Stage II and III Colon Cancer : Results of a Randomized Trial”. Dans : American Society for Clinical Oncology. 2003.
- [BV04] S. BOYD et L. VANDENBERGHE, *Convex optimization*. Cambridge university press, 2004.
- [CA09] S. CHAREYRON et M. ALAMIR, “Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors : Feedback design and model updating schemes”. Dans : *Journal of theoretical biology* 258.3 (2009), p. 444–454.
- [CH91] E. B. CASTELAN et J. C. HENNET, “On invariant polyhedra of continuous-time linear systems”. Dans : *Proceedings of the 30th IEEE Conference on Decision and Control*. IEEE. 1991, p. 1736–1741.
- [Cha+13] B. CHAUVET et al. “Livre blanc de la radiothérapie en France 2013. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer”. Dans : *Cancer Radiotherapy* 17.Suppl 1 (2013), S2–S72.
- [Che+05] G. CHESI et al. “LMI-based computation of optimal quadratic Lyapunov functions for odd polynomial systems”. Dans : *International Journal of Robust and Nonlinear Control* 15.1 (2005), p. 35–49.
- [Che05] G. CHESI, “Domain of attraction : estimates for non-polynomial systems via LMIs”. Dans : *Proceedings of 16th IFAC World Congress, Prague, Czech Republic*. 2005.
- [Che09] G. CHESI, “Estimating the domain of attraction for non-polynomial systems via LMI optimizations”. Dans : *Automatica* 45.6 (2009), p. 1536–1541.
- [Che11] G. CHESI, *Domain of attraction : analysis and control via SOS programming*. T. 415. Springer Science & Business Media, 2011.
- [Cla90] F. H. CLARKE, *Optimization and nonsmooth analysis*. T. 5. Siam, 1990.
- [CPP15] V. CUSIMANO, P. PALUMBO et F. PAPA, “Closed-loop control of tumor growth by means of anti-angiogenic administration”. Dans : *2015 54th IEEE Conference on Decision and Control (CDC)*. IEEE. 2015, p. 7789–7794.
- [Dav71] E. M. DAVISON E. J. and Kurak, “A computational method for determining quadratic Lyapunov functions for non-linear systems”. Dans : *Automatica* 7.5 (1971), p. 627–636.
- [DC69] E. J. DAVISON et K. C. COWAN, “A computational method for determining the stability region of a second-order non-linear autonomous system”. Dans : *International Journal of Control* 9.3 (1969), p. 349–357.

- [dG04] A. D'ONOFRIO et A. GANDOLFI, "Tumour eradication by antiangiogenic therapy : analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al.(1999)". Dans : *Mathematical biosciences* 191.2 (2004), p. 159–184.
- [dG06] A. D'ONOFRIO et A. GANDOLFI, "The response to antiangiogenic anticancer drugs that inhibit endothelial cell proliferation". Dans : *Applied mathematics and computation* 181.2 (2006), p. 1155–1162.
- [dG09] A. D'ONOFRIO et A. GANDOLFI, "A family of models of angiogenesis and anti-angiogenesis anti-cancer therapy". Dans : *Mathematical Medicine and Biology* 26.1 (2009), p. 63–95.
- [dG10] A. D'ONOFRIO et A. GANDOLFI, "Chemotherapy of vascularised tumours : role of vessel density and the effect of vascular pruning". Dans : *Journal of theoretical biology* 264.2 (2010), p. 253–265.
- [DH96] E. T. C. DÓREA et J. C. HENNET, "On (A, B)-invariance of polyhedral domains for discrete-time systems". Dans : *Proceedings of the 35th IEEE Conference on Decision and Control*. T. 4. IEEE. 1996, p. 4319–4324.
- [DH99] C. E. T. DÓREA et J. C. HENNET, "(A, B)-invariant polyhedral sets of linear discrete-time systems". Dans : *Journal of optimization theory and applications* 103.3 (1999), p. 521–542.
- [dMS09] U. D'ONOFRIO A.and Ledzewicz, H. MAURER et H. SCHÄTTLER, "On optimal delivery of combination therapy for tumors". Dans : *Mathematical biosciences* 222.1 (2009), p. 13–26.
- [dR01] L. G. DE PILLIS et A. RADUNSKAYA, "A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy : an optimal control approach". Dans : *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 3.2 (2001), p. 79–100.
- [DT01] J. M. G. DA SILVA JR. et S. TARBOURIECH, "Local stabilization of discrete-time linear systems with saturating controls : An LMI-Based approach". Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 46.1 (2001).
- [DT05] J. M. G. DA SILVA JR. et S. TARBOURIECH, "Antiwindup design with guaranteed regions of stability : An LMI-Based approach". Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 50.1 (2005).
- [DT99a] J. M. G. DA SILVA JR. et S. TARBOURIECH, "Polyhedral regions of local stability for linear discrete-time systems with saturating controls". Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 44.11 (1999), p. 2081–2085.
- [DT99b] J. M. G. DA SILVA JR. et S. TARBOURIECH, "Polyhedral Regions of Local Stability for Linear Discrete-Time Systems with Saturating Controls". Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 44 (1999), p. 2081–2085.
- [DT99c] J. M. G. DA SILVA JR. et S. TARBOURIECH, "Stability regions for linear systems with saturating controls". Dans : *European Control Conference (ECC), 1999*. IEEE. 1999, p. 2859–2864.
- [ECW03] A. ERGUN, K. CAMPHAUSEN et L. M. WEIN, "Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitors". Dans : *Bulletin of mathematical biology* 65.3 (2003), p. 407–424.

- [FAC10] M. FIACCHINI, T. ALAMO et E. F. CAMACHO, “On the computation of convex robust control invariant sets for nonlinear systems”. Dans : *Automatica* 46.8 (2010), p. 1334–1338.
- [FAC12] M. FIACCHINI, T. ALAMO et E. F. CAMACHO, “Invariant sets computation for convex difference inclusions systems”. Dans : *Systems & Control Letters* 61.8 (2012), p. 819–826.
- [FCZ66] J. FOLKMAN, P. COLE et S. ZIMMERMAN, “Tumor behavior in isolated perfused organs : in vitro growth and metastases of biopsy material in rabbit thyroid and canine intestinal segment.” Dans : *Annals of surgery* 164.3 (1966), p. 491.
- [Fia10] M. FIACCHINI, “Convex difference inclusions for systems analysis and design”. Thèse de doct. Universidad de Sevilla, Spain, 2010.
- [Fol+71] J. FOLKMAN et al. “Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis”. Dans : *The Journal of experimental medicine* 133.2 (1971), p. 275–288.
- [Fol72] J. FOLKMAN, “Anti-angiogenesis : new concept for therapy of solid tumors.” Dans : *Annals of surgery* 175.3 (1972), p. 409.
- [FTP11a] M. FIACCHINI, S. TARBOURIECH et C. PRIEUR, “Invariance of symmetric convex sets for discrete-time saturated systems”. Dans : *Proceedings of the 50th IEEE Conference on Decision and Control, and the European Control Conference (IEEE CDC-ECC 2011)*. 2011, nc.
- [FTP11b] M. FIACCHINI, S. TARBOURIECH et C. PRIEUR, “Polytopic control invariant sets for differential inclusion systems : a viability theory approach”. Dans : *2011 American Control Conference-ACC 2011*. 2011, 8p.
- [FTP13] M. FIACCHINI, S. TARBOURIECH et C. PRIEUR, “Necessary and sufficient conditions for invariance and convex sets for discrete-time saturated systems”. Dans : *Proceedings of the 52th IEEE Conference on Decision and Control (CDC), 2013*. Florence, Italy, 2013, p. 3788–3793.
- [Gay91] J. E. GAYEK, “A survey of techniques for approximating reachable and controllable sets”. Dans : *Proceedings of the 30th IEEE Conference on Decision and Control*. IEEE. 1991, p. 1724–1729.
- [GC86] P. GUTMAN et M. CWIKEL, “Admissible sets and feedback control for discrete-time linear dynamical systems with bounded control and states”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* AC-31.4 (1986), p. 373–376.
- [GC87] P. GUTMAN et M. CWIKEL, “An algorithm to find maximal state constraint sets for discrete-time linear dynamical systems with bounded controls and states”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* AC-32.3 (1987), p. 251–254.
- [GH10] S. GUÉRIN et C. HILL, “L’épidémiologie des cancers en France en 2010 : comparaison avec les États-Unis”. Dans : *Bulletin du cancer* 97.1 (2010), p. 47–54.
- [GPB91] J. C. GEROMEL, P. L. D. PERES et J. BERNUSSOU, “On a convex parameter space method for linear control design of uncertain systems”. Dans : *SIAM Journal on Control and Optimization* 29.2 (1991), p. 381–402.
- [GS71] J. D. GLOVER et F. C. SCHWEPPE, “Control of linear dynamic systems with set constrained disturbances”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 16.5 (1971), p. 411–423.

- [GS93] P. GRITZMANN et B. STURMFELS, “Minkowski addition of polytopes : computational complexity and applications to Gröbner bases”. Dans : *SIAM Journal on Discrete Mathematics* 6.2 (1993), p. 246–269.
- [GT91] E. G. GILBERT et K. TAN, “Linear systems with state and control constraints : The theory and application of maximal output admissible sets”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 36 (1991), p. 1008–1020.
- [GTV85] R. GENESIO, M. TARTAGLIA et A. VICINO, “On the estimation of asymptotic stability regions : State of the art and new proposals”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 30.8 (1985), p. 747–755.
- [Gu+91] K. GU et al. “Quadratic stabilizability of uncertain systems : a two level optimization setup”. Dans : *Automatica* 27.1 (1991), p. 161–165.
- [Gut79] S. GUTMAN, “Uncertain dynamical systems : A Lyapunov min-max approach”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 24.3 (1979), p. 437–443.
- [GV84] R. GENESIO et A. VICINO, “New techniques for constructing asymptotic stability regions for nonlinear systems”. Dans : *IEEE Transactions on Circuits and Systems* 31.6 (1984), p. 574–581.
- [Hah+99] P. HAHNFELDT et al. “Tumor development under angiogenic signaling a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy”. Dans : *Cancer research* 59.19 (1999), p. 4770–4775.
- [HB76] H. HORISBERGER et P. R. BELANGER, “Regulators for linear, time invariant plants with uncertain parameters”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 21.5 (1976), p. 705–708.
- [HC02] Z. HU T.and Lin et B. M. CHEN, “An analysis and design method for linear systems subject to actuator saturation and disturbance”. Dans : *Automatica* 38.2 (2002), p. 351–359.
- [Hil13] C. HILL, “Prévention et dépistage des cancers”. Dans : *Bulletin du cancer* 100.6 (2013), p. 547–554.
- [HL01] T. HU et Z. LIN, *Control systems with actuator saturation : analysis and design*. Springer Science & Business Media, 2001.
- [HL02] T. HU et Z. LIN, “Exact characterization of invariant ellipsoids for single input linear systems subject to actuator saturation”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 47.1 (2002), p. 164–169.
- [HL03] T. HU et Z. LIN, “Composite quadratic Lyapunov functions for constrained control systems”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 48.3 (2003), p. 440–452.
- [HLC02] T. HU, Z. LIN et B. M. CHEN, “Analysis and design for discrete-time linear systems subject to actuator saturation”. Dans : *Systems & Control Letters* 45.2 (2002), p. 97–112.
- [HP09] J. M. HARROLD et R. S. PARKER, “Clinically relevant cancer chemotherapy dose scheduling via mixed-integer optimization”. Dans : *Computers & Chemical Engineering* 33.12 (2009), p. 2042–2054.

- [HT10] T. HU T. and Thibodeau et A. R. TEEL, “A Unified Lyapunov Approach to Analysis of Oscillations and Stability for Systems With Piecewise Linear Elements”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 55.12 (2010), p. 2864–2869.
- [Jun97] J. R. JUNGCK, “Ten equations that changed biology : mathematics in problem-solving biology curricula”. Dans : *Bioscene* 23.1 (1997), p. 11–36.
- [KB94] J. H. KIM et Z. BIEN, “Robust stability of uncertain linear systems with saturating actuators”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 39.1 (1994), p. 202–207.
- [KG87] S. S. KEERTHI et E. G. GILBERT, “Computation of minimum-time feedback control laws for discrete-time systems with state-control constraints”. Dans : *Automatic Control, IEEE Transactions on* 32.5 (1987), p. 432–435.
- [KG96] H. K. KHALIL et J.W. GRIZZLE, *Nonlinear systems*. T. 3. Prentice hall New Jersey, 1996.
- [KG98] I. KOLMANOVSKY et E. G. GILBERT, “Theory and computation of disturbance invariant sets for discrete-time linear systems”. Dans : *Mathematical Problems in Engineering* 4 (1998), p. 317–367.
- [Kou+05] K. I. KOURAMAS et al. “On the minimal robust positively invariant set for linear difference inclusions”. Dans : *Proceedings of the 44th IEEE Conference on Decision and Control, and the European Control Conference 2005, CDC-ECC’05*. IEEE. 2005, p. 2296–2301.
- [KS93] M. KLAGSBRUN et S. SOKER, “VEGF/VPF : the angiogenesis factor found?” Dans : *Current Biology* 3.10 (1993), p. 699–702.
- [Lai64] A. K. LAIRD, “Dynamics of tumour growth”. Dans : *British journal of cancer* 18.3 (1964), p. 490.
- [Lai65] A. K. LAIRD, “Dynamics of tumour growth : comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell”. Dans : *British Journal of Cancer* 19.2 (1965), p. 278.
- [LB76] K. LOPARO et G. BLANKENSHIP, “Estimating the domain of attraction for nonlinear feedback systems”. Dans : *1976 IEEE Conference on Decision and Control including the 15th Symposium on Adaptive Processes*. 15. 1976, p. 1217–1222.
- [Les13] A. C. LESART, “Modélisation théorique du développement tumoral sous fenêtre dorsale : Vers un outil clinique d’individualisation et d’optimisation de la thérapie”. Thèse de doct. Grenoble, 2013.
- [LJL64] J. F. LEATHRUM, E. F. JOHNSON et L. LAPIDUS, “A new approach to the stability and control of nonlinear processes”. Dans : *AIChE Journal* 10.1 (1964), p. 16–25.
- [LP44] A. I. LUR’E et V. N. POSTNIKOV, “On the theory of stability of control systems”. Dans : *Applied mathematics and mechanics* 8.3 (1944), p. 246–248.
- [LR95] P. LANCASTER et L. RODMAN, *Algebraic riccati equations*. Clarendon press, 1995.
- [LSd08a] U. LEDZEWICZ, H. SCHÄTTLER et A. D’ONOFRIO, “Optimal control for combination therapy in cancer”. Dans : *CDC*. 2008, p. 1537–1542.
- [LSd08b] U. LEDZEWICZ, H. SCHÄTTLER et A. D’ONOFRIO, “Optimal control for combination therapy in cancer”. Dans : *CDC*. 2008, p. 1537–1542.

- [Lue97] D. G. LUENBERGER, *Optimization by vector space methods*. John Wiley & Sons, 1997.
- [Mar92] R. B. MARTIN, “Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy”. Dans : *Automatica* 28.6 (1992), p. 1113–1123.
- [MGW16] P. J. MEYER, A GIRARD et E. WITRANT, “Robust controlled invariance for monotone systems : application to ventilation regulation in buildings”. Dans : *Automatica* 70 (2016), p. 14–20.
- [Mil99] B. E. A. MILANI, “Contractive polyhedra for discrete-time linear systems with saturating controls”. Dans : *Proceedings of the 38th IEEE Conference on Decision and Control*. T. 2. IEEE. 1999, p. 2039–2044.
- [Mon+06] V. F. MONTAGNER et al. “Improved estimation of stability regions for uncertain linear systems with saturating actuators : an LMI-based approach”. Dans : *Proceedings of the 45th IEEE Conference on Decision and Control*. IEEE. 2006, p. 5429–5434.
- [Mon+07] V. F. MONTAGNER et al. “Gain-scheduled controllers for linear parameter-varying systems with saturating actuators : LMI-based design”. Dans : *2007 American Control Conference*. IEEE. 2007, p. 6067–6072.
- [MS02] A. S. MATVEEV et A. V. SAVKIN, “Application of optimal control theory to analysis of cancer chemotherapy regimens”. Dans : *Systems & control letters* 46.5 (2002), p. 311–321.
- [MS97] D. Q. MAYNE et W. R. SCHROEDER, “Robust time-optimal control of constrained linear systems”. Dans : *Automatica* 33.12 (1997), p. 2103–2118.
- [Mur02] J. D. MURRAY, *Mathematical biology I : an introduction, Vol. 17 of interdisciplinary applied mathematics*. 2002.
- [Mur90a] J. M. MURRAY, “Optimal control for a cancer chemotherapy problem with general growth and loss functions”. Dans : *Mathematical Biosciences* 98.2 (1990), p. 273–287.
- [Mur90b] J. M. MURRAY, “Some optimal control problems in cancer chemotherapy with a toxicity limit”. Dans : *Mathematical Biosciences* 100.1 (1990), p. 49–67.
- [Mur94] J. M. MURRAY, “Optimal drug regimens in cancer chemotherapy for single drugs that block progression through the cell cycle”. Dans : *Mathematical biosciences* 123.2 (1994), p. 183–213.
- [Mur97] J. M. MURRAY, “The optimal scheduling of two drugs with simple resistance for a problem in cancer chemotherapy”. Dans : *Mathematical Medicine and Biology* 14.4 (1997), p. 283–303.
- [OG06] C. J. ONG et E. G. GILBERT, “The minimal disturbance invariant set : Outer approximations via its partial sums”. Dans : *Automatica* 42.9 (2006), p. 1563–1568.
- [PGR06] L. G. de PILLIS, W. GU et A. E. RADUNSKAYA, “Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors : modeling, applications and biological interpretations”. Dans : *Journal of theoretical biology* 238.4 (2006), p. 841–862.

- [Pil+07] L. G. de PILLIS et al. “Chemotherapy for tumors : An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls”. Dans : *Mathematical Biosciences* 209.1 (2007), p. 292–315.
- [PP66] W. O. PARADIS et D. D. PERLMUTTER, “Tracking function approach to practical stability and ultimate boundedness”. Dans : *AIChE Journal* 12.1 (1966), p. 130–136.
- [PS+12] M. PONS-SALORT et al. “A computational framework to assess the efficacy of cytotoxic molecules and vascular disrupting agents against solid tumours”. Dans : *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* 7.1 (2012), p. 49–77.
- [PV02] S. PRAKASH et T. VANUALAILAI J.and Soma, “Obtaining approximate region of asymptotic stability by computer algebra : A case study”. Dans : *The South Pacific Journal of Natural and Applied Sciences* 20.1 (2002), p. 56–61.
- [Ret+97] M. W. RETSKY et al. “Computer simulation of a breast cancer metastasis model”. Dans : *Breast cancer research and treatment* 45.2 (1997), p. 193–202.
- [RF15] R. RIAH et M. FIACCHINI, “New condition for invariance of ellipsoidal sets for discrete-time saturated systems”. Dans : *2015 IEEE Conference on Control Applications (CCA)*. IEEE. 2015, p. 1856–1861.
- [RFA15] R. RIAH, M. FIACCHINI et M. ALAMIR, “Invariance-based analysis of cancer chemotherapy”. Dans : *2015 IEEE Conference on Control Applications (CCA)*. IEEE. 2015, p. 1111–1116.
- [RFA16] R. RIAH, M. FIACCHINI et M. ALAMIR, “Domain of attraction estimation of cancer chemotherapy model affected by state proportional uncertainty”. Dans : *15th European Control Conference*. IEEE. 2016.
- [RK06] S. V. RAKOVIĆ et K. I. KOURAMAS, “The minimal robust positively invariant set for linear discrete time systems : approximation methods and control applications”. Dans : *Proceedings of the 45th IEEE Conference on Decision and Control*. IEEE. 2006, p. 4562–4567.
- [RM05] S. V. RAKOVIĆ et D. Q. MAYNE, “Set robust control invariance for linear discrete time systems”. Dans : *Proceedings of the 44th IEEE Conference on Decision and Control, and the European Control Conference 2005, CDC-ECC’05*. IEEE. 2005, p. 975–980.
- [Roc70] R. T. ROCKAFELLAR, *Convex Analysis*. Princeton University Press, USA, 1970.
- [Sal+11] S. SALEME et al. “Estimation of the domain of attraction for non-polynomial systems : A novel method”. Dans : *Proceedings of the 18th IFAC World Congress, Milano, Italy*. T. 18. 2011, p. 10976–10981.
- [Sch13] R. SCHNEIDER, *Convex bodies : the Brunn Minkowski theory*. 151. Cambridge University Press, 2013.
- [Sch73] F. C. SCHWEPPE. *Uncertain dynamic systems*. Prentice Hall, 1973.
- [Sd06] A. SWIERNIAK et A. D’ONOFRIO, “Control problems related to tumor angiogenesis”. Dans : *IECON 2006-32nd Annual Conference on IEEE Industrial Electronics*. 2006.

- [SG12] M. A. B. SASSI et A. GIRARD, “Computation of polytopic invariants for polynomial dynamical systems using linear programming”. Dans : *Automatica* 48.12 (2012), p. 3114–3121.
- [Shi+14] J. SHI et al. “A survey of optimization models on cancer chemotherapy treatment planning”. Dans : *Annals of Operations Research* 221.1 (2014), p. 331–356.
- [ST12] A. SALEME et B. TIBKEN, “A new method to estimate a guaranteed subset of the domain of attraction for non-polynomial systems”. Dans : *American Control Conference (ACC), 2012*. IEEE. 2012, p. 2577–2582.
- [Sté+06] A. STÉPHANOU et al. “Mathematical modelling of the influence of blood rheological properties upon adaptative tumour-induced angiogenesis”. Dans : *Mathematical and Computer Modelling* 44.1 (2006), p. 96–123.
- [Swa90] G. W. SWAN, “Role of optimal control theory in cancer chemotherapy”. Dans : *Mathematical biosciences* 101.2 (1990), p. 237–284.
- [Sze+12] A. SZELES et al. “Model-based angiogenic inhibition of tumor growth using modern robust control method”. Dans : *IFAC Proceedings Volumes* 45.18 (2012), p. 113–118.
- [TB94] S. TARBOURIECH et C. BURGAT, “Positively invariant sets for constrained continuous-time systems with cone properties”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 39.2 (1994), p. 401–405.
- [TD00] S. TARBOURIECH et J. M. G. DA SILVA JR., “Synthesis of controllers for continuous-time delay systems with saturating controls via LMIs”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 45.1 (2000), p. 105–111.
- [TD02] B. TIBKEN et K. F. DILAVER, “Computation of subsets of the domain of attraction for polynomial systems”. Dans : *Proceedings of the 41st IEEE Conference on Decision and Control*. T. 3. IEEE. 2002, p. 2651–2656.
- [TD97] S. TARBOURIECH et J. M. G. DA SILVA JR., “Admissible polyhedra for discrete-time linear systems with saturating controls”. Dans : *Proceedings of the 1997 American Control Conference, 1997*. T. 6. IEEE. 1997, p. 3915–3919.
- [Tex74] J. TEXTER, “Numerical algorithm for implementing Zubov’s construction in two-dimensional systems”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 19.1 (1974), p. 62–63.
- [TG05] S. TARBOURIECH et G. GARCIA, “Preliminary results about anti-windup strategy for systems subject to actuator and sensor saturations”. Dans : *Proceedings of the IFAC World Congress*. 2005.
- [TG12] S. TARBOURIECH et F. GOUAISBAUT, “Control design for quantized linear systems with saturations”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 57.7 (2012), p. 1883–1889.
- [TGQ11] S. TARBOURIECH, G.J.M. GOMES DA SILVA JR. et I. QUEINNEC, *Stability and Stabilization of Linear Systems with Saturating Actuators*. Springer, 2011.
- [Tib00] B. TIBKEN, “Estimation of the domain of attraction for polynomial systems via LMIs”. Dans : *Proceedings of the 39th IEEE Conference on Decision and Control*. T. 4. IEEE. 2000, p. 3860–3864.

- [TLP11] S. TARBOURIECH, T. LOQUEN et C. PRIEUR, “Anti-windup strategy for reset control systems”. Dans : *International Journal of Robust and Nonlinear Control* 21.10 (2011), p. 1159–1177.
- [Top+10] U. TOPCU et al. “Robust region-of-attraction estimation”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 55.1 (2010), p. 137–142.
- [TP06] W. TAN et A. PACKARD, “Stability region analysis using sum of squares programming”. Dans : *American Control Conference, 2006*. IEEE. 2006, 6–pp.
- [TQG06] S. TARBOURIECH, I. QUEINNEC et G. GARCIA, “Stability region enlargement through anti-windup strategy for linear systems with dynamics restricted actuator”. Dans : *International journal of systems science* 37.2 (2006), p. 79–90.
- [Tro00] A. TROFINO, “Robust stability and domain of attraction of uncertain nonlinear systems”. Dans : *Proceedings of the 2000 American Control Conference*. T. 5. IEEE. 2000, p. 3707–3711.
- [VB00] J. G. VANANTWERP et R. D. BRAATZ, “A tutorial on linear and bilinear matrix inequalities”. Dans : *Journal of Process Control* 10.4 (2000), p. 363–385.
- [Vid+00] R. VIDAL et al. “Controlled invariance of discrete time systems”. Dans : *Hybrid Systems : Computation and Control*. Springer, 2000, p. 437–451.
- [VV85] A. VANNELLI et M. VIDYASAGAR, “Maximal Lyapunov functions and domains of attraction for autonomous nonlinear systems”. Dans : *Automatica* 21.1 (1985), p. 69–80.
- [WB94] G. F. WREDENHAGEN et P. R. BELANGER, “Piecewise-linear LQ control for systems with input constraints”. Dans : *Automatica* 30.3 (1994), p. 403–416.
- [Yak71] V. Ao. YAKUBOVICH, “S-procedure in nonlinear control theory”. Dans : *Vestnik Leningrad University* 1 (1971), p. 62–77.
- [Yan+00] G. D. YANCOPOULOS et al. “Vascular-specific growth factors and blood vessel formation”. Dans : *Nature* 407.6801 (2000), p. 242–248.
- [ZDL10] B. ZHOU, G. DUAN et Z. LIN, “Approximation and monotonicity of the maximal invariant ellipsoid for discrete-time systems by bounded controls”. Dans : *IEEE Transactions on Automatic Control* 55.2 (2010).
- [ZT11] L. ZACCARIAN et A. R. TEEL, *Modern Anti-windup Synthesis : Control Augmentation for Actuator Saturation*. Princeton Series in Applied Mathematics. Princeton University Press, 2011.
- [ZZD11] B. ZHOU, W. X. ZHENG et G. R. DUAN, “Stability and stabilization of discrete-time periodic linear systems with actuator saturation”. Dans : *Automatica* 47.47 (2011), p. 1813–1820.



---

**Résumé** — Cette thèse vise à utiliser la modélisation mathématique avec les outils du contrôle avancé, afin de guider les thérapies pour assurer la contraction de la tumeur. Les buts de cette thèse sont la contribution au développement des méthodes de la théorie des ensembles pour le contrôle robuste des systèmes non linéaires et le développement d’outils numériques pour l’analyse et le contrôle de la croissance tumorale en présence de chimiothérapie et/ou de traitement anti-angiogénique. Génériquement, dans le contexte de la théorie du contrôle, les techniques qui sont théoriquement basées sur certaines propriétés des sous-ensembles de l’espace d’état du système pourraient être désignées comme des méthodes de la théorie des ensembles.

Dans la première partie, nous passons en revue les définitions, concepts et outils de la théorie des ensembles existants dans la littérature pour répondre efficacement à des problématiques de contrôle des systèmes linéaires et non linéaires avec contraintes dures et incertitudes. Dans ce cadre, nous nous intéressons à deux propriétés des ensembles qui sont l’invariance et la contraction. Les problèmes liés à la stabilité des systèmes peuvent être formulés en termes de calcul de leurs domaines d’attraction. Pour des fins de développement, nous rappelons les méthodes de la littérature pour la caractérisation de ces domaines d’attraction pour les systèmes linéaires et non linéaires. Une application importante de ces méthodes est le contrôle de la croissance tumorale en présence de différents traitements. Car dans cette application, plusieurs contraintes peuvent être posées pour éviter l’intoxication des patients pendant les traitements et les méthodes de la théorie des ensembles peuvent les prendre en compte facilement. Pour cette application, nous proposons une méthodologie pour déterminer les domaines d’attraction pour les modèles mathématiques choisis pour simuler la croissance tumorale.

Dans la deuxième partie, nous proposons des méthodes de la théorie des ensembles pour la caractérisation des domaines d’attraction pour les systèmes non linéaires incertains. Au début, nous développons des conditions suffisantes pour l’invariance et la contraction d’un ellipsoïde pour des systèmes saturés. Ces conditions permettent de déterminer implicitement une fonction de Lyapunov quadratique locale. Nous montrerons que l’approche proposée est moins conservatrice que celles de la littérature, et donnerons un algorithme pour la caractérisation de l’ellipsoïde invariant et contractif. Pour les systèmes non linéaires incertains, nous développons une condition suffisante pour l’invariance contrôlable robuste pour le cas des incertitudes paramétriques. Une méthode basée sur cette condition est développée pour la caractérisation des domaines d’attraction des systèmes avec ces incertitudes. Ensuite, nous nous concentrons sur l’étude des systèmes non linéaires avec incertitudes additives, et nous donnons également une autre méthode pour la caractérisation de leurs domaines d’attraction. Ces méthodes sont des méthodes facilement traitables en utilisant les outils de l’optimisation convexe.

Dans la troisième partie, nous développons des outils numériques pour la caractérisation des domaines d’attraction pour les modèles de la croissance tumorale en présence de traitements, en particulier la chimiothérapie et le traitement anti-angiogénique. Ces domaines contiennent tous les états des patients pour lesquels ils existent des protocoles de traitement efficaces. Dans ce cadre, nous considérons que les modèles sont incertains car les paramètres exacts qui les définissent sont en pratique inconnus. Ces outils sont basés sur les méthodes rappelées et développées dans cette thèse. Plusieurs informations utiles pour une thérapie tumorale efficace peuvent être extraites de ces domaines.

**Mots clés :** Méthodes de la théorie des ensembles, Invariance et contraction, Domaine d’attraction, Croissance tumorale, Chimiothérapie, Traitement anti-angiogénique.

---

**Abstract** — This thesis aims at using the mathematical modeling with advanced control tools to guide therapies for the contraction of the tumor. The aims of this thesis are the contribution to the development of the set-theoretic methods for robust control of nonlinear systems and the development of analytical tools for the analysis and control of tumor growth in presence of chemotherapy and/or anti-angiogenic therapy. Generically, in the context of control theory, techniques that are theoretically based on some properties of subsets of the system state space could be referred as set-theoretic methods.

In the first part, we review the definitions, concepts and tools of the existing set-theoretic methods in the literature to respond effectively to the control issues of linear and nonlinear systems with hard constraints and uncertainties. In this context, we are interested in two properties of sets that are invariance and contractiveness. The problems associated with the stability of the systems may be formulated in terms of calculation of their domain of attraction. For development purposes, we recall methods from the literature for characterizing these domains of attraction for linear and nonlinear systems. An important application of these methods is the control of tumor growth in the presence of different treatments. For this application, several constraints can be imposed in order to avoid the patient intoxications during the treatments and the set-theoretic methods can consider easily these constraints. For this latter application, we propose a methodology to estimate the domains of attraction for the mathematical models chosen to simulate the tumor growth.

In the second part, we propose set-theoretic methods for the characterization of the domains of attraction for linear and nonlinear uncertain systems. At the beginning, we develop sufficient conditions for the invariance and contractiveness of an ellipsoid for saturated systems. These conditions allow implicitly determining a local Lyapunov function. We will show that the proposed approach is less conservative than those in the literature, and we give an algorithm for characterizing the invariant ellipsoids. For uncertain nonlinear systems, we develop a sufficient condition for the robust controlled invariance in the case of parametric uncertainties. A method based on this condition is developed for characterizing the domains of attraction for nonlinear systems with these uncertainties. Then we focus on the study of nonlinear systems with additive uncertainties, and we also give a method for the characterization of their domains of attraction. These methods are easily treatable using convex optimization tools.

In the third part, we develop numerical tools for characterizing the domains of attraction for the models of tumor growth in the presence of treatments, particularly chemotherapy and anti-angiogenic treatment. These domains contain all the states of the patients for whom effective treatment protocols exist. In this context, we consider that the models are uncertain and in particular the parameters that are unknown in practice. These tools are based on the methods developed in this thesis. Several useful informations for effective tumor therapy can be extracted from these domains.

**Keywords :** Set-theoretic methods, Invariance and contractiveness, Domain of attraction, Tumor growth, Chemotherapy, Anti-angiogenic treatment.

---