



**HAL**  
open science

# Identification de systèmes dynamiques linéaires à effets mixtes

Levy Batista

► **To cite this version:**

Levy Batista. Identification de systèmes dynamiques linéaires à effets mixtes: applications aux dynamiques de populations cellulaires. Automatique / Robotique. Université de Lorraine, 2017. Français. NNT: 2017LORR0224 . tel-01755061

**HAL Id: tel-01755061**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01755061>**

Submitted on 7 Dec 2022

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# Identification de systèmes dynamiques linéaires à effets mixtes

—

## Applications aux dynamiques de populations cellulaires

### THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 6 Décembre 2017

pour l'obtention du

**Doctorat de l'Université de Lorraine**

(Mention Automatique, Traitement du Signal et des Images, Génie Informatique)

par

Levy Batista

#### Composition du jury

<i>Rapporteurs :</i>	M. Michel de MATHELIN	Pr. Université de Strasbourg
	M. Guillaume MERCERE	MCF. Université de Poitiers (HDR)
<i>Examineurs :</i>	M. Benjamin RIBBA	CR. F. Hoffmann-La Roche Ltd (HDR)
	Mme. Anne GEGOUT-PETIT	Pr. Université de Lorraine
	M. El-Hadi DJERMOUNE	MCF. Université de Lorraine (Co-directeur de thèse, HDR)
	M. Thierry BASTOGNE	Pr. Université de Lorraine (Directeur de thèse)



# Remerciements

Non pas mille mercis, mais sept :

- **Merci** aux membres jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail, et d'avoir à la fois souligné les points positifs ainsi que les points à améliorer.
- **Merci** à Thierry et Hadi mes directeurs de thèse pour m'avoir offert la possibilité de traiter ce sujet, pour leur disponibilité et leurs compétences.
- **Merci** à l'équipe de CYBERnano, Thierry, Pauline, Yael et Ornella, pour la bonne ambiance.
- **Merci** à mes parents, Rui et Nathalie, de m'avoir permis de continuer mes études en parallèle de ma carrière sportive.
- **Merci** à Marie, la femme de ma vie, pour toutes les passions que nous partageons, pour les petits plats que tu me fais et de croire en moi chaque jour.
- **Merci** à ceux qui ont cru en moi et qui m'ont fait croire en mes capacités, Vincent qui m'a dit un jour que je ne suis pas con, et Louis qui me le dit chaque semaine.
- **Merci** à mes potes qui sont et seront toujours là : Julien, Nico, et Chuchu



*"J'suis perdu d'avance", Orelsan.*



# Sommaire

<b>Table des figures</b>	<b>ix</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 Identification de système</b>	
<b>Modèles individuels</b>	<b>3</b>
1.1 Introduction . . . . .	3
1.2 Historique . . . . .	6
1.3 Notations . . . . .	6
1.4 Représentation des systèmes . . . . .	7
1.4.1 Représentation non-paramétrique . . . . .	7
1.4.2 Représentation paramétrique . . . . .	8
1.4.2.1 Équation aux différences . . . . .	8
1.4.2.2 Fonction de transfert . . . . .	8
1.4.2.3 Représentation d'état . . . . .	9
1.4.3 Relation entre les représentations . . . . .	9
1.5 Structures de modèle et bruit . . . . .	11
1.5.1 Le bruit . . . . .	11
1.5.2 La <i>vraie</i> structure de modèle . . . . .	11
1.5.3 Analyse des résidus . . . . .	11
1.5.4 Modèle ARX . . . . .	12
1.5.5 Modèle OE . . . . .	12
1.5.6 Modèle BJ . . . . .	13
1.5.7 Unification de la représentation <i>boîte-noire</i> . . . . .	13
1.6 Estimation des paramètres . . . . .	14
1.6.1 Erreur de prédiction . . . . .	14
1.6.1.1 Filtrage de l'erreur de prédiction . . . . .	15
1.6.1.2 Fonction de coût . . . . .	15
1.6.2 Algorithme des moindres carrés . . . . .	15
1.6.2.1 Les moindres carrés linéaires . . . . .	16
1.6.2.2 Les moindres carrés non-linéaires . . . . .	17
1.6.3 Calcul du gradient . . . . .	18
1.7 Identifiabilités . . . . .	19
1.7.1 Identifiabilité <i>a priori</i> . . . . .	19

1.7.2	Identifiabilité <i>a posteriori</i> . . . . .	20
1.7.3	Identifiabilité pratique . . . . .	20
1.8	Planification d'expériences . . . . .	21
1.9	Discussion . . . . .	22
<b>Chapitre 2 Modèles à effets mixtes</b>		
<b>Modèles de population</b>		<b>23</b>
2.1	Introduction . . . . .	23
2.2	Historique . . . . .	24
2.3	Notations . . . . .	24
2.4	La structure de modèle linéaire . . . . .	25
2.4.1	La loi normale . . . . .	25
2.4.2	Maximum de vraisemblance . . . . .	26
2.4.2.1	Formulation de l'estimateur du maximum de vraisemblance . . . . .	26
2.4.2.2	Information de Fisher . . . . .	27
2.4.2.3	Cas de la loi normale . . . . .	28
2.4.3	Maximum de vraisemblance restreinte . . . . .	29
2.4.3.1	Problème de maximum de vraisemblance . . . . .	29
2.4.3.2	Correction du biais . . . . .	30
2.4.3.3	Maximum de vraisemblance restreinte, approche par projection . . . . .	31
2.4.3.4	Maximum de vraisemblance restreinte, approche bayésienne . . . . .	31
2.4.4	Modèles à effets fixes et Analyse de la Variance (ANOVA) . . . . .	32
2.5	Les modèles à effets mixtes . . . . .	35
2.5.1	Modèles à effets mixtes et modèles hiérarchiques . . . . .	36
2.5.1.1	Modélisations des observations . . . . .	37
2.5.1.2	Modélisation des paramètres individuels . . . . .	37
2.5.2	Maximum de vraisemblance . . . . .	38
2.5.2.1	Algorithme EM . . . . .	39
2.5.2.2	Calcul de la matrice d'information de Fisher . . . . .	43
2.6	Discussion . . . . .	46
<b>Chapitre 3 Identification de structure ARX à effets mixtes</b>		<b>49</b>
3.1	Introduction . . . . .	49
3.2	Complément de notation . . . . .	51
3.3	Modèle ARX hiérarchique . . . . .	52
3.3.1	Définition du modèle . . . . .	52
3.3.1.1	Distribution des mesures . . . . .	52
3.3.1.2	Distribution des paramètres individuels . . . . .	53
3.4	Estimateur du maximum de vraisemblance . . . . .	53
3.4.1	Algorithme EM . . . . .	54
3.4.2	Étape d'espérance (E) . . . . .	55
3.4.3	Étape de maximisation (M) . . . . .	55

3.5	Calcul de l'incertitude sur les paramètres . . . . .	55
3.5.1	Matrice d'information de Fisher . . . . .	55
3.5.2	Calcul de la matrice d'information de Fisher . . . . .	56
3.5.3	Tests statistiques . . . . .	58
3.6	Évaluation des performances . . . . .	59
3.6.1	Protocole expérimental . . . . .	59
3.6.2	Résultats et discussion . . . . .	60
3.6.3	Validation des estimées fournies par la matrice d'information de Fisher . . . . .	62
3.7	Discussion . . . . .	65
<b>Chapitre 4 Identification de structure Box-Jenkins à effets mixtes</b>		<b>67</b>
4.1	Introduction . . . . .	67
4.2	Structure de modèle Box-Jenkins hiérarchique . . . . .	68
4.2.1	Définition du modèle . . . . .	68
4.2.1.1	Distribution des mesures . . . . .	68
4.2.1.2	Distribution des paramètres individuels . . . . .	68
4.3	Estimateur du maximum de vraisemblance . . . . .	69
4.3.1	Algorithme SAEM . . . . .	69
4.3.2	Étape SAE : approximation de l'espérance par simulation indirecte de loi . . . . .	69
4.3.2.1	Méthode de rejet . . . . .	69
4.3.2.2	Algorithme de Metropolis-Hastings . . . . .	70
4.3.2.3	Approximation stochastique . . . . .	71
4.3.3	Étape M de maximisation . . . . .	72
4.3.3.1	Recuit simulé . . . . .	73
4.4	Représentation zéro, pôle, gain pour les modèles à effets mixtes . . . . .	75
4.5	Calcul de l'incertitude sur les estimations . . . . .	75
4.5.1	Matrice d'information de Fisher . . . . .	75
4.5.2	Calcul des dérivées de la log-vraisemblance . . . . .	76
4.6	Comparaison des performances des algorithmes EM et SAEM . . . . .	76
4.6.1	Protocole expérimental . . . . .	77
4.6.2	Résultats et discussion . . . . .	77
4.7	Évaluation des performances de l'algorithme SAEM pour la comparaison de groupes . . . . .	79
4.7.1	Protocole expérimental . . . . .	79
4.7.2	Résultats et discussion . . . . .	79
4.8	Validations qualitatives . . . . .	81
4.8.1	Espérance des groupes . . . . .	81
4.8.2	Les modèles individuels . . . . .	81
4.8.3	Prédictions <i>vs</i> observations . . . . .	83
4.8.4	Pôles, zéros et gain . . . . .	83
4.8.5	Distribution des paramètres . . . . .	84
4.9	Discussion . . . . .	88

<b>Chapitre 5 Applications à trois cas d'études</b>	<b>89</b>
5.1 Analyse GAP-FRAP	89
5.1.1 Introduction	89
5.1.2 Expérimentation <i>in vitro</i>	90
5.1.3 Lignées cellulaires, culture monocouche et sphéroïde	90
5.1.3.1 <i>Gap-Fluorescence Recovery After Photobleaching</i> (Gap-FRAP)	90
5.1.4 Caractérisation du Gap-FRAP par identification de populations	91
5.1.4.1 Prétraitement des données	91
5.1.4.2 Identification ARX à effets mixtes	92
5.1.4.3 Identification BJ à effets mixtes	98
5.1.5 Discussion	98
5.2 Analyse de la contractilité de cardiomyocytes	103
5.2.1 Introduction	103
5.2.2 Modélisation et estimation	104
5.2.3 Discussion	106
5.3 Croissance tumorale	110
5.3.1 Introduction	110
5.3.2 Modélisation et estimation des croissances tumorales	110
5.3.3 Discussion	112
<b>Conclusions générales et perspectives</b>	<b>115</b>
<hr/>	
<b>Annexes</b>	<b>117</b>
<b>Annexe A Fonctions génératrices des moments</b>	<b>117</b>
A.1 Fonction génératrices des moments	117
A.1.1 Exemple de la loi exponentielle	117
A.1.2 Fonction caractéristique d'une variable aléatoire	118
A.2 Cas de la loi normale bivariée	118
<b>Annexe B Annexe à l'exemple 2.5.2.1</b>	<b>119</b>
B.1 Mélange de deux gaussiennes (suite)	119
<b>Annexe C Distribution des données complètes pour un modèle OE à effets-mixtes</b>	<b>123</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>125</b>

# Table des figures

1.1	Problème d'identification . . . . .	4
1.2	Processus itératif de l'identification de système . . . . .	5
1.3	Lieu des zéros sur le cercle unité . . . . .	9
1.4	Lieu des pôles sur le cercle unité . . . . .	10
1.5	Lien entre les représentations . . . . .	10
1.6	Analyse des résidues . . . . .	12
1.7	Diagramme en blocs représentant la structure ARX sous forme de filtres . . . . .	12
1.8	Diagramme en blocs représentant la structure OE sous forme de filtres . . . . .	13
1.9	Diagramme en bloc représentant la structure BJ sous forme de filtres . . . . .	13
1.10	Unification des modèles boîte-noires utilisées en automatique . . . . .	14
1.11	Fonctions de coûts classiques . . . . .	15
1.12	Interprétation géométrique des moindres carrés . . . . .	17
2.1	ANOVA, explication de la variance grâce à des covariables . . . . .	35
2.2	Représentation hiérarchique d'un modèle de population dans lequel on distingue les distributions des paramètres individuels et des mesures . . . . .	37
2.3	Représentation hiérarchique des modèles à effets mixtes non gaussiens . . . . .	38
2.4	Algorithme EM . . . . .	39
2.5	Données de simulation pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec $\mathbf{m} = [8, 0]^T$ , $\mathbf{v} = [2, 1]^T$ et $\lambda = 0.6$ , $I = 500$ . . . . .	40
2.6	Résultat pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec $\mathbf{m} = [8, 0]^T$ , $\mathbf{v} = [2, 1]^T$ , $\lambda = 0.6$ et $I = 500$ . . . . .	41
2.7	Convergence de l'algorithme EM pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec $\mathbf{m} = [8, 0]^T$ , $\mathbf{v} = [2, 1]^T$ , $\lambda = 0.6$ et $I = 500$ . . . . .	42
2.8	Données de simulation pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec $\mathbf{m} = [3, 0]$ , $\mathbf{v} = [2, 1]$ , $p = 0.6$ et $I = 500$ . . . . .	44
2.9	Convergence de l'algorithme EM pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec $m = [3, 0]$ , $v = [2, 1]$ et $p = 0.6$ et $I = 500$ . . . . .	45
3.1	Représentation hiérarchique des modèles à effets mixtes . . . . .	50
3.2	Structure des données et notations des signaux de sortie . . . . .	51
3.3	Structure des données et notations des signaux d'entrée . . . . .	51
3.4	Structure des données et notations des paramètres individuels . . . . .	52
3.5	Un exemple de données de simulation. Le signal d'entrée est indiqué en vert, les variables de sortie du groupe 1 en bleu et les réponses du groupe 2 en orange. . . . .	59
3.6	Histogrammes des S.E estimés (%) sur tous les paramètres pour 1000 simulations réalisées avec $I = 100$ sujets. La ligne rouge correspond à l'erreur-type « vraie ». . . . .	63
3.7	Histogrammes des S.E estimés (%) sur tous les paramètres pour 1000 simulations réalisées avec $I = 100$ sujets et un bruit faible, $\sigma_e^2 = 0.0001$ . La ligne rouge correspond à l'erreur-type « vraie ». . . . .	64
4.1	Structure de modèle boîte-noire unifiée proposée par L. Ljung dans sa méthode PEM pour l'individu $i$ . . . . .	68
4.2	Représentation hiérarchique des modèles à effets mixtes non gaussiens . . . . .	69

4.3	Algorithme de la méthode de rejet . . . . .	70
4.4	Analyse des résidues . . . . .	72
4.5	Diagramme des étapes de l'algorithme SAEM . . . . .	74
4.6	Données de simulation du modèle ARX. Le signal d'entrée correspondant est une impulsion de Kronecker en 0. . . . .	77
4.7	Convergence de l'algorithme SAEM. . . . .	78
4.8	Données de simulation du modèle BJ avec deux groupes distincts en bleu et orange. La courbe en couleur magenta est le signal d'entrée. . . . .	80
4.9	Paramètres estimés par les méthodes d'erreur de prédiction classique, fonction BJ sous MATLAB, à gauche et SAEM sur la même structure en y intégrant des effets mixtes à droite. . . . .	81
4.10	Affichage des modèles de groupes avec $e_i(k)$ mis à 0 de sorte à pouvoir valider qualitativement la structure du modèle vis-à-vis des signaux de mesure et de voir les différences entre les groupes. . . . .	82
4.11	Représentation des différents modèles individuels. . . . .	83
4.12	Prédictions individuelles vs observations. . . . .	84
4.13	Prédictions de population vs observations. . . . .	85
4.14	Lieu des pôles et des zéros (haut) et diagramme du gain (bas). . . . .	86
4.15	Distribution de $\theta_3$ et positionnement de la covariable associée. . . . .	87
5.1	Illustration du transfert de molécules fluorescentes par GJIC. (ROI : <i>Region of Interest</i> )	89
5.2	(a) Image de fluorescence par microscopie confocale d'une section de sphéroïde (5 $\mu\text{m}$ d'épaisseur) de cellules KB chargé avec 0.5 $\mu\text{M}$ de calcéine AM et (b) observation macroscopique d'un sphéroïde entier de FaDu . . . . .	91
5.3	Processus de discrimination, de l'expérimentation <i>in vitro</i> aux résultats finaux. . . . .	92
5.4	Description entrée/sortie du phénomène de Gap-FRAP . . . . .	92
5.5	Données issues des mesures Gap-FRAP . . . . .	93
5.6	Réponses moyennes de chaque groupe obtenues avec une structure ARX . . . . .	95
5.7	Lieu des pôles et diagramme du gain des modèles ARX identifiés . . . . .	95
5.8	Distribution des paramètres de $\Upsilon$ pour une structure ARX. En bleu, distribution estimée du groupe de référence (FADU-2D). En rouge : la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe 3D ainsi que la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe KB. . . . .	96
5.9	Réponses prédites individuellement pour une structure ARX . . . . .	97
5.10	Réponses moyennes de chaque groupe obtenues avec une structure BJ-EM . . . . .	99
5.11	Représentation des pôles et des gains des modèles BJ-EM . . . . .	100
5.12	Distribution des paramètres de $\Upsilon$ pour une structure ARX. En bleu, distribution estimée du groupe de référence (FADU-2D). En rouge : la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe 3D ainsi que la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe KB. . . . .	101
5.13	Réponses prédites individuellement pour une structure BJ-EM . . . . .	102
5.14	Une fenêtre d'enregistrement par impédancemétrie de la contractilité de cardiomyocytes.	103
5.15	Données d'amplitude normalisées de la contractilité des cardiomyocytes mesurée par impédancemétrie suite à l'administration d'un médicament avec deux concentrations différentes. En rouge : quatre puits avec une concentration du composé avec une concentration de 10 $mM$ et en bleu avec une concentration de 30 $nM$ . $U$ désigne le signal d'administration du composé dans les puits. . . . .	104
5.16	Tracés individuels des prédictions par une structure OE . . . . .	106
5.17	Predictions vs observations OE . . . . .	107
5.18	Distribution des paramètres de $\Upsilon$ pour une structure OE. En bleu, distribution estimée du groupe de référence (10nM). En rouge : la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe 30nM. a : $\delta b_1$ , b : $\delta f_1$ , c : $\delta f_2$ , d : $\delta K$ . . . . .	107
5.19	Lieu des pôles et des zéros des modèles OE identifiés . . . . .	108
5.20	Réponses moyennes de chaque groupe obtenues avec une structure OE . . . . .	109

---

5.21	Données de croissance tumorale sur 104 souris et 8 traitements différents . . . . .	111
5.22	Réponses moyennes des groupes . . . . .	113
5.23	Prédictions <i>vs</i> observations sur les données de croissance tumorale. À gauche : prédictions des réponses individuelles et à droite : celles des réponses moyenne de groupe. . .	113
C.1	Estimation des paramètres d'un système OE simple en utilisant l'approximation de la loi de $\theta_i y$ par une loi normale dont l'espérance et la variance et décrite par (C.10) et (C.11) . . . . .	124



# Introduction générale

Dans cette thèse, nous abordons le problème de l'identification de populations de systèmes dynamiques et son application en biologie cellulaire. L'objectif de ces identifications est souvent de caractériser l'efficacité et/ou la toxicité de nouveaux médicaments. Dans ce contexte applicatif, les nouvelles technologies de mesure permettent désormais d'enregistrer les réponses temporelles de cultures cellulaires sur lesquelles plusieurs centaines d'expériences différentes sont menées en parallèle (*High-Content Screening*). Chaque culture peut être vue comme un système dynamique avec ses variables d'entrée-sortie. Les variables d'entrée sont décomposées en deux catégories : les signaux d'excitation du type impulsions, échelons, ou autres représentant par exemple l'ajout d'une dose d'un médicament, et des co-variables de nature qualitative comme le type de molécules ou le type de cellules. Pour réaliser ces tests, une première approche est de répéter une étape d'identification autant de fois ( $I$ ) qu'il y a de systèmes (cultures cellulaires) à caractériser. Cette approche a un inconvénient majeur : elle dégrade fortement la puissance statistique des tests. Dans ce contexte où les signaux d'excitation ne respectent pas les conditions requises pour assurer une bonne identifiabilité pratique, nous verrons que la prise en compte des répétitions permet d'améliorer le conditionnement du problème d'estimation. Pour cela, nous intégrerons des effets mixtes au sein des structures de modèles boîte-noire.

Jusqu'à présent il n'existait aucune approche d'identification similaire dans la communauté automatique. L'objectif de la thèse est de développer des structures de modèles dynamiques à effets mixtes et de proposer une méthode d'estimation adaptée.

Nous utilisons des représentations hiérarchiques composées de deux étages : un modèle externe de type ARX, OE, BJ ... régulièrement utilisé en identification de systèmes dynamiques [1] pour caractériser la dynamique des mesures et un modèle interne décrivant la distribution des paramètres individuels par un modèle à effets fixes couramment utilisés en statistiques pour la modélisation des effets de variables qualitatives.

Dans ce document, nous développons une méthode d'estimation des paramètres de population du modèle fondée sur la maximisation de la vraisemblance des données complètes et son implantation repose sur l'algorithme d'optimisation EM ou son adaptation stochastique SAEM [2]. La méthode d'estimation de la matrice d'information de Fisher associée est également adaptée et permet la mise en œuvre d'un test statistique (test de Wald) sur les hyperparamètres.

Outre des résultats de simulation permettant de confirmer l'intérêt de cette approche par rapport à des identifications répétées, trois applications à des données d'essais *in vitro* viennent confirmer l'applicabilité et les avantages de cette méthode d'analyse.

C'est un sujet de thèse interdisciplinaire en lien avec l'automatique, le traitement de signal et les statistiques dans un domaine d'application biologique. Pour cette raison, le premier chapitre rappelle les éléments fondamentaux de l'identification des systèmes et le second chapitre en fait de même sur les modèles à effets mixtes. Mes premières contributions méthodologiques commencent au chapitre 3 avec l'identification de modèle ARX à effets mixtes. Ensuite j'ai étendu ma méthode à des structures de modèle plus générique comme celle de Box-Jenkins. Avant de conclure, le chapitre 5 étudie la pertinence de cette méthode en pratique par des applications sur trois cas d'étude réels.

Personnellement, j'ai écrit ce manuscrit comme si j'avais pu me le donner 3 ans plus tôt. J'ai construit ce document de manière la plus pédagogique possible afin que le statisticien puisse comprendre les méthodes l'identification de système, mais aussi pour que l'automaticien puisse découvrir et comprendre l'intérêt des modèles à effets mixtes.



# Chapitre 1

## Identification de système

### Modèles individuels

#### 1.1 Introduction

La modélisation, au sens large du terme, est une discipline commune à toutes les sciences, depuis les sciences physiques jusqu'aux sciences humaines en passant par les sciences économiques. Elle vise à concevoir des représentations simplifiées décrivant le comportement d'un processus pour des raisons multiples : mieux comprendre son fonctionnement, prédire un phénomène, contrôler un comportement, détecter un évènement, améliorer sa conception, etc. En automatique et traitement du signal, ces représentations abstraites prennent souvent la forme d'équations mathématiques et pour obtenir ces modèles il y a deux alternatives possibles : soit identifier un modèle de comportement, soit construire un modèle de connaissance à partir des lois connues de la physique et de la chimie.

De par la complexité des systèmes biologiques auxquels nous nous intéressons, l'obtention d'un modèle théorique, aussi appelé modèle de type *boîte-blanche*<sup>1</sup>, n'est pas toujours possible et, lorsque c'est le cas, l'estimation des paramètres le constituant pose régulièrement des problèmes d'identifiabilité [3, 4], notamment en raison d'un nombre trop élevé de paramètres.

Une alternative consiste alors à déterminer des modèles de type *boîte-noire* encore appelés modèles de comportement. Ce type de modèle est constitué d'un ensemble de relations mathématiques mettant en évidence les relations de cause à effet entre les différentes variables d'entrée et les variables de sortie. Ces relations permettent de reproduire *au mieux* le comportement dynamique<sup>2</sup> du système dans un domaine d'évolution donné, sans se préoccuper de la signification physique éventuelle des paramètres dont il dépend [5]. Par analogie, l'être humain utilise le même procédé dans son apprentissage. Par exemple, pour apprendre à piloter une moto, nous n'avons pas besoin de comprendre le fonctionnement du moteur, nous avons seulement besoin de savoir que l'accélérateur permet d'augmenter la vitesse de rotation du moteur, et que l'embrayage permet de transmettre cette rotation à la roue arrière, le tout sans avoir mentionné les mots cylindre, piston, vilebrequin, etc.

Une modélisation intermédiaire est possible. En effet, les modèles boîtes-noires prennent une valeur plus importante lorsque qu'ils sont associés à des connaissances *a priori* permettant une interprétation physique des phénomènes étudiés. Dans ce cas, on parle alors de modèles *boîtes-grises*, car toutes les connaissances *a priori* sur le système sont utilisées pour choisir la structure, l'ordre du modèle et imposer des contraintes sur les paramètres.

Modélisation = Modèle de connaissance  $\longrightarrow$  *boîte-blanche*

Identification = Modèle de comportement  $\longrightarrow$  *boîte-noire*

---

1. On devrait plutôt parler de *boîte-transparente*, dans la mesure où l'on connaît les mécanismes internes du fonctionnement du système, mais c'est souvent l'appellation *boîte-blanche* qui est utilisée par opposition à la *boîte-noire* associée à la modélisation comportementale entrée-sortie.

2. On parle de système dynamique lorsque sa sortie dépend des variables externes mais aussi de son propre passé.

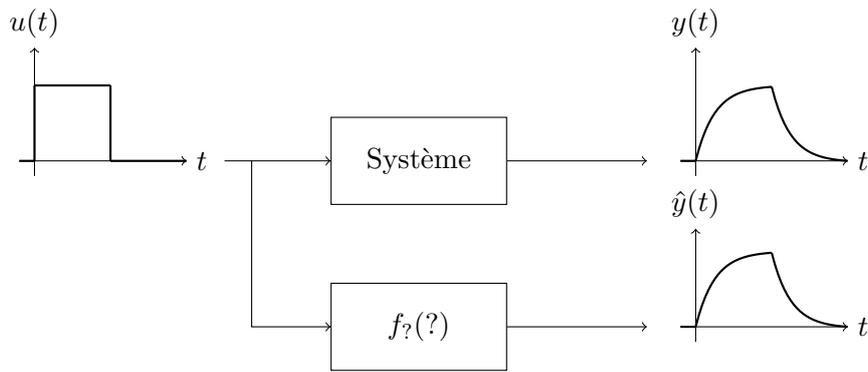


FIGURE 1.1 – Problème d’identification,  $u(t)$  et  $y(t)$  sont connus, la représentation mathématique du système est inconnue. On cherche à trouver une fonction qui va mimer le comportement du système de sorte que la sortie du modèle  $\hat{y}$  soit la plus proche possible de  $y$ .

**Problème d’identification.** L’identification d’un système est à la fois une démarche et un ensemble de techniques permettant d’estimer ces modèles de représentation. En 1962, Zadeh [6] en a proposé la définition suivante : « *l’identification d’un système dynamique consiste à déterminer, sur la base de la connaissance de ses entrées-sorties, un modèle appartenant à une classe déterminée, dont le comportement est équivalent au système étudié* ».

Soient  $u(t)$  et  $y(t)$  deux signaux d’entrée-sortie liés par la relation suivante :

$$y(t) = f(u(t), t, \theta). \quad (1.1)$$

Le problème d’identification consiste à trouver une représentation mathématique du système, c’est-à-dire une fonction  $f(\cdot)$  et les paramètres  $\theta$  associés, permettant de vérifier l’équation (1.1). Ce problème est illustré par la figure 1.1. L’identification de systèmes est une instance de problème inverse. Les problèmes inverses s’opposent aux problèmes directs dans lesquels  $u(t)$  et  $f(\cdot)$  sont connus et l’objectif est de simuler  $y(t)$ . Dans un problème inverse, on cherche à déterminer  $u(t)$  et/ou  $f(\cdot)$ , connaissant  $y(t)$ . C’est le cas par exemple en déconvolution et en identification de systèmes. La fonction  $f(\cdot)$  peut être linéaire ou non-linéaire par rapport aux paramètres  $\theta$ . Dans ce mémoire, on s’intéresse uniquement aux fonctions linéaires.

La démarche générale pour résoudre un problème d’identification fait intervenir 3 entités de bases :

- un jeu de données ;
- des structures de modèle candidates ;
- une règle d’ajustement et d’évaluation des modèles.

La figure 1.2 montre comment ces trois entités s’inscrivent dans un processus itératif. Pour mieux présenter et développer notre sujet d’investigation, il est indispensable de revenir brièvement sur chacun de ces éléments constitutifs.

Ce chapitre est organisé comme suit. Après un bref historique sur l’identification des systèmes, les différentes représentations mathématiques des systèmes dynamiques sont présentées. Nous verrons ensuite comment le bruit peut intervenir sur la réponse du système en présentant les différentes structures de modèle. Le paragraphe 1.6 est consacré à la construction d’un estimateur pour finalement se focaliser sur l’estimateur des moindres carrés linéaire et non-linéaire associé à la minimisation de l’erreur de prédiction. En section 1.7 nous verrons les trois niveaux d’identifiabilité et les facteurs pouvant influencer la résolution de ce problème inverse. Enfin, nous verrons l’importance de la planification d’expériences afin d’assurer la qualité des données expérimentales au regard de l’objectif de la modélisation.

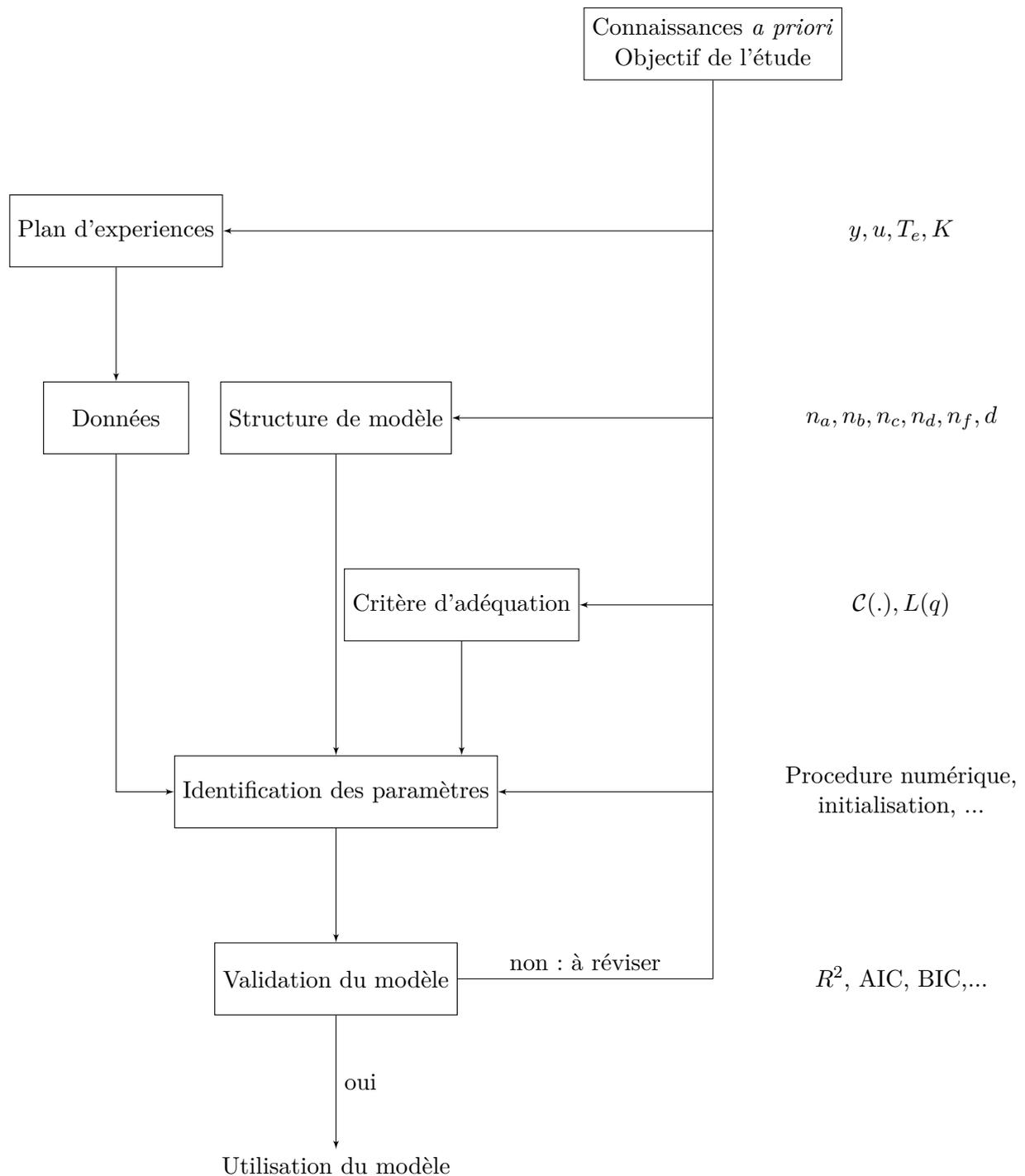


FIGURE 1.2 – Processus itératif de l'identification de système

## 1.2 Historique

Un rappel historique sur l'évolution de l'identification des systèmes dynamiques a été proposé par M. Gevers en 2006 [7]. Cette discipline s'est construite en se nourrissant de travaux réalisés dans des secteurs connexes comme les statistiques et l'économétrie, et plus précisément à partir des méthodes développées pour analyser et modéliser les séries temporelles. Bien que les besoins motivant le développement des méthodes d'identification concernent un large spectre d'applications, c'est en automatique que l'identification a connu un développement méthodologique depuis les années 1960 pour répondre aux attentes liées au contrôle des systèmes dynamiques. Auparavant, les connaissances sur le comportement des systèmes étaient décrites par des représentations graphiques comme les diagrammes de Bode, les lieux de Nyquist ou ceux de Black-Nichols. Le concept de commande des systèmes fondée sur des modèles paramétriques va connaître un nouvel essor dans les années 60 avec les travaux de Ho et Kalman en introduisant la représentation d'état utilisée pour la conception de lois de commande optimale [8, 9]. Leurs travaux vont notamment introduire la théorie de la réalisation permettant de construire une représentation d'état à partir des échantillons de la réponse impulsionnelle des systèmes étudiés. L'année 1965 peut être considérée comme la date de naissance officielle de l'identification avec un autre article fondateur proposé par K. J. Åström et T. Bohlin [10, 11] à l'origine de l'école *suédoise* qui a fortement contribué au développement de cette discipline. En 1970, un autre ouvrage majeur est celui de Box et Jenkins qui propose une procédure générale de l'identification des systèmes [12]. Un an plus tard, K. J. Åström et P. Eykhoff [13] proposent une revue de l'identification des systèmes dans laquelle ils rappellent les fondamentaux de cette discipline comme le choix de la structure de modèle, celui des signaux d'excitation et celui du critère d'estimation des paramètres du modèle. Ils y présentent les bases des principales méthodes d'estimation comme celles fondées sur l'erreur de sortie et sur l'erreur généralisée qui sera appelée plus tard « erreur de prédiction » [1, 14]. Åström et Eykhoff introduisent également la méthode du maximum de vraisemblance pour l'estimation des paramètres de modèles auto-régressifs ARX et ARMAX. Un peu plus tard, la théorie déterministe de la réalisation de Ho et Kalman sera étendue par P. Faure et H. Akaike en 1970 et 1974 à la modélisation de processus stochastiques stationnaires [15, 16]. C'est cette voie qui sera ensuite reprise par W. E. Larimore [17] pour développer la première méthode dite *des sous-espaces* permettant d'identifier une représentation d'état directement à partir des données d'entrée-sortie.

Dans le milieu des années 1970, la méthode de l'erreur de prédiction va officiellement apparaître [14, 18] pour connaître un essor plus important dans les années 80 avec l'ouvrage de L. Ljung [1] associé à une boîte à outils Matlab (*System Identification Toolbox*) qui, avec le développement de l'informatique, va populariser son approche. C'est à cette époque que le problème de l'identification de systèmes en boucle fermée connaît un nouveau développement [19, 20]. Vont ensuite s'en suivre plusieurs axes de développement comme ceux sur la planification d'expériences [21], l'identification directe de systèmes multivariés [22], l'identifiabilité structurelle des modèles [3], l'identification de modèles boîtes-grises [23], l'estimation de l'incertitude pour la commande robuste [24], l'identification de modèles à temps continu à partir de données échantillonnées [25, 26] et l'identification dans le domaine fréquentiel [27], etc. Toutefois à notre connaissance, depuis la naissance de cette discipline, le problème de l'identification simultanée de populations de systèmes dynamiques n'a jamais été entreprise.

## 1.3 Notations

---

$k \in \{0, 1, \dots, K - 1\}$	:	indice de temps discretisé. On a $t(k) = kT_e$ , où $t$ la variable indépendante du temps continu et $T_e$ est la période d'échantillonnage.
$u \in \mathbb{R}^K$	:	vecteur des entrées du système, avec $u(k)$ la valeur de l'entrée à l'instant $k$ .
$y \in \mathbb{R}^K$	:	vecteur des sorties du système.

---

$e \in \mathbb{R}^K$	:	$e(k)$ est une variable aléatoire distribuée identiquement et indépendamment pour chaque instant $k$ , centré sur 0 et de variance $\sigma_e^2$ . On l'appelle aussi le BCBG : bruit centré blanc gaussien.
$\hat{y} \in \mathbb{R}^K$	:	sortie du modèle ; on écrira parfois $\hat{y}(\hat{\theta})$ pour mettre en évidence sa dépendance des paramètres du modèle.
$\varepsilon(\theta) = \hat{y}(\theta) - y \in \mathbb{R}^K$	:	erreur de sortie.
$\psi(\theta, k) = \partial_{\theta} \varepsilon(k, \theta)$	:	gradient de l'erreur de prédiction à l'instant $k$ .
$A(q), B(q), C(q), D(q), F(q)$	:	polynômes de la structure générale de modèle.
$q^{-1}$	:	opérateur retard.
$n_a, n_b, n_c, n_d, n_f$	:	nombre de paramètres des polynômes $A(q), B(q), C(q), D(q)$ et $F(q)$ .
$N = n_a + n_b + n_c + n_d + n_f + 1$	:	nombre total de paramètres dans la structure générale.
$\theta \in \mathbb{R}^N$	:	contient tous les paramètres des polynômes à estimer.
$\Theta$	:	regroupe l'ensemble des paramètres à estimer (ceux de la partie déterministe et de la partie stochastique du modèle) soit $\Theta = \{\theta, \sigma_e^2\}$ .

---

## 1.4 Représentation des systèmes

**Modèle linéaire à temps discret à paramètres concentrés et constants.** Dans le cadre de cette thèse, les signaux d'entrée-sortie  $u(k)$  et  $y(k)$  des systèmes à identifier sont échantillonnés et quantifiés par des systèmes numériques d'acquisition de données avec une période d'échantillonnage  $T_e$  supposée constante et  $k \in \{0, \dots, K-1\}$  désigne la variable indépendante du temps discret. Les systèmes à identifier sont représentés par des structures de modèle à temps discret. Même si les paramètres ne sont pas directement interprétables, ils peuvent être utilisés pour caractériser, tester et comparer les pharmacocinétiques<sup>3</sup> et les pharmacodynamies<sup>4</sup> de molécules pharmaceutiques. On se limite aussi au cas des systèmes linéaires invariants (SLI) qui peuvent être décrits par des équations aux différences ordinaires à coefficients constants et on se restreint aux systèmes à une seule entrée et une seule sortie, également appelés systèmes SISO (*Single-Input-Single-Output*).

**Identification en boucle ouverte de systèmes monovariés.** L'entrée du système est supposée être connue parfaitement et le système est étudié en boucle ouverte. L'ordre du modèle est également supposé connu, et sa recherche ne fera pas partie de ces travaux. Ces systèmes peuvent être représentés de plusieurs façons parmi lesquelles on peut citer les représentations non-paramétriques et les représentations paramétriques.

### 1.4.1 Représentation non-paramétrique

La représentation non-paramétrique<sup>5</sup> la plus utilisée est la réponse impulsionnelle (R.I) du système. En effet, une fois accessible, on peut prédire la sortie du système en réaction à une entrée quelconque en calculant le produit de convolution entre ce signal d'entrée et la R.I. Pour les systèmes causaux, la

---

3. Ce que le corps fait du médicament, typiquement on étudie le déplacement et l'élimination d'un médicament dans le corps.

4. Ce que le médicament fait au corps. Par exemple, l'étude du taux du sucre dans le sang après injection d'insuline est une étude de pharmacodynamie.

5. La représentation non paramétrique contient en fait une infinité de paramètres, on l'appelle non-paramétrique car il s'agit d'un signal que l'on ne cherche pas à résumer par une représentation paramétrique parcimonieuse.

sortie  $y(k)$  s'écrit :

$$y(k) = h(k) * u(k) = \sum_{i=0}^{+\infty} h(i)u(k-i). \quad (1.2)$$

Cette représentation peut être facilement exploitée dans le cadre des systèmes représentés par des filtres à réponse impulsionnelle finie (RIF). Cependant, pour les systèmes à réponse impulsionnelle infinie (RII), on ne peut obtenir que des approximations de la R.I. Ainsi, cette représentation n'est pas souvent utilisée en identification de systèmes, même s'il est parfois possible d'approcher un filtre RII par un filtre RIF d'ordre élevé.

## 1.4.2 Représentation paramétrique

### 1.4.2.1 Équation aux différences

Une première forme de représentation à temps discret des systèmes SLI est fondée sur les équations aux différences. L'avantage de cette représentation est que les mesures passées de la sortie  $y$  sont disponibles et les seules inconnues sont les paramètres :  $\theta = [a_1, \dots, a_{n_a}, b_0, \dots, b_{n_b}]^T$ ,

$$y(k) = a_1 y(k-1) + \dots + a_{n_a} y(k-n_a) + b_0 u(k-d) + \dots + b_{n_b} u(k-d-n_b), \quad (1.3)$$

où  $d$  correspond au nombre d'échantillons de retard de la sortie par rapport à l'entrée, avec  $d \geq 1$ . On remarque que  $y$  s'exprime linéairement par rapport à ses paramètres. En version matricielle nous avons :

$$y = \Phi \theta \quad (1.4)$$

où  $\Phi$  est la matrice formée des signaux d'entrées-sorties retardés, voir section 1.5.7.

### 1.4.2.2 Fonction de transfert

La fonction de transfert est très utilisée en automatique ; elle permet de représenter un système sous la forme d'un filtre défini par :

$$G(q) = \frac{y(k)}{u(k)} = q^{-d} \frac{b_0 + b_1 q^{-1} + \dots + b_{n_b} q^{-n_b}}{1 + a_1 q^{-1} + \dots + a_{n_a} q^{-n_a}}, \quad (1.5)$$

où  $d$  représente le retard systématique de l'action de l'entrée sur la sortie. Il est parfois plus intéressant de factoriser les polynômes du numérateur et du dénominateur, de sorte à faire ressortir explicitement les racines des polynômes :

$$G(q) = q^{-d+n_a-n_b} K_0 \frac{(q-z_1)(q-z_2)\dots(q-z_{n_b})}{(q-p_1)(q-p_2)\dots(q-p_{n_a})}, \quad (1.6)$$

où  $K_0 = b_0$  est le gain de l'entrée,  $z_n$  sont les zéros, et  $p_n$  sont les pôles du système. Tous ces paramètres caractérisent complètement le système.

Chaque monome  $(q-z_n)$  du numérateur représente un filtre RIF auquel est associée une réponse impulsionnelle simple d'une longueur de deux échantillons. Dans le cas où  $z_n$  est un complexe alors, puisque les coefficients du polynôme  $B(q)$  sont réels, il est nécessairement accompagné de son complexe conjugué, et la R.I du filtre RIF correspondant a une longueur de trois échantillons. La figure 1.3 représente ce lien entre zéros et R.I.

De la même manière, chaque monome  $(q-p_n)$  du dénominateur représente un filtre RII auquel est associée une R.I du premier ordre oscillante et/ou à décroissance exponentielle. Dans le cas où  $p_n$  est un complexe alors, puisque les coefficients du polynôme  $A(q)$  sont réels, il est nécessairement accompagné de son complexe conjugué, et la réponse impulsionnelle du filtre RII est oscillante. Lorsque le pôle a sa partie réelle négative, la R.I change de signe à chaque échantillon. Les pôles doivent rester à l'intérieur du cercle unité pour garantir la stabilité du système, dans le cas contraire les exponentielles amorties deviennent des exponentielles divergentes. La figure 1.4 représente ce lien entre pôles et R.I.

Enfin, la réponse impulsionnelle du système est le produit de convolution de toutes les réponses de ces filtres multiplié par  $K_0$  et retardé de  $-d+n_a-n_b$  échantillons.

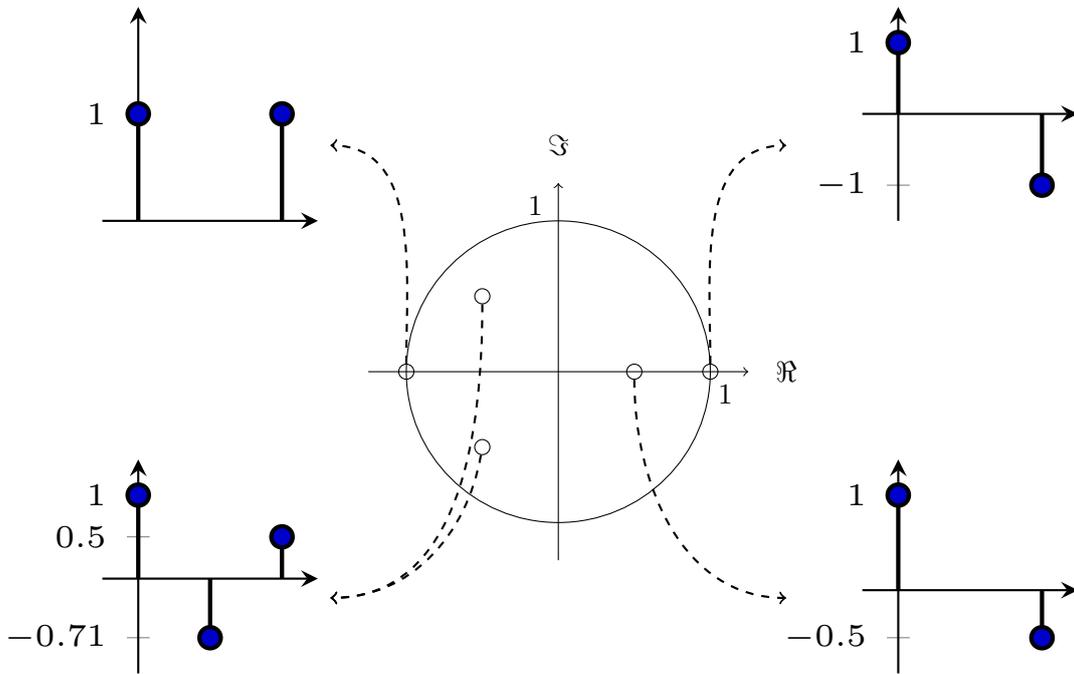


FIGURE 1.3 – **Lieu des zéros sur le cercle unité.** Lien entre la position d'un zéro sur le cercle unité et la réponse impulsionnelle (R.I) engendrée. À noter que les zéros peuvent être à l'extérieur du cercle. La R.I d'un zéro réel correspond à un 1 suivi de l'opposé du zéro  $\{1, z_n\}$ , et pour un couple de complexes conjugués la R.I est  $\{1, 2 \cos(z_n), |z_n|^2\}$

### 1.4.2.3 Représentation d'état

Dans un modèle d'état linéaire, des variables dites « d'état » sont introduites, représentant la mémoire du système, ainsi il est possible de prédire  $y(k+1)$  uniquement en ayant connaissance de ce qu'il s'est passé à l'instant  $k$  :

$$\begin{cases} x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) \\ y(k) = Cx(k) + Du(k) \end{cases}, \quad (1.7)$$

où  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ,  $B \in \mathbb{R}^{n \times n_u}$ ,  $C \in \mathbb{R}^{n_y \times n}$ ,  $D \in \mathbb{R}^{n_y \times n_u}$  sont des matrices et  $x(k)$  est un vecteur qui a pour longueur  $n$  l'ordre du système,  $n_u$  étant le nombre d'entrées et  $n_y$  le nombre de sorties. Cette représentation est pratique pour mettre en évidence les couplages entre les différentes variables. Toutefois, il y a non unicité des matrices pour représenter le même système. Une infinité de réalisation d'état est possible et plusieurs paramétrisations canoniques existent. Par exemple, la forme diagonale impose que  $A$  soit diagonale ou diagonale par bloc s'il y a présence de pôle complexes conjugués. La forme compagne impose à  $B$  d'être un vecteur unitaire, etc. Un autre avantage de cette représentation est la facilité qu'elle offre pour traiter les systèmes *multi-variables* (MIMO : *Multiple-Input Multiple-Output*).

### 1.4.3 Relation entre les représentations

Puisque toutes ces représentations sont capables de décrire le même système, il est possible de passer de l'une à l'autre moyennant quelques transformations. La figure 1.5 représente ces différents liens.

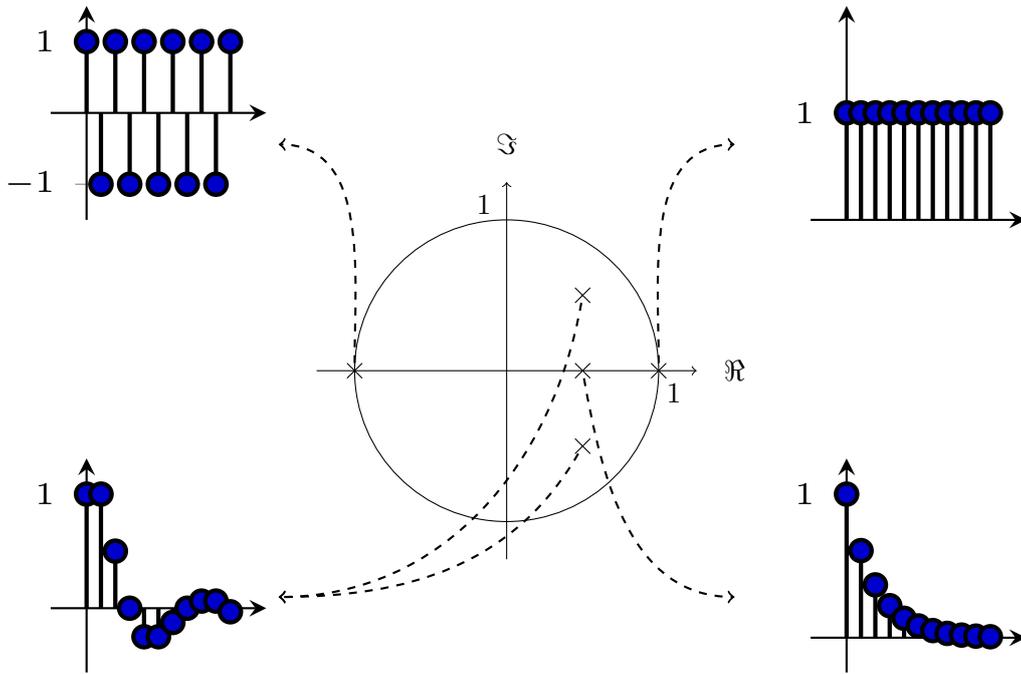


FIGURE 1.4 – **Lieu des pôles sur le cercle unité.** Lien entre la position d'un pôle sur le cercle unité et la réponse impulsionnelle (R.I) engendrée. À noter que les pôles sur le cercle unité sont à la limite de la stabilité et que ceux qui sortent du cercle unité sont instables.

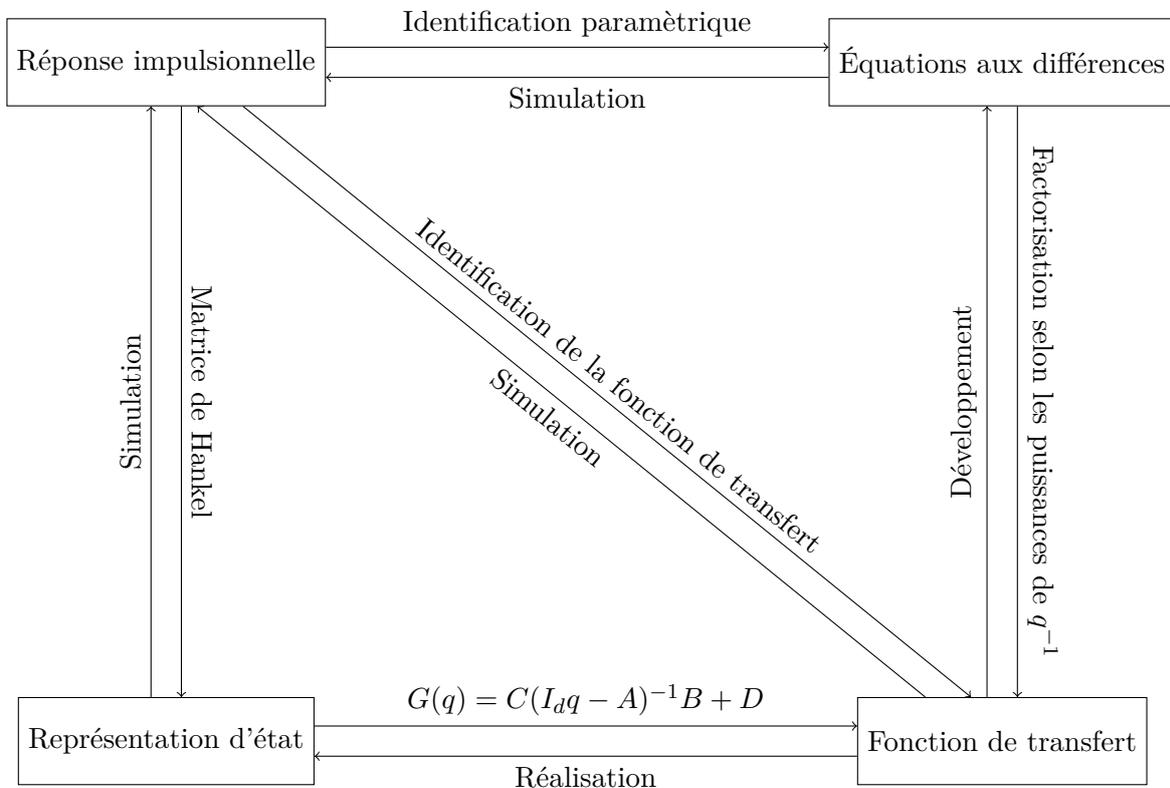


FIGURE 1.5 – Les différents liens entre les représentations

## 1.5 Structures de modèle et bruit

### 1.5.1 Le bruit

Bruits de mesure, erreurs résiduelles, erreurs de modélisation, facteur de nuisance, perturbations, incertitudes, etc. : tous ces facteurs sont autant de raisons qui justifient qu'un modèle n'est qu'une approximation d'un système réel. "*Tous les modèles sont faux mais certains sont utiles*", disait George Box. On peut aussi citer la phrase de Paul Valérie : "*Tout ce qui est simple est faux, tout ce qui ne l'est pas est inutilisable*". Il est surprenant que ce soit un littéraire qui ait aussi bien décrit la difficulté à laquelle doit faire face le mathématicien. Au moment de définir le modèle, il est donc important de spécifier la structure stochastique représentant la partie inexpliquée de la réponse que nous résumerons sous le nom de bruit.

Le bruit est représenté par processus composé de variables aléatoires (v.a). Une v.a est complètement définie par sa densité de probabilité que l'on se contente souvent de résumer par ses deux premiers moments statistiques : l'espérance et la variance. En particulier, l'espérance de la v.a est supposée nulle<sup>6</sup> pour des raisons d'identifiabilité et la variance est un paramètre à estimer. Il n'est donc pas nécessaire de connaître la distribution de la v.a pour obtenir une estimée de  $\theta$ . Toutefois, dès lors que l'on souhaite obtenir une solution optimale et des intervalles de confiances sur les paramètres estimés, il devient nécessaire d'établir des hypothèses sur la distribution du bruit, voir chapitre 2.

### 1.5.2 La vraie structure de modèle

L'introduction du modèle "vrai", et des paramètres "vrais" du système est une hypothèse invérifiable en pratique. Grâce à elle nous pouvons exprimer la réponse mesurée du système sous la forme suivante :

$$y(k) = f(y(k-1), u(k), q^{-1}, \theta_0) + g(e(k), q^{-1}, \theta_0), \quad (1.8)$$

où  $f(\dots, \theta_0)$  et  $g(\dots, \theta_0)$  sont des fonctions définissant la vraie structure de modèle, et  $\theta_0$  sont les paramètres vrais du système.  $e(k)$  est distribuée identiquement et indépendamment pour chaque  $k$ , centré sur 0 et de variance  $\sigma_e^2$ ; on l'appelle alors bruit blanc<sup>7</sup>. L'indépendance de  $e(k)$  par rapport à  $u(k)$  pour tout  $k$  est aussi nécessaire, voir section 1.6.2.1. De cette manière lorsque l'estimée  $\hat{\theta}$  tend vers  $\theta_0$ , alors  $\hat{y}$  tend vers  $y$ , et les résidus  $\varepsilon(k)$  tendent vers  $e(k)$ .

### 1.5.3 Analyse des résidus

La partie stochastique n'étant pas mesurée, il est impossible de comparer  $\varepsilon(k)$  avec  $e(k)$ . Par contre, on connaît les propriétés de  $e(k)$ , la validation du modèle revient alors à analyser les résidus :

$$\varepsilon(k, \theta) = g^{-1}(y(k) - f(y(k-1), u(k), q^{-1}, \theta), \theta), \quad (1.9)$$

où  $\varepsilon(k, \theta)$  est une estimation de  $e(k)$ . On appelle aussi  $\varepsilon$  le résidu ou encore l'erreur de prédiction. Étant données les propriétés supposées sur  $e$ , lorsqu'une qu'une estimée  $\hat{\theta}$  de  $\theta$  est disponible, l'analyse des résidus va consister à tester au minimum la nullité de l'espérance de  $\varepsilon(k, \hat{\theta})$  et celle de la fonction d'autocorrélation  $R_{\varepsilon, \varepsilon}(\tau, \hat{\theta})$  de  $\varepsilon$  pour des décalages  $\tau$  non nuls et celle de la fonction d'intercorrélacion  $R_{\varepsilon, u}(\tau, \hat{\theta})$  entre  $\varepsilon$  et  $u$ , avec :

$$R_{\varepsilon, \varepsilon}(\tau, \theta) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{K-1} \varepsilon(k, \theta) \varepsilon(k - \tau, \theta) \quad (1.10)$$

$$R_{\varepsilon, u}(\tau, \theta) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{K-1} \varepsilon(k, \theta) u(k - \tau), \quad (1.11)$$

6. Si l'espérance de la variable n'est pas égale à zéros alors on a affaire à une erreur systématique. Dans ce cas, le statisticien n'a d'autre choix que de la noyer dans l'estimée de  $\theta$  pour des raisons d'identifiabilité. Les méthodes statistiques sont inefficaces pour détecter les erreurs systématiques sauf si l'on connaît la valeur de  $\theta$  ou que l'on a à disposition des échantillons de mesure d'un autre appareil certifié sans erreurs systématiques. L'objectif de l'étude serait alors de tester l'outils de mesure.

7. L'appellation « bruit blanc » provient du fait que sa densité spectrale de puissance est constante en tout point fréquentiel, tout comme le spectre de la lumière blanche.

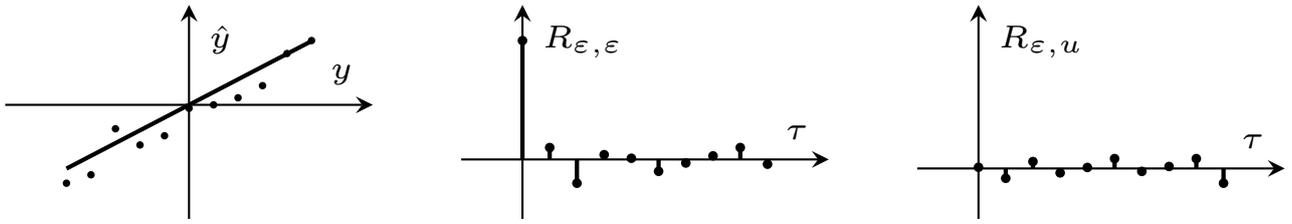


FIGURE 1.6 – Trois graphiques illustrant les résultats *types* d’une analyse des résidus issus d’une *bonne* identification

dans le cas où  $\epsilon$  et  $u$  sont de moyenne nulle. Pour un bon modèle on s’attend donc à avoir  $R_{\epsilon, \epsilon}(\tau, \hat{\theta})$  et  $R_{\epsilon, \epsilon}(\tau, \hat{\theta})$  proches de 0 pour tout  $\tau$  sauf  $R_{\epsilon, \epsilon}(0, \hat{\theta}) = \hat{\sigma}_e^2$  (figure 1.6). En pratique, des tests statistiques existent pour vérifier ces trois hypothèses.

Dans le cadre des systèmes dynamiques, le bruit blanc peut intervenir à plusieurs niveaux, et chaque cas caractérise une structure de modèle différente.

### 1.5.4 Modèle ARX

La structure de modèle ARX (*Auto-Regressive with eXogenous input*) repose sur l’équation aux différences suivante :

$$y(k) = -a_1 y(k-1) - \dots - a_{n_a} y(k-n_a) + b_0 u(k-d) + \dots + b_{n_b} u(k-n_b-d) + e(k) \quad (1.12)$$

et peut être décrite graphiquement par l’action de deux filtres en série comme indiqué sur la figure 1.7.

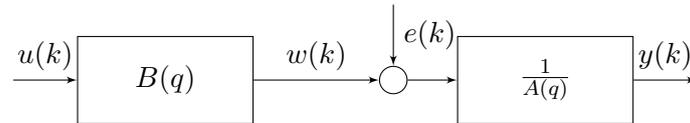


FIGURE 1.7 – Diagramme en blocs représentant la structure ARX sous forme de filtres

Dans la structure de modèle ARX, le bruit blanc est filtré par le polynôme  $1/A(q)$ . L’équation aux différences permet de mettre en évidence que la sortie du système s’exprime linéairement par rapport aux variables d’entrée et de sortie passées. C’est l’avantage de la structure ARX. Il existe une solution explicite de l’estimation des paramètres fondée sur la minimisation de l’énergie de l’erreur de prédiction par la méthode des moindres carrés linéaires, voir section 1.6.2.1. On peut aussi écrire le modèle sous forme matricielle :

$$y = \Phi \theta + e, \quad (1.13)$$

où  $y$  et  $e$  sont la concaténation des échantillons  $y(k)$  et  $e(k)$  pour  $k \in \{0, \dots, K - n_a\}$ ,  $\Phi = [\Phi_A, \Phi_B]$  comme décrit en (1.19) et (1.20),  $\theta = [a_1, \dots, a_{n_a}, b_0, \dots, b_{n_b}]^T$  est le vecteur des paramètres du modèle. Néanmoins, au regard de la représentation graphique, la faiblesse du modèle est mise en évidence. En effet, on remarque que la partie dynamique du modèle arrive en fin de chaîne, résultant en un bruit filtré ayant la même dynamique que le système. Cette hypothèse de modélisation est peu réaliste en pratique.

### 1.5.5 Modèle OE

La structure de modèle OE (*Output Error*) repose sur l’équation aux différences suivante :

$$y(k) = -f_1 y(k-1) - \dots - f_{n_f} y(k-n_f) + b_0 u(k-d) + \dots + b_{n_b} u(k-n_b-d) + e(k) + f_1 e(k-1) + \dots + f_{n_f} e(k-n_f), \quad (1.14)$$

ou encore le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} w(k) = -f_1 w(k-1) - \dots - f_{n_f} w(k-n_f) + b_0 u(k-d) + \dots + b_{n_b} u(k-n_b-d) \\ y(k) = w(k) + e(k) \end{cases}, \quad (1.15)$$

et peut être décrite graphiquement par le diagramme de la figure 1.8.

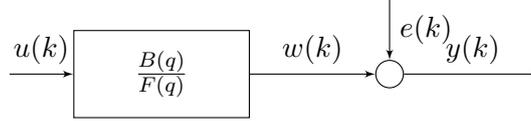


FIGURE 1.8 – Diagramme en blocs représentant la structure OE sous forme de filtres

Le modèle OE est le modèle de bruit le plus simple, il s'agit d'un bruit blanc qui vient s'ajouter à la sortie du système. La représentation graphique et le système d'équations (1.15) mettent en avant cette indépendance entre la dynamique du système et le bruit. Toutefois c'est l'équation aux différences (1.14) qui met en avant la difficulté d'estimation des paramètres. En effet, les valeurs de  $e$  aux instants  $k-1, \dots, k-n_c$  étant inconnues, il n'y a pas de formulation linéaire du problème d'estimation des paramètres et nécessite l'utilisation d'algorithmes d'optimisation itératifs souvent sensibles à l'initialisation et pouvant souffrir de problèmes de convergence vers des minima locaux, voir section 1.6.2.2.

### 1.5.6 Modèle BJ

La structure de modèle BJ, nommée ainsi en l'honneur des deux statisticiens Box & Jenkins, repose sur l'équation aux différences suivante :

$$\begin{cases} w(k) = -f_1 w(k-1) - \dots - f_{n_f} w(k-n_f) + b_0 u(k-d) + \dots + b_{n_b} u(k-n_b-d) \\ v(k) = -d_1 v(k-1) - \dots - d_{n_d} v(k-n_d) + e(k) + c_1 e(k-1) + \dots + c_{n_c} e(k-n_c) \\ y(k) = w(k) + v(k) \end{cases}, \quad (1.16)$$

et peut être décrite par la diagramme représenté en figure 1.9.

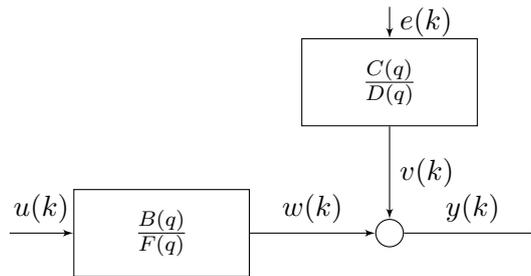


FIGURE 1.9 – Diagramme en blocs représentant la structure BJ sous forme de filtres

Le modèle de Box & Jenkins se veut d'être la description des systèmes dynamiques la plus complète avec un bruit indépendant du système mais coloré  $v(k)$ . La coloration du bruit blanc  $e(k)$  est réalisée par le filtre  $\frac{C(q)}{D(q)}$ . Là encore, le choix d'un tel modèle augmente le nombre de paramètres à estimer et doit être justifié face à un modèle plus simple de type OE.

### 1.5.7 Unification de la représentation boîte-noire

Dans son souhait de rassembler toutes les méthodes d'identification de système, L. Ljung a généralisé l'ensemble de ces modèles dans son ouvrage [1]. Le système d'équations (1.17) et la figure 1.10 permettent de décrire tous les modèles précédemment cités.

$$\begin{cases} w(k) &= -f_1 w(k-1) - \dots - f_{n_f} w(k-n_f) + b_0 u(k-d) + \dots + b_{n_b} u(k-n_b-d) \\ v(k) &= -d_1 v(k-1) - \dots - d_{n_d} v(k-n_d) + e(k) + c_1 e(k-1) + \dots + c_{n_c} e(k-n_c) \\ y(k) &= -a_1 y(k-1) - \dots - a_{n_a} y(k-n_a) + w(k) + v(k) \end{cases} \quad (1.17)$$

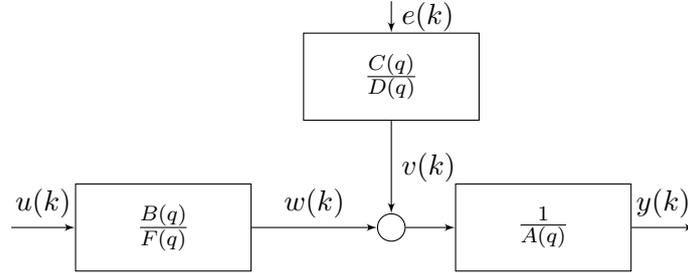


FIGURE 1.10 – Unification des modèles boîte-noires utilisées en automatique

Il est aussi possible d'écrire ce modèle matriciellement :

$$y = \Phi(\theta)\theta + e, \quad (1.18)$$

où  $\Phi(\theta)$  dépend des paramètres à estimer, il est formé par des sous-matrices concaténées suivant les colonnes  $[\Phi_A; \Phi_B; \Phi_C(\theta); \Phi_D(\theta); \Phi_F(\theta)]$ .  $\Phi_A$  contient les colonnes associées aux paramètres du polynôme  $A(q)$  et de même pour les autres polynômes :

$$\Phi_A = \begin{bmatrix} yq^{-1} & yq^{-2} & \dots & yq^{-n_a} \end{bmatrix} \quad (1.19)$$

$$\Phi_B = \begin{bmatrix} uq^{-d} & uq^{-1-d} & \dots & uq^{-n_b-d} \end{bmatrix} \quad (1.20)$$

$$\Phi_C(\theta) = \begin{bmatrix} \varepsilon(\theta)q^{-1} & \varepsilon(\theta)q^{-2} & \dots & \varepsilon(\theta)q^{-n_c} \end{bmatrix} \quad (1.21)$$

$$\Phi_D(\theta) = \begin{bmatrix} v(\theta)q^{-1} & v(\theta)q^{-2} & \dots & v(\theta)q^{-n_d} \end{bmatrix} \quad (1.22)$$

$$\Phi_F(\theta) = \begin{bmatrix} w(\theta)q^{-1} & w(\theta)q^{-2} & \dots & w(\theta)q^{-n_f} \end{bmatrix}. \quad (1.23)$$

où  $y$  est le vecteur de sortie,  $yq^{-1}$  est sa version retardée d'une unité de temps, et  $\theta$  est un vecteur contenant tous les coefficients des polynômes  $A(q), B(q), C(q), D(q), F(q)$  :  $\theta = [a_1, \dots, a_{n_a}, b_1, \dots, b_{n_b}, \dots]^T$ . Les matrices  $\Phi_A$  et  $\Phi_B$  qui sont les seules à intervenir dans les modèles ARX sont indépendantes de  $\theta$ .  $\varepsilon(\theta)$  correspond à l'erreur de prédiction décrite dans la section suivante, de même  $v$  et  $w$  sont estimés à partir de la connaissance de  $u$ ,  $\varepsilon$  et d'un jeu de paramètres  $\theta$ .

## 1.6 Estimation des paramètres

### 1.6.1 Erreur de prédiction

Connaissant les polynômes  $A(q), B(q), C(q), D(q), F(q)$ , L. Ljung montre dans [1] qu'il est possible d'estimer la sortie du système (1.17) à l'instant  $k$  par :

$$\hat{y}(k, \theta) = \frac{D(q)B(q)}{C(q)F(q)}u(k) + \left[1 - \frac{D(q)A(q)}{C(q)}\right]y(k). \quad (1.24)$$

Il est facile de constater d'après la figure 1.10 que cette estimation n'est autre que le signal  $y(k)$  auquel on soustrait l'estimation de  $e(k)$ , c'est-à-dire l'erreur de prédiction à un pas  $\varepsilon$  définie par :

$$\varepsilon(k, \theta) = \hat{y}(k, \theta) - y(k) \quad (1.25)$$

$$= \frac{D(q)B(q)}{C(q)F(q)}u(k) - \frac{D(q)A(q)}{C(q)}y(k), \quad (1.26)$$

Lorsque  $\theta$  est égal à  $\theta_0$ , les paramètres du vrai système, alors  $\varepsilon(k, \theta) = e(k)$ . Par la suite, on notera  $\varepsilon(\theta)$  le vecteur des  $\varepsilon(k, \theta)$  concaténés selon la dimension temporelle  $k$ .

### 1.6.1.1 Filtrage de l'erreur de prédiction

Suivant l'objectif de modélisation, il est possible de concevoir un filtre  $L(q)$  permettant une pondération fréquentielle de l'erreur de prédiction pour pouvoir focaliser l'estimation sur une zone spectrale particulière. Les perturbations hautes-fréquences, ou encore les dérives basses-fréquences peuvent être supprimées en choisissant judicieusement ce filtre. Toutefois, c'est un degré de liberté à manipuler avec précaution et on se restreindra ici à  $L(q) = 1$ .

### 1.6.1.2 Fonction de coût

Pour minimiser l'erreur de prédiction, différents critères peuvent être utilisés avec pour objectif de pénaliser les grandes erreurs de prédiction. Là encore, il est possible de choisir parmi plusieurs fonctions de coûts notées  $\mathcal{C}$ . Les coûts classiquement utilisés sont représentés en figure 1.11 et sont définis par :

- Coût absolu

$$\mathcal{C}(\varepsilon(\theta)) = \|\varepsilon(\theta)\|_1, \quad (1.27)$$

Cette fonction pénalise les erreurs de prédiction de façon proportionnelle à leur distance à 0.

- Coût quadratique

$$\mathcal{C}(\varepsilon(\theta)) = \|\varepsilon(\theta)\|_2^2, \quad (1.28)$$

En comparaison avec la fonction de coût absolu, celle-ci pénalise plus faiblement les erreurs de prédictions proches de 0 mais elle est plus sévère avec les erreurs de grande amplitude. Sa minimisation revient à minimiser l'énergie de l'erreur.

- Coût tout-ou-rien

$$\mathcal{C}(\varepsilon(\theta)) = \begin{cases} 0 & \text{si } \|\varepsilon(\theta)\|_1 < \delta, \\ 1 & \text{si } \|\varepsilon(\theta)\|_1 \geq \delta \end{cases}, \quad (1.29)$$

la fonction tout ou rien ne pénalise pas les erreurs en dessous de  $\delta$  puis donne le même coût aux valeurs supérieures ou égales au seuil.

Parmi ces trois possibilités, le choix le plus utilisé est celui du coût quadratique qui est plus pratique, à la fois, du point de vue de l'interprétation que celui de l'optimisation (le coût absolu n'est pas différentiable en 0 et le coût tout-ou-rien n'est pas continu). Le coût quadratique est la pénalisation utilisée par le critère des moindres carrés.

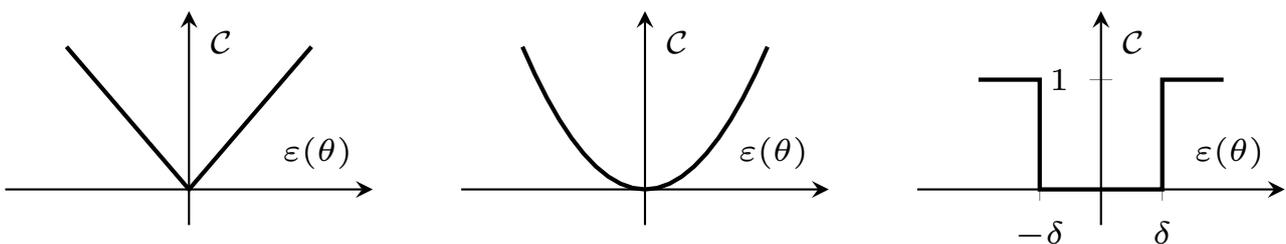


FIGURE 1.11 – Les fonctions de coût classiques. de gauche à droite, le coût absolu, le coût quadratique et le coût tout-ou-rien

## 1.6.2 Algorithme des moindres carrés

La méthode des moindres carrés est un classique de l'estimation de paramètres en traitement de données. Inventée au début du XIX<sup>ème</sup> siècle simultanément par Legendre et Gauss, cette méthode d'estimation a l'avantage d'être fondée sur le problème direct sans nécessiter d'hypothèse sur la distribution du bruit, à part qu'il est centré sur 0, i.e  $\mathbb{E}(e(k)) = 0$ , et non corrélé, i.e  $R(e(k), e(k')) = 0, \forall k \neq k'$ . L'objectif de la méthode est de minimiser l'énergie de l'erreur :

$$\hat{\theta}^{\text{MC}} = \arg \min_{\theta} \|\varepsilon(\theta)\|_2^2. \quad (1.30)$$

### 1.6.2.1 Les moindres carrés linéaires

Lorsque le modèle peut s'écrire de manière linéaire par rapport aux paramètres comme dans le cas du modèle ARX :

$$y = \Phi\theta + e, \quad (1.31)$$

où  $y$  est le vecteur des mesures de sortie,  $\theta = [a_1, \dots, a_{n_a}, b_0, \dots, b_{n_b}]^T$  est le vecteur des paramètres,  $\Phi$  est une matrice formée des mesures d'entrée-sortie retardées (cf. section 1.5.7) et  $e$  est le vecteur de bruit centré sur zéro et non corrélé. L'erreur de prédiction est alors donnée par :  $\varepsilon(\theta) = y - \Phi\theta$ .

Pour minimiser l'énergie de l'erreur, on doit calculer le gradient  $g$  et le Hessien  $H$  du critère suivant :

$$J^{\text{MC}}(\theta) = \frac{1}{2} \|\varepsilon(\theta)\|_2^2 = \frac{1}{2} (y - \Phi\theta)^T (y - \Phi\theta), \quad (1.32)$$

soit :

$$g = \frac{\partial J^{\text{MC}}(\theta)}{\partial \theta} = -\Phi^T (y - \Phi\theta) \quad (1.33)$$

$$H = \frac{\partial^2 J^{\text{MC}}(\theta)}{\partial \theta^2} = \Phi^T \Phi. \quad (1.34)$$

La matrice symétrique  $\Phi^T \Phi$  est définie positive si  $\Phi$  est une matrice de rang plein colonne. Dans ce cas, le minimum unique est obtenu pour  $g = 0$  soit :

$$\hat{\theta}^{\text{MC}} = (\Phi^T \Phi)^{-1} \Phi^T y. \quad (1.35)$$

**Exemple académique** Lorsque l'on cherche la pente  $a$  d'un modèle linéaire sans bruit  $y(k) = ax(k)$ , il suffit de prendre un échantillon :

$$a = \frac{y(k)}{x(k)} \text{ avec } x(k) \neq 0. \quad (1.36)$$

Si la mesure est entachée de bruit :

$$y(k) = ax(k) + \varepsilon(k), \quad (1.37)$$

on peut chercher à minimiser l'énergie de l'erreur :

$$e(k)^2 = (y(k) - ax(k))^2 \quad (1.38)$$

$$\frac{\partial e(k)^2}{\partial a} = -2x(k)(y(k) - ax(k)), \quad (1.39)$$

mais ne pouvant faire mieux avec un seul échantillon on trouve à nouveau  $\hat{a} = \frac{y(k)}{x(k)}$ . Lorsque plusieurs mesures sont disponibles pour  $k = 0, \dots, K-1$  ( $K > 1$ ), il est possible d'écrire le modèle comme (1.31) en posant :

$$\Phi = x \quad (1.40)$$

$$\theta = a. \quad (1.41)$$

La solution unique est alors donnée par :

$$\hat{a} = \frac{x^T y}{x^T x}. \quad (1.42)$$

**Interprétation géométrique** En minimisant le critère  $J^{\text{MC}}$  on obtient :

$$\Phi^T (y - \Phi\hat{\theta}) = 0, \quad (1.43)$$

ce qui signifie que le vecteur des résidus  $\varepsilon(\hat{\theta}) = (y - \Phi\hat{\theta})$  est orthogonal à l'espace généré par les colonnes de  $\Phi$ , et que pour tout autre vecteur  $\theta$  le produit scalaire  $(\Phi\theta)^T (y - \Phi\hat{\theta}) = 0$ , ce qui signifie que les vecteurs sont orthogonaux. On peut donc en déduire par le théorème de Pythagore que  $(y - \Phi\hat{\theta})$  est le vecteur le plus petit de tous les vecteurs  $(y - \Phi\theta)$  possibles. En d'autres termes, il n'existe pas de vecteur  $\Phi\theta$  appartenant à l'espace  $\Phi$  plus proche de  $y$  que ne l'est  $\Phi\hat{\theta}$  comme le montre la figure 1.12 pour le cas à deux dimensions.

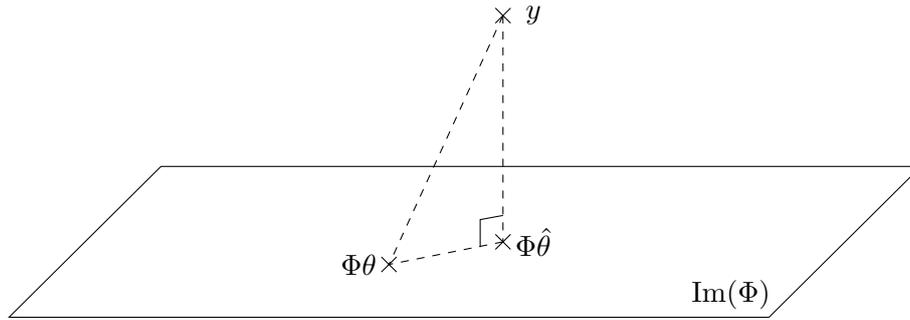


FIGURE 1.12 – Interprétation géométrique des moindres carrés

### 1.6.2.2 Les moindres carrés non-linéaires

Lorsque le modèle ne s'exprime pas de façon linéaire par rapport aux paramètres, il n'est plus possible d'obtenir une solution explicite au critère des moindres carrés. Soit

$$y = f(\theta) + e, \quad (1.44)$$

où  $f(\cdot)$  est une fonction non linéaire des paramètres  $\theta$ . Des méthodes d'optimisation itératives sont alors utilisées pour minimiser le critère des moindres carrés (1.32). En général  $\theta$  est mis à jour selon la relation :

$$\hat{\theta}^{(s+1)} = \hat{\theta}^{(s)} + \alpha d^{(s)}, \quad (1.45)$$

où  $d^{(s)}$  est une direction de descente basée sur l'information contenue dans  $J^{MC}(\theta^{(s)})$  et  $\alpha$  est un pas déterminé de sorte qu'une descente suffisante soit obtenue à chaque itération. Différentes méthodes existent alors pour choisir cette direction, les principales sont rappelées ci-dessous et pour plus de précisions sur ce sujet le lecteur est invité à lire l'ouvrage d'E. Walter en 2015 [28].

- **Algorithme du gradient**

On choisit  $d^{(s)}$  la direction de la plus profonde descente au point courant :

$$d^{(s)} = -g(\theta^{(s)}), \quad (1.46)$$

où le gradient du critère des moindres carrés  $g(\theta)$  dans le cas non-linéaire s'écrit :

$$g(\theta) = \frac{1}{2} \frac{\partial \varepsilon(\theta)^T \varepsilon(\theta)}{\partial \theta} \quad (1.47)$$

$$= -\psi(\theta)^T \varepsilon(\theta), \quad (1.48)$$

avec  $\psi(\theta)$  la matrice jacobienne de  $f(\theta)$ . Cette méthode permet de converger rapidement vers un minimum mais elle donne de piètres performances proche de la solution.

- **Algorithme de Newton**

On choisit  $d^{(s)}$  dans la direction de Newton :

$$d^{(s)} = -H(\theta^{(s)})^{-1} g(\theta^{(s)}), \quad (1.49)$$

où  $H(\theta)$  est le hessien du critère :

$$H(\theta) = \left[ \psi(\theta)^T \psi(\theta) - \frac{\partial \psi(\theta)^T \varepsilon(\theta^{(s)})}{\partial \theta} \right]. \quad (1.50)$$

Cet algorithme est très efficace. En particulier, on montre que si la matrice hessienne est définie positive et que l'algorithme est correctement initialisé, alors la convergence est quadratique. En revanche, cette méthode peut être très coûteuse en calcul puisque  $H(\theta)$  doit être calculé puis inversé à chaque itération.

- **Algorithme de Gauss-Newton**

À la croisée des chemins entre la méthode du gradient et celle de Newton et dans l'objectif d'améliorer les performances calculatoires de la méthode de Newton, la méthode de Gauss-Newton a été développée avec l'idée principale que la partie  $-\frac{\partial \psi(\theta)^T \varepsilon(\hat{\theta}^{(s)})}{\partial \theta}$  de  $H(\theta)$  est proche de zéro aux environs de la solution car  $\varepsilon \rightarrow 0$  et qu'elle n'est pas très importante loin de la solution. Ainsi la direction de descente devient :

$$d^{(s)} = -[\psi(\theta^{(s)})^T \psi(\theta^{(s)})]^{-1} g(\theta^{(s)}), \quad (1.51)$$

Ainsi seul le gradient  $\psi(\theta)$  doit être calculé à chaque itération.

Enfin à propos de  $\alpha$ , en général il est laissé à 1 pour toutes les itérations. Toutefois il est possible que les paramètres  $\theta^{(s+1)}$  augmentent la valeur du critère (1.32) si  $\alpha$  est trop grand, si c'est le cas alors  $\alpha$  peut être ajusté de sorte à assurer la diminution du critère à chacune des itérations. Dans ce cas la méthode de Gauss-Newton devient la méthode de Gauss-Newton amorti.

### 1.6.3 Calcul du gradient

Pour le modèle *boîte-noire* généralisé (1.17), le calcul de  $\psi(\theta)$  s'obtient par filtrage des colonnes de  $\Phi$ . Pour faciliter la lecture, l'introduction de notations est nécessaire, par exemple les colonnes de  $\psi(\theta)$  associées aux paramètres du filtre  $A(q)$  seront notées  $\psi_A(\theta)$ . Les résultats des calculs donnés ici sont tirés de [1, p. 330].

$$\psi_A(\theta) = -\frac{D(q)}{C(q)} \Phi_A \quad (1.52)$$

$$\psi_B(\theta) = -\frac{D(q)}{C(q)F(q)} \Phi_B \quad (1.53)$$

$$\psi_C(\theta) = \frac{1}{C(q)} \Phi_C(\theta) \quad (1.54)$$

$$\psi_D(\theta) = -\frac{1}{C(q)} \Phi_D(\theta) \quad (1.55)$$

$$\psi_F(\theta) = \frac{D(q)}{C(q)F(q)} \Phi_F(\theta). \quad (1.56)$$

- **Cas ARX**

Si on cherche à identifier les paramètres du modèle ARX par moindres carrés non-linéaires, on a  $C(q) = D(q) = F(q) = 1$  et  $\Phi_A$  et  $\Phi_B$  sont les seules matrices non vides. Ainsi  $\psi(\theta) = \Phi$ . De ce fait,

$$d^{(s)} = [\Phi \Phi]^T \Phi^{-1} [\Phi^T \varepsilon(\theta^{(s)})] \quad (1.57)$$

$$= [\Phi \Phi]^T \Phi^{-1} [\Phi y] - [\Phi \Phi]^T \Phi^{-1} [\Phi^T \Phi \theta^{(s)}] \quad (1.58)$$

$$= \theta^{\text{MC}} - \theta^{(s)}. \quad (1.59)$$

Si  $\alpha$  est égal à 1, alors dès la première itération on a :  $\theta^{(1)} = \theta^{(0)} + \theta^{\text{MC}} - \theta^{(0)}$ , ce qui correspond à l'estimée des moindres carrés linéaires.

- **Cas OE**

Pour le modèle OE,  $C(q) = D(q) = 1$  et  $\Phi_B$  et  $\Phi_F$  sont non vides. On obtient donc directement  $\psi(\theta)$  en filtrant  $\Phi$  par le filtre  $\frac{1}{F(q)}$

$$\psi(\theta) = \frac{1}{F(q)} \Phi. \quad (1.60)$$

## 1.7 Identifiabilités

On trouve dans la littérature un certain nombre de terminologies associées à l'identifiabilité avec parfois des définitions équivalentes portant des noms différents et, inversement, des définitions différentes portant le même nom [29]. Dans [4], S. Dobre a analysé une série de notations et de définitions afin de les classer en espérant une meilleure compréhension de cette notion. Nous reprenons ici en guise de rappel les principaux éléments de cette classification. Comme précisé précédemment, l'estimation des paramètres d'un modèle est une classe de problème inverse et les facteurs pouvant influencer la qualité de cette inversion sont :

- la complexité de la structure ;
- les signaux d'entrée, les conditions initiales et les instants de mesure (planification expérimentale, voir section suivante) ;
- l'estimateur (fonction de coût, méthode d'optimisation, etc.) ;
- le bruit de sortie.

Dès 1970 plusieurs définitions de l'identifiabilité ont été formulées, en fonction de ces différents facteurs d'impact :

- dans [30], l'identifiabilité est présentée comme un problème d'unicité de solution dans un cadre idéalisé dépendant seulement de la structure du modèle (signaux non-bruités, signal d'entrée et période d'échantillonnage librement choisis) ;
- dans [31,32] le signal d'entrée n'est plus idéal et l'identifiabilité est présentée comme la discernabilité des variables de sortie ;
- dans [33,34] l'identifiabilité inclut le choix de l'estimateur et se définit par l'existence d'un optimum global ou local ;
- enfin dans [35,36], l'identifiabilité prend en compte les erreurs sur les données et devient l'étude de la convergence en probabilité de l'estimateur.

À ces notions s'ajoute le type d'analyse qui peut être soit qualitative, « *le modèle est ou n'est pas identifiable* », soit quantitative via un *degré* d'identifiabilité. Enfin, il faut ajouter le caractère local ou globale de l'analyse. Dans sa thèse [4], S. Dobre retient trois classes d'identifiabilité : l'identifiabilité *a priori*, l'identifiabilité *a posteriori*, et l'identifiabilité pratique. Le qualificatif *a priori* / *a posteriori* précise si l'analyse est effectuée avant ou après expérience.

### 1.7.1 Identifiabilité *a priori*

L'identifiabilité *a priori* revient à tester l'existence et l'unicité du problème inverse en ne considérant que la structure du modèle, indépendamment de toute expérience. C'est un cadre idéal dans lequel on recherche s'il existe une solution unique (identifiabilité globale) ou un nombre fini de solutions (identifiabilité locale) à l'estimation des paramètres. Par conséquent, l'étude de l'identifiabilité *a priori* revient à tester l'existence et l'unicité du vecteur des paramètres, c'est-à-dire les deux premières conditions pour que le problème d'estimation soit bien-posé au sens de HADAMARD. Notons que cette notion est voisine de l'observabilité qui exprime l'existence et l'unicité du vecteur d'état correspondant à un comportement entrée-sortie donné [37].

L'objectif de l'identifiabilité *a priori* est de vérifier que deux vecteurs de paramètres différents n'entraînent pas le même comportement entrée-sortie, ce qui se traduit par :

$$\exists (u, x_0) \in \mathbb{U} \times \mathbb{R}^{n_x} \text{ tq } y_{\mathcal{M}}(t, u, \theta) = y_{\mathcal{M}}(t, u, \theta^*) \quad \forall t \in \mathbb{T}, \quad (1.61)$$

$$\begin{aligned} &\Downarrow \\ \theta &= \theta^*, \end{aligned} \quad (1.62)$$

où  $\theta^*$  et  $\theta$  appartiennent à l'ensemble des paramètres admissibles *a priori*. Cette étude se réalise dans le cadre théorique (idéal) suivant [38] :

1. le système et le modèle ont des structures identiques (pas d'erreur de caractérisation) ;
2. les signaux d'entrée–sortie sont non bruités ;
3. l'entrée à appliquer et les instants de mesure peuvent être choisis librement (ce qui sous-entend qu'ils sont indépendants des paramètres et des autres variables).

Le concept d'identifiabilité *a priori* a été traité dès le début des années 1970 selon différentes définitions [30, 32, 33]. Ces définitions et d'autres plus récentes, ainsi que des comparaisons, peuvent être trouvées dans l'état de l'art de NGUYEN [39], l'ouvrage édité par WALTER [40] et la thèse de NOIRET [41].

### 1.7.2 Identifiabilité *a posteriori*

Une fois l'identifiabilité *a priori* de la structure démontrée, il est alors important de vérifier que la condition d'unicité de la solution du problème inverse (estimation) est toujours vérifiée *a posteriori*, c.à.d. avec les données entrée–sortie disponibles. La différence entre les cadres d'étude des identifiabilités *a priori* et *a posteriori* concerne les entrées, les conditions initiales et les instants de mesure : ils ne sont plus libres mais imposés. Cette situation se produit lorsque les expériences ne sont pas possibles ou pas autorisées, ou lorsqu'on utilise des informations archivées dans des bases de données [38, 42, 43]. Ce fut notamment le cas dans [44] où l'objectif était d'identifier des biefs de rivières à partir de données de production archivées par un système de supervision. Le cadre de l'identifiabilité *a posteriori* est donc le suivant :

1. le système et le modèle ont des structures identiques (pas d'erreur de caractérisation) ;
2. les signaux d'entrée–sortie sont non bruités ;
3. les entrées, les conditions initiales et les instants de mesure  $\{t_k\}_{k=0,\dots,K-1}$  sont imposés (conditions expérimentales).

Cette étude est donc toujours réalisée dans un cadre théorique, même si celui-ci n'est plus idéal. La structure est *a posteriori globalement identifiable* en  $\theta^* \in \mathbb{P}$  si :

$$\text{pour } u(t_k) \text{ et } x_0 \text{ donnés, } \forall \theta \in \mathbb{P}, \quad \forall t_k, k \in \{0, \dots, K-1\} \text{ on a} \\ y_{\mathcal{M}}(t_k, u, x_0, \theta) = y_{\mathcal{M}}(t_k, u, x_0, \theta^*) \implies \theta = \theta^*.$$

### 1.7.3 Identifiabilité pratique

L'identifiabilité pratique est complémentaire à l'identifiabilité *a priori* et proche de l'identifiabilité *a posteriori*, avec pour seule différence la présence d'incertitude sur les sorties mesurées  $y(t_k)$  décrite par un aléa  $e(t_k)$  ajouté à la réponse du modèle,  $y_m(t_k, \theta, u)$ ,

$$y(t_k) = y_m(t_k, \theta, u) + e(t_k).$$

À noter que dans notre cas  $y_m$  correspond à  $\hat{y}(k, \theta)$  donné dans le cadre de l'erreur de prédiction par l'équation (1.24).

Le cadre d'étude de l'identifiabilité pratique est le suivant :

1. le système et le modèle ont des structures identiques (pas d'erreur de caractérisation) ;
2. les données disponibles sont bruitées et le terme d'erreur vérifie l'hypothèse d'homoscédasticité suivante  $\{e(t_k)\}_k \stackrel{i.i.d.}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma_e^2)$  ;
3. les entrées, les conditions initiales et les instants de mesure sont imposées (conditions expérimentales).

Tenant compte du cadre stochastique du problème, la définition 1.7.2 de l'identifiabilité n'est plus valable et nous devons nous placer dans un cadre probabiliste. Nous verrons dans le chapitre 2, que la distribution des paramètres avec la méthode du maximum de vraisemblance est donnée par :

$$\hat{\Theta}^{\text{MV}} \stackrel{I \rightarrow \infty}{\sim} \mathcal{N}(\Theta_0, \mathcal{I}_y^{-1}(\Theta_0)). \quad (1.63)$$

où les différents  $\Theta$  sont composés de leur  $\{\theta, \sigma_e^2\}$  respectifs et  $\mathcal{I}_y$  correspond à la matrice d'information de Fisher du modèle. Dans la section 2.4.2.3, nous verrons le lien qui existe entre les moindres carrés et l'estimateur du maximum de vraisemblance pour le modèle Gaussien. Cela nous permet de donner la matrice d'information de Fisher pour le modèle linéaire comme étant :

$$\mathcal{I}_y = \sigma_e^2 (\Phi^T \Phi)^{-1} \quad (1.64)$$

lorsque  $\Phi$  est déterministe comme c'est le cas pour la structure ARX car  $u(k)$  et  $y(k)$  sont connus, ou bien pour les autres structure de modèle :

$$\mathcal{I}_y = -\mathbb{E}_\theta \left[ -\sigma_e^2 (\Phi(\theta)^T \Phi(\theta))^{-1} \right] \quad (1.65)$$

Parmi les conditions répondant à la question « *est-ce que le modèle est identifiable ?* », il y a l'inversibilité de la matrice  $\Phi^T \Phi$  ou l'existence de l'espérance dans l'équation (1.65). Pour assurer une bonne identifiabilité il faut alors que  $\Phi$  soit de rang plein (ce qui revient à dire que la période d'échantillonnage est adaptée à la dynamique du modèle pour que les signaux formant les colonnes de  $\Phi$  évoluent suffisamment d'un échantillon à l'autre) et il faut que la puissance du bruit soit faible. En ce sens, l'identifiabilité *a posteriori* est une condition nécessaire mais non suffisante pour l'identifiabilité pratique.

## 1.8 Planification d'expériences

La notion de planification d'expériences émane initialement du secteur des statistiques et son origine historique est liée aux travaux de R. A. Fisher et de ses applications en agronomie [45]. Ses motivations étaient :

- d'éliminer autant que possible les variations naturelles des réponses étudiées ;
- d'empêcher autant que possible les effets de variables cachées conduisant à des confusions dans les conclusions des études expérimentales ;
- de détecter les relations de cause à effet avec le minimum d'effort (expériences) nécessaire.

Son approche reposait sur trois modes d'action : la randomisation, la reproduction des essais et le contrôle des erreurs expérimentales. La notion de plans d'expériences est en réalité une technique d'identification de système à la différence que les modèles utilisés sont algébriques et non pas dynamiques. Les plans d'expérience sont utilisés dans différentes applications :

- le criblage de facteurs critiques ;
- l'analyse des effets et des interactions entre facteurs ;
- l'optimisation de réponses ;
- l'optimisation de mélanges ;
- l'estimation optimale de paramètres ;
- ou encore l'analyse de sensibilité et de robustesse en simulation numérique.

Le problème de la planification d'expériences consiste à positionner des points dans un espace multidimensionnel, celui des facteurs d'entrée, de manière à répondre au mieux, au sens d'un critère prédéfini, aux objectifs précédents. Par conséquent, pour chaque type d'application il y a des plans d'expériences spécifiques. La littérature dans ce domaine est très vaste au point qu'il est difficile d'en résumer les ouvrages fondamentaux. Toutefois, quelques ouvrages ont retenu notre attention comme celui de G. E. P. Box et N. R. Draper [46] sur une nouvelle approche du problème mais également celui de G. A. Lewis, D. Mathieu et R. Phan-Tan-Luu sur les applications pharmaceutiques des plans d'expériences [47], les ouvrages pédagogiques de J. Goupy [48, 49] et enfin celui de A. Saltelli *et al.* sur les plans d'expériences simulées [50].

Plusieurs travaux ont été consacrés à l'extrapolation de la planification d'expériences au cas des systèmes dynamiques [51–54]. Le lien entre planification d'expériences et identifiabilité pratique est notamment souligné dans [55–58].

En dépit des nombreux travaux menés dans ces deux communautés, nous ne trouvons pas de références d'études portant sur la problématique conjointe du choix des entrées (facteurs et signaux d'excitation) lors de l'identification de populations de systèmes dynamiques en présence de cofacteurs qualitatifs. Cette absence de travaux sur cet axe précis conforte la méthodologie développée dans cette thèse.

## 1.9 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons présenté le problème d'identification de systèmes dynamiques linéaires de type boîte noire ainsi que les différentes structures de modèles couramment utilisées. Nous avons également présenté la méthode des moindres carrés appliquée à la minimisation de l'erreur de prédiction. Lors de la discussion sur les facteurs agissant sur le degré d'identifiabilité d'un modèle, on a vu qu'il est nécessaire d'avoir une matrice de régression bien conditionnée. Pour cela, sans donner de grandeurs quantitatives, on sait qu'il faut avoir un signal d'entrée avec un spectre fréquentiel suffisamment riche, un bruit de mesure de faible puissance et une fréquence d'échantillonnage bien choisie. Or les contraintes que l'on trouve en biologie semblent s'opposer à ces conditions. En effet, le signal d'entrée est souvent décrit par des échelons représentant les instants d'ajout de médicaments. De plus, les mesures étant généralement indirectes et à l'échelle de la cellule, elles sont souvent entachées d'erreurs importantes. Enfin, les phénomènes étudiés sont souvent un enchaînement de dynamiques rapides suivies de dynamiques lentes et la fréquence d'échantillonnage n'est pas toujours maîtrisable.

Face à ce problème les bio-statisticiens ont développés de nouvelles techniques de modélisation et M. Lavielle dans son papier intitulé « *What do we mean by identifiability in mixed effects models ?* » [59] montre que les modèles à effets mixtes, par la prise en compte de toute l'information disponible dans les reproductions d'expériences, permettent une régularisation des problèmes d'identification.

Le chapitre suivant constitue une introduction aux méthodes statistiques et aux modèles à effets mixtes.

## Chapitre 2

# Modèles à effets mixtes Modèles de population

### 2.1 Introduction

Il est risqué de vouloir donner une définition à la statistique. Maurice Kendall, statisticien britannique de renom, disait [60] : « Parmi les thèmes à propos desquels les statisticiens ne sont pas d'accord, se trouve la définition de leur science ». Néanmoins, l'objet qui réunit tous les statisticiens est la mesure (l'observation). En effet, il n'y a pas de statistiques sans mesure, et toutes les disciplines des mathématiques manipulant des mesures font appel à la statistique.

« La notion fondamentale en statistique est celle de groupe ou d'ensemble d'objets équivalents que l'on appelle population. Ce terme hérité des premières applications de la statistique qui concernaient la démographie est employé pour désigner toute collection d'objets à étudier ayant des propriétés communes. Ces objets sont appelés des individus ou unités statistiques. **La statistique traite des propriétés des populations plus que de celles des individus particuliers** ». Ce paragraphe est extrait de la première page de l'ouvrage de Gilbert Saporta, *Probabilités, analyse des données et statistique* [61].

Contrairement au recensement qui étudie l'ensemble de la population, la récolte de données est souvent réalisée par sondage, aussi intitulé échantillonnage, où seule une partie de la population, appelée *échantillon*, est étudiée. Le but est de faire de l'inférence, c'est-à-dire, d'étendre les propriétés constatées sur l'échantillon à la population. Dans cette démarche, les outils probabilistes jouent un rôle primordiale. La statistique est liée aux probabilités quasi-exclusivement dans cette branche, appelée statistique inférentielle. Il existe une autre branche principale, appelée statistique exploratoire, qui se passe de probabilité et où les objectifs sont, entre autres, la visualisation des données, la classification et la réduction de dimension. Les deux branches se rejoignent lorsque, par exemple, après une phase exploratoire, une hypothèse émerge et nécessite d'être validée ou infirmée par une analyse inférentielle.

Longtemps cloîtrée à des mesures ponctuelles, la statistique s'est construite sur cette base où chaque mesure correspond à l'entité d'intérêt. Avec l'avènement des nouvelles technologies de mesures et l'accroissement des puissances de calcul, les mesures ponctuelles laissent place à des données de plus grandes dimensions telles que des cinétiques d'évolution, appelées aussi *données longitudinales* par les statisticiens et *signaux* dans la communauté automatique.

Les méthodes statistiques ne sont pas toujours directement applicables à des signaux notamment en raison de l'hypothèse d'indépendance des observations successives qui n'est pas respectée et aussi parce que le signal mesuré n'est pas toujours la grandeur d'intérêt principale. On s'intéresse plutôt à des paramètres définissant la dynamique d'évolution des observations. Pour établir le lien entre les deux, une solution méthodologique repose sur l'utilisation de **modèles statistiques à effets mixtes**.

Ce chapitre est dédié à ce type de modèle. Après un bref historique, je vais décrire le modèle linéaire simple afin de l'étudier d'un point de vue statistique et de fournir les notions nécessaires à la compréhension des modèles à effets mixtes qui feront l'objet de la section suivante.

## 2.2 Historique

Les principales avancées sur l'estimation des modèles à effets mixtes peuvent être retrouvées dans plusieurs références [14, 62, 63]. La première utilisation de modèles à effets aléatoires remonte à 1861 avec les travaux de Airy en astronomie. Jusqu'alors les modèles étaient des modèles à effets fixes et les méthodes d'estimation associées étaient fondées sur la technique des moindres carrés. Les mesures étant réalisées toutes les nuits, Airy a introduit un effet aléatoire pour prendre en compte l'effet nuit. Cet effet, causé par les conditions atmosphériques et les conditions d'expérience, est une nuisance qu'il voulait séparer de sa mesure d'intérêt. Une avancée majeure sur les modèles à effets mixtes réside dans les travaux de Fisher en 1925. Il a notamment introduit l'analyse de la variance (ANOVA), méthode qui consiste à séparer la variance expliquée de la variance résiduelle. Cette méthode est particulièrement efficace dans le cas d'un plan d'expériences équilibré, où chaque groupe contient le même nombre d'individus. Toutefois, lorsque des données sont manquantes ou lorsque le plan est déséquilibré, la méthode n'est plus directe, et il existe différents moyens pour calculer les éléments de variance. Henderson (1953) [64] propose trois méthodes pour calculer les paramètres de variance dans le cas de plans déséquilibrés sans pour autant préciser un critère permettant de choisir la méthode la plus appropriée selon le contexte expérimental. Beaucoup de travaux ont été développés par la suite pour répondre à cette question mais toujours dans des cas particuliers. Toutefois, cette méthode nécessite une maîtrise parfaite du plan d'expériences et demeure sensible aux données manquantes.

La méthode du maximum de vraisemblance connaît un essor important avec l'avènement des ordinateurs. On peut trouver les détails de la méthode dans les travaux de Hartley et Rao (1967) [65]. Elle répond parfaitement au problème des données manquantes, notamment grâce à l'algorithme Espérance-Maximisation [66]. La méthode du maximum de vraisemblance est connue pour sa capacité à fournir une bonne estimation des paramètres lorsque la quantité de données utilisées est élevée, mais on sait également qu'elle a tendance à sous-évaluer les composantes de variance. Thompson (1962) [67] propose de maximiser la partie de la vraisemblance invariante aux effets fixes. Il introduit ainsi la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML). Les paramètres de variance fournis par REML sont équivalents à ceux utilisés pour l'ANOVA dans le cas gaussien avec un plan équilibré en ce sens qu'il prenne en compte la perte de degrés de liberté due à l'estimation des effets fixes. Il existe bien sûr d'autres méthodes pour estimer les paramètres d'un modèle à effets mixtes, comme par exemple MINQUE (*minimum-norm quadratic unbiased equation*) [68]. Cette méthode est aussi performante que REML mais avec un coût de calcul plus élevé [63]. C'est pourquoi les méthodes basées sur maximum de vraisemblance sont celles qui restent les plus utilisées.

## 2.3 Notations

Les notations utilisées dans ce chapitre sont en partie calquées sur celle de Lavielle [69].

- Lorsque cela est possible, l'indexation des variables se fera par des lettres minuscules. La lettre majuscule associée caractérisera le nombre d'éléments dans la liste. Exemple,  $i$  est l'indice des individus, il peut varier de 1 à  $I$  ;
- on note  $y_i$  le vecteur d'observations sur le  $i$ -ème individu ou bien sur le  $i$ -ème système, et  $\mathbf{y}$  l'ensemble des jeux de données pour les  $I$  individus :  $\mathbf{y} = [y_1, y_2, \dots, y_I]$ . La lettre en **gras** indique que l'on parle des données de toute la population ;
- on notera  $p_{\mathbf{y}}$  et  $p_{\theta}$  les distributions respectives de  $\mathbf{y}, \theta$  ;  $p_{\mathbf{y}|\theta}$  est la distribution de  $\mathbf{y}$  sachant  $\theta$  ; et  $p_{\mathbf{y},\theta}$  est la distribution conjointe de  $\mathbf{y}$  et  $\theta$ . Toutefois, lorsqu'il n'y a pas d'ambiguïté et pour simplifier la notation, on pourra utiliser  $p$  sans préciser l'indice. Par exemple,  $p_{\mathbf{y}}(\mathbf{y})$  est équivalent à  $p(\mathbf{y})$  ;
- on utilise la barre verticale ( $|$ ) pour définir les distributions conditionnelles. Par exemple,  $p(y_i|\theta_i)$  est la distribution de  $y_i$  sachant  $\theta_i$  ;
- on utilise le point virgule ( $;$ ) pour séparer les variables aléatoires des paramètres et variables déterministes. Par exemple,  $p(\mathbf{y}; \Theta)$  est la distribution de  $\mathbf{y}$  paramétrée en  $\Theta$  ;
- on utilise la virgule ( $,$ ) pour séparer les variables de même type.

Ainsi on écrira les densités de probabilité de cette manière :

$$p(\text{variables aléatoires inconnues} \mid \text{variables aléatoires connues} ; \text{variables non-aléatoires}) \quad (2.1)$$

## 2.4 La structure de modèle linéaire

Commençons par introduire les outils nécessaires à la compréhension et à l'estimation des paramètres d'un modèle à effets mixtes particulier : le modèle linéaire. Supposons que l'on a à disposition deux variables  $x$  et  $y$  liées par une relation de cause à effet modélisée par le modèle linéaire suivant :

$$y_i = \mu + \Upsilon x_i + w_i, \forall i = 1, \dots, I \quad (2.2)$$

où  $y_i$  est la  $i$ ème observation à expliquer et  $x_i$  est la variable explicative associée.  $x_i$  peut être aléatoire ou déterministe mais comme tout le travail d'estimation s'effectue conditionnellement à  $x$ , on utilisera les mêmes méthodes dans les deux cas. Toutefois il existe quelques différences subtiles notamment au niveau du vocabulaire. Par exemple, si  $x_i$  est déterministe, on ne parle pas de corrélation entre  $x$  et  $y$ .

Dans une démarche de statistique inférentielle,  $w_i$  doit être décrit par sa densité de probabilité. La distribution la plus utilisée en l'absence d'information *a priori* est la distribution gaussienne centrée et de variance  $\omega^2$ . On suppose en outre que la séquence  $\{w_i\}_{i=1}^I$  est indépendante et identiquement distribuée (i.i.d.). Cette condition est généralement difficile à vérifier puisque les  $w_i$  ne sont mesurés que par l'intermédiaire de  $y_i$ . Ils seront estimés par les résidus du modèle et on pourra réaliser *a posteriori* des tests d'indépendance et de normalité des résidus. On peut alors écrire dans le cas du modèle linéaire :

$$y_i \sim \mathcal{N}(\mu + \Upsilon x_i, \omega^2), \quad (2.3)$$

ou encore si  $x_i$  est la réalisation d'une variable aléatoire :

$$y_i | x_i \sim \mathcal{N}(\mu + \Upsilon x_i, \omega^2). \quad (2.4)$$

### 2.4.1 La loi normale

On connaît la distribution gaussienne d'une variable aléatoire  $y \sim \mathcal{N}(\mu, \omega^2)$  comme étant :

$$p_y(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\omega^2}} e^{-\frac{1}{2\omega^2}(x-\mu)^2} \quad (2.5)$$

La distribution gaussienne, ou plus exactement de Laplace-Gauss<sup>8</sup>, est une loi étudiée par P.-S. de Laplace (1749-1827) et C. F. Gauss (1777-1855). K. Pearson a ensuite introduit l'appellation de « loi normale » car elle est bien adaptée à la modélisation des phénomènes naturels issus de plusieurs événements aléatoires<sup>9</sup>. Bien que l'on puisse trouver les prémisses de la loi normale dans les travaux sur les jeux de dé ou de pile-ou-face, de Galilée, Bernouilli et De Moivre, c'est à la fin du XVIIIème siècle que Laplace et Gauss trouvent indépendamment et à quelques années d'intervalles l'expression de la loi normale ; le premier en reprenant les travaux de Bernouilli sur le jeu de pile-ou-face et le second dans le cadre de calculs en astronomie.

**Le raisonnement de Gauss** L'approche de Gauss est intéressante car elle permet de trouver l'équation de la loi normale pour caractériser les erreurs obtenues sur différentes observations d'une même grandeur. Il suppose que  $I$  mesures  $(y_1, y_2, \dots, y_I)$  d'une même grandeur  $\mu$  sont entachées d'une erreur :

$$y_i = \mu + w_i. \quad (2.6)$$

8. On trouvera parfois LG(.,.) à la place de  $\mathcal{N}(.,.)$

9. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Histoire\\_de\\_la\\_loi\\_normale](https://fr.wikipedia.org/wiki/Histoire_de_la_loi_normale)

Il fait ensuite l'hypothèse que les  $w_i$  sont i.i.d. De par cette indépendance, la distribution des erreurs est décrite par :

$$p(w_1, w_2, \dots, w_I) = p(w_1)p(w_2)\dots p(w_I). \quad (2.7)$$

Selon Gauss, les deux affirmations suivantes devraient être vraies simultanément :

1. le meilleur estimateur de  $\mu$  devrait être la moyenne des  $y_i$  notée  $\bar{y}$  ;
2. lorsque l'on connaît les  $y_i$ , alors  $\mu$  devrait maximiser la densité  $p(w_1, w_2, \dots, w_I)$ .

En quelques sorte, il exprime le fait que  $\bar{y}$  devrait maximiser la vraisemblance des données. Je trouve cela très intéressant qu'il fasse le raisonnement inverse de ce que l'on a l'habitude de faire. En général, on part de la loi normale pour extraire les paramètres les plus vraisemblables. Tandis que dans cette démarche il impose ce qu'il pense être la valeur la plus vraisemblable de  $\mu$ , soit  $\bar{y}$ , et il cherche la densité de  $w_i$ .

Il impose ensuite que  $p$  doit être régulière et il pose  $l = \ln(p)$  :

$$l(w_1, w_2, \dots, w_I) = l(y_1 - \mu) + l(y_2 - \mu) + \dots + l(y_I - \mu). \quad (2.8)$$

Ainsi en maximisant la log-vraisemblance de  $\mu$  pour  $I = 2$ , on obtient :

$$\left. \frac{\partial l(y_1 - \mu)}{\partial \mu} \right|_{\mu=\bar{y}} + \left. \frac{\partial l(y_2 - \mu)}{\partial \mu} \right|_{\mu=\bar{y}} = 0 \Rightarrow \frac{\partial}{\partial \mu} l\left(\frac{y_1 - y_2}{2}\right) + \frac{\partial}{\partial \mu} l\left(\frac{y_2 - y_1}{2}\right) = 0, \quad (2.9)$$

d'où il déduit que  $\frac{\partial l}{\partial \mu}$  est une fonction impaire, et donc que  $l$  est une fonction paire. De la même manière lorsque  $I = 3$  et que  $\frac{\partial l}{\partial \mu}$  est une fonction impaire :

$$\begin{aligned} & \left. \frac{\partial l(y_1 - \mu)}{\partial \mu} \right|_{\mu=\bar{y}} + \left. \frac{\partial l(y_2 - \mu)}{\partial \mu} \right|_{\mu=\bar{y}} + \left. \frac{\partial l(y_3 - \mu)}{\partial \mu} \right|_{\mu=\bar{y}} = 0 \\ \Rightarrow & \frac{\partial}{\partial \mu} l\left(\frac{2y_1 - y_2 - y_3}{3}\right) + \frac{\partial}{\partial \mu} l\left(\frac{2y_2 - y_1 - y_3}{3}\right) = \frac{\partial}{\partial \mu} l\left(\frac{y_1 + y_2 - 2y_3}{3}\right). \end{aligned} \quad (2.10)$$

Il en déduit que :

$$\frac{\partial l(u)}{\partial \mu} + \frac{\partial l(v)}{\partial \mu} = \frac{\partial l(u+v)}{\partial \mu}. \quad (2.11)$$

Par conséquent,  $\frac{\partial l(y-\mu)}{\partial \mu}$  est une fonction linéaire en  $y_i - \mu$ , donc  $l(y-\mu)$  est de la forme  $\sum_i a(y_i - \mu)^2 + b$ . On obtient finalement que  $p$  a la forme  $\lambda e^{\sum_i a(y_i - \mu)^2}$ . On retrouve ainsi la forme de « cloche » de la loi normale avec  $a = \frac{1}{2\omega^2}$  et  $e^b = \lambda = \frac{1}{\sqrt{2\pi\omega^2}}$  avec  $\omega^2$  la variance de  $w_i$ .

## 2.4.2 Maximum de vraisemblance

L'estimateur du maximum de vraisemblance doit sa popularité au fait qu'il fournit une estimation avec de bonnes propriétés asymptotiques.

### 2.4.2.1 Formulation de l'estimateur du maximum de vraisemblance

Pour obtenir la solution maximisant la fonction de vraisemblance, on procède selon les étapes décrites ci-dessous.

#### Description du modèle direct

1. On définit la structure de modèle censé décrire les variations des observations :

$$\mathbf{y} = \mathcal{F}(\theta) \diamond \mathbf{w}, \quad (2.12)$$

où  $\mathcal{F}$  désigne une fonction paramétrique,  $\theta$  le vecteur des paramètres,  $y_i$  celui des mesures sur le  $i$ -ème individus et  $\diamond$  est un opérateur décrivant comment l'influence du bruit  $w_i$  sur la variable mesurée est prise en compte. Cet opérateur peut être une l'addition, une multiplication ou encore toute autre relation décrivant l'impact du bruit sur les mesures.  $\mathcal{F}$  et  $\diamond$  sont choisis par connaissance empirique ou par hypothèse sur l'objet d'étude.

2. On choisit la densité de probabilité du bruit :

$$p_{\mathbf{w}}(\mathbf{w}|\theta_{\mathbf{w}}). \quad (2.13)$$

**Détermination de la distribution des données à partir du modèle direct et de la distribution du bruit**

$$p_{\mathbf{y}}(\mathbf{y}; \Theta, \mathcal{F}), \quad (2.14)$$

où  $\Theta = \{\theta, \theta_{\mathbf{w}}\}$ .

**Obtention de la fonction de vraisemblance** À partir du jeu de données disponible  $\mathbf{y}$ , il est alors possible d'obtenir la fonction de vraisemblance en considérant les  $\mathbf{y}$  comme connus, du moins une de leurs réalisations possibles, et les paramètres  $\Theta$  comme libres :

$$\mathcal{L}_{\mathbf{y}}(\Theta) \triangleq p_{\mathbf{y}}(\mathbf{y}; \Theta, \mathcal{F}) \quad (2.15)$$

À noter que  $\mathcal{L}_{\mathbf{y}}$  n'est pas une densité de probabilité mais bien une fonction. D'une certaine façon, la rupture entre probabilité et statistique se fait ici.

**Estimation au sens du maximum de vraisemblance** Une estimation de  $\Theta$  au sens du maximum de vraisemblance correspond au jeu de paramètres qui maximise la fonction de vraisemblance :

$$\hat{\Theta}^{\text{MV}} = \arg \max_{\Theta} \mathcal{L}_{\mathbf{y}}(\Theta) \quad (2.16)$$

Le plus souvent, on maximise la log-vraisemblance  $l_{\mathbf{y}}(\theta)$ . En effet, la fonction logarithme étant monotone strictement croissante, maximiser la log-vraisemblance revient à maximiser la vraisemblance des données mais permet souvent la simplification des calculs dans le cas de distributions exponentielles.

### 2.4.2.2 Information de Fisher

L'information de Fisher est donnée par la matrice :

$$\mathcal{I}_{\mathbf{y}}(\Theta_0) = \mathbb{E}_{\mathbf{y}|\Theta} \left[ \left( \frac{\partial}{\partial \Theta} \log p_{\mathbf{y}}(\mathbf{y}|\Theta) \right)^2 \right] \Bigg|_{\Theta=\Theta_0}, \quad (2.17)$$

où  $\Theta_0$  est la valeur « vraie » de  $\Theta$ . Il est possible de décomposer l'équation précédente comme suit :

$$\mathcal{I}_{\mathbf{y}}(\Theta_0) = \left( \mathbb{E}_{\mathbf{y}|\Theta} \left[ \frac{\partial}{\partial \Theta} \log p_{\mathbf{y}}(\mathbf{y}|\Theta) \right] \Bigg|_{\Theta=\Theta_0} \right)^2 + \text{var}_{\mathbf{y}|\Theta} \left( \frac{\partial}{\partial \Theta} \log p_{\mathbf{y}}(\mathbf{y}|\Theta) \right) \Bigg|_{\Theta=\Theta_0}. \quad (2.18)$$

La dérivée partielle de la log-vraisemblance par rapport à  $\Theta$  est appelée *score*. Sous des conditions générales de régularité, la fonction log-vraisemblance a un maximum en  $\Theta_0$ , et donc l'espérance du *score* est nulle. Ainsi l'information de Fisher correspond à la variance du score. On montre que, sous certaines conditions de régularité, il est possible de donner la distribution asymptotique de  $\hat{\Theta}^{\text{MV}}$  [70] :

$$\hat{\Theta}^{\text{MV}} \stackrel{I \rightarrow \infty}{\sim} \mathcal{N}(\Theta_0, \mathcal{I}_{\mathbf{y}}^{-1}(\Theta_0)). \quad (2.19)$$

On peut alors affirmer, avec des réserves, que la matrice de variance-covariance des paramètres estimés est égale à l'inverse de la matrice d'information de Fisher. Parmi les propriétés de l'estimateur du maximum de vraisemblance que l'on ne donne pas ici (voir par exemple [61]), celle-ci va permettre notamment de donner des intervalles de confiance des paramètres estimés et de réaliser des tests statistiques.

Par ailleurs, on montre également que lorsque le domaine de définition de  $\mathbf{y}$  ne dépend pas de  $\Theta$  – c'est notamment le cas pour les densités appartenant à la classe exponentielle – l'information de Fisher peut s'écrire sous la forme [61] :

$$\mathcal{I}_{\mathbf{y}}(\Theta_0) = - \mathbb{E}_{\mathbf{y}|\Theta} \left[ \frac{\partial^2}{\partial \Theta^2} \log p_{\mathbf{y}}(\mathbf{y}|\Theta) \right] \Bigg|_{\Theta=\Theta_0}. \quad (2.20)$$

Cette expression met en évidence que l'information de Fisher correspond à l'espérance de la courbure de la fonction log-vraisemblance étudiée. Plus la fonction de vraisemblance sera piquée en  $\Theta_0$  plus notre modèle sera informatif sur ce paramètre et donc il sera facilement identifiable. De plus, on peut déceler un lien étroit entre information de Fisher et l'entropie (de Shannon). En effet l'entropie de Shannon, qui est une mesure du désordre, est définie par :

$$H(\mathbf{y}) = - \int p_{\mathbf{y}} \log(p_{\mathbf{y}}) = -\mathbb{E}_{\mathbf{y}}(\log(p_{\mathbf{y}})). \quad (2.21)$$

Ce lien est bien connu en théorie de l'information, il fait notamment intervenir l'entropie relative (la divergence de Kullback-Leibler). On trouvera plus de détails sur ce lien dans [71]. Mais l'idée à retenir est que l'information de Fisher représente bien l'**information** que le modèle fournit sur  $\Theta_0$ .

En pratique, on ne connaît pas  $\mathcal{I}_{\mathbf{y}}(\Theta_0)$  car elle dépend de  $\Theta_0$ . Cependant, en utilisant le lemme de Slutsky [72], on peut donner la convergence en loi suivante :

$$\hat{\Theta}^{\text{MV}} \xrightarrow{I \rightarrow \infty} \mathcal{N}(\Theta_0, \mathcal{I}_{\mathbf{y}}^{-1}(\hat{\Theta}^{\text{MV}})). \quad (2.22)$$

### 2.4.2.3 Cas de la loi normale

En reprenant l'exemple du modèle linéaire (2.2), il est possible de donner la densité de probabilité du problème direct :

$$p(\mathbf{y}; \Theta) = \prod_i \frac{1}{\sqrt{2\pi\omega^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\omega^2}(y_i - \mu - \Upsilon x_i)^2\right) \quad (2.23)$$

$$= (2\pi\omega^2)^{-I/2} \exp\left(-\frac{1}{2\omega^2}(\mathbf{y} - \Phi\theta)^T(\mathbf{y} - \Phi\theta)\right), \quad (2.24)$$

avec  $\Phi = [\mathbf{1}, \mathbf{x}]$ ,  $\theta = [\mu, \Upsilon]^T$  et  $\Theta = [\theta^T, \omega^2]^T$ . D'où l'on tire l'expression de la log-vraisemblance :

$$l_{\mathbf{y}}(\Theta) = -\frac{I}{2} \log(2\pi) - \frac{I}{2} \log(\omega^2) - \frac{1}{2\omega^2}(\mathbf{y} - \Phi\theta)^T(\mathbf{y} - \Phi\theta), \quad (2.25)$$

dont les composantes du gradient sont :

$$\frac{\partial l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial \theta} = \frac{1}{\omega^2} \Phi^T (\mathbf{y} - \Phi\theta) \quad (2.26)$$

$$\frac{\partial l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial \omega^2} = -\frac{I}{2\omega^2} + \frac{1}{2\omega^4}(\mathbf{y} - \Phi\theta)^T(\mathbf{y} - \Phi\theta). \quad (2.27)$$

Les estimées au sens du maximum de vraisemblance correspondent aux points stationnaires du gradient :

$$\frac{\partial l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial \Theta} = 0 \quad (2.28)$$

soit :

$$\hat{\theta}^{\text{MV}} = (\Phi^T \Phi)^{-1} \Phi^T \mathbf{y}, \quad (2.29)$$

$$\hat{\omega}^{2\text{MV}} = \frac{1}{I} (\mathbf{y} - \Phi \hat{\theta}^{\text{MV}})^T (\mathbf{y} - \Phi \hat{\theta}^{\text{MV}}). \quad (2.30)$$

On remarque que  $\hat{\theta}^{\text{MV}}$  correspond à l'estimée au sens des moindres carrés  $\hat{\theta}^{\text{MC}}$  présentée au paragraphe 1.6.2.1. En effet, l'estimateur des moindres carrés, tout comme l'estimateur du maximum de vraisemblance, est non-biaisé et à variance minimale pour les paramètres  $\theta$  lorsque l'on se place dans le cadre d'un modèle linéaire, avec une matrice  $\Phi$  déterministe, et un bruit blanc additif. Ceci correspond exactement à notre modèle (2.2). Toutefois, la méthode du maximum de vraisemblance nécessite une hypothèse supplémentaire qui n'est pas requise pour les moindres carrés. Il faut connaître la densité de probabilité du bruit, alors qu'il suffisait qu'il soit centré et décorréolé dans le cadre des moindres carrés. Cette hypothèse supplémentaire, qui est difficile à vérifier, permet d'utiliser les outils probabilistes pour inférer sur les paramètres. En particulier, elle permet d'obtenir les intervalles de confiance sur

les paramètres ou bien sur les prédictions. Lorsqu'on résout un problème au sens des moindres carrés, on n'est pas capable de donner une telle information. Pour pouvoir donner les intervalles de confiance, on se ramène souvent au cas où le bruit est gaussien, ce qui revient finalement à utiliser la méthode du maximum de vraisemblance.

Pour inférer sur les paramètres, il est nécessaire d'obtenir la distribution de  $\hat{\Theta}^{\text{MV}}$  :

$$\hat{\Theta}^{\text{MV}} \sim \mathcal{N}(\theta_0, \mathcal{I}_y^{-1}(\hat{\Theta}^{\text{MV}})). \quad (2.31)$$

Il faut donc calculer la matrice d'information de Fisher :

$$\mathcal{I}_y(\hat{\Theta}^{\text{MV}}) = \left[ \begin{array}{cc} -\mathbb{E}\left(\frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial \theta^2}\right) & -\mathbb{E}\left(\frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial \theta \partial \omega^2}\right) \\ -\mathbb{E}\left(\frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial \omega^2 \partial \theta}\right) & -\mathbb{E}\left(\frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial (\omega^2)^2}\right) \end{array} \right] \Bigg|_{\Theta=\hat{\Theta}^{\text{MV}}}, \quad (2.32)$$

avec :

$$\frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial \theta^2} = \frac{\Phi^T \Phi}{\omega^2} \quad (2.33)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial (\omega^2)^2} = \frac{I}{2\omega^4} - \frac{1}{\omega^6} (\mathbf{y} - \Phi\theta)^T (\mathbf{y} - \Phi\theta) \quad (2.34)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}}(\Theta)}{\partial \omega^2 \partial \theta} = -\frac{1}{\omega^4} \Phi^T (\mathbf{y} - \Phi\theta). \quad (2.35)$$

En passant à l'espérance on obtient les coefficients de la matrice d'information de Fisher :

$$\mathcal{I}_y(\hat{\Theta}^{\text{MV}}) = \begin{bmatrix} \frac{\Phi^T \Phi}{\hat{\omega}^{2\text{MV}}} & 0 \\ 0 & \frac{I}{2\hat{\omega}^{4\text{MV}}} \end{bmatrix}. \quad (2.36)$$

On en déduit la distribution de l'estimateur du maximum de vraisemblance :

$$\hat{\Theta}^{\text{MV}} \sim \mathcal{N}\left(\begin{bmatrix} \theta_0 \\ \omega^2 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \hat{\omega}^{2\text{MV}} (\Phi^T \Phi)^{-1} & 0 \\ 0 & \frac{2\hat{\omega}^{4\text{MV}}}{I} \end{bmatrix}\right). \quad (2.37)$$

Ici on mesure l'importance du choix de  $\Phi$  qui va directement impacter la variance de l'estimateur. Il est parfois possible de conditionner la matrice  $\Phi^T \Phi$  en maîtrisant les plans d'expériences. Il est aussi possible de la conditionner numériquement en centrant et en normalisant les colonnes de  $\Phi$  de sorte que tous les paramètres aient la même sensibilité numérique. Par exemple, c'est ce que l'on fait en identification de systèmes lorsqu'on retire la valeur nominale du point de fonctionnement du système. La variance du bruit est souvent non-maîtrisable et va, comme on peut s'y attendre, dégrader la précision des estimations. Enfin, le nombre d'observations  $I$  qui entre directement en jeu dans la variance de  $\hat{\omega}^{2\text{MV}}$  doit être le plus grand possible pour réduire l'incertitude sur les paramètres estimés.

### 2.4.3 Maximum de vraisemblance restreinte <sup>10</sup>

#### 2.4.3.1 Problème de maximum de vraisemblance

L'estimation au sens du maximum de vraisemblance possède de bonnes propriétés asymptotiques. Mais ce n'est plus nécessairement le cas lorsque  $I$  est plus petit où un biais apparaît sur l'estimation de la variance. Ce biais est dû notamment au fait que la méthode du maximum de vraisemblance ne prend pas en compte la perte de degrés de liberté. Le nombre de degrés de liberté est égal au nombre d'observations moins le nombre de relations entre ces observations. Une fois les paramètres moyens estimés, le nombre de degrés de liberté est réduit pour l'estimation des paramètres de variance. Pour illustrer ce propos, prenons le cas d'une constante noyée dans du bruit :

$$y_i \sim \mathcal{N}(\mu, \omega^2), i = 1, \dots, I$$

10. On trouve souvent le terme restreint au masculin, c'est pourtant bien la vraisemblance qui est restreinte

où  $\mu$  est la valeur de cette constante et  $\omega^2$  la variance du bruit, tout deux inconnus. Il est possible d'écrire la log-vraisemblance :

$$l(\mu, \omega^2 | y) = -\frac{I}{2} \left[ \ln(2\pi) + \ln(\omega^2) + \frac{1}{I\omega^2} \sum_{i=1}^I (y_i - \mu)^2 \right].$$

En maximisant cette équation par rapport à  $\mu$  et  $\omega^2$  on obtient :

$$\begin{aligned} \hat{\mu}^{(MV)} &= \frac{1}{I} \sum_{n=1}^I y_i \\ \hat{\omega}^{2(MV)} &= \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (y_i - \hat{\mu}^{(MV)})^2. \end{aligned}$$

Or la variance empirique est définie par :

$$\omega^2 = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (y_i - \mu)^2.$$

Comme  $\mu$  n'est pas disponible, on peut alors étudier l'impact résultant de son remplacement par  $\hat{\mu}^{(MV)}$  :

$$\begin{aligned} \omega^2 &= \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (y_i - \hat{\mu}^{(MV)} + \hat{\mu}^{(MV)} - \mu)^2 \\ &= \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (y_i - \hat{\mu}^{(MV)})^2 + \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (\hat{\mu}^{(MV)} - \mu)^2 + 2 \underbrace{\left( \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (y_i - \hat{\mu}^{(MV)}) \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (\hat{\mu}^{(MV)} - \mu) \right)}_{=0} \\ &= \hat{\omega}^{2(MV)} + \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (\hat{\mu}^{(MV)} - \mu)^2, \end{aligned} \tag{2.38}$$

ici on remarque que la variance  $\hat{\omega}^{2(MV)}$  est biaisé vers le bas. C'est notamment ce type de résultat qui est utilisé dans certains plans d'expériences pour calculer la taille de chaque échantillon (ici  $I$ ) permettant de détecter une taille d'effet donnée. Malheureusement lorsque les expériences ont déjà été réalisées sans planification adaptée, il faut pouvoir réduire ce biais.

### 2.4.3.2 Correction du biais

En prenant l'espérance de la quantité (2.38) et en utilisant l'identité  $\mathbb{E}(X^2) = \mathbb{E}(X)^2 + \text{var}(X)$ , on obtient :

$$\omega^2 = \hat{\omega}^{2(MV)} + \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I \left[ \underbrace{\left( \mathbb{E} \left( \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I y_i - \mu \right) \right)}_{=0} + \text{var} \left( \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I y_i - \mu \right) \right].$$

Finalement, on a :

$$\omega^2 = \hat{\omega}^{2(MV)} + \frac{\omega^2}{I},$$

ce qui correspond à :

$$\omega^2 = \frac{I}{I-1} \hat{\omega}^{2(MV)},$$

d'où l'on tire l'expression de la variance lorsqu'on ne connaît pas  $\mu$  :

$$\hat{\omega}^2 = \frac{1}{I-1} \sum_{i=1}^I (y_i - \hat{\mu})^2,$$

avec  $\hat{\mu} = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I y_i$ . Il s'agit de l'expression de la variance empirique couramment utilisée qui prend en compte la perte de degrés de liberté.

### 2.4.3.3 Maximum de vraisemblance restreinte, approche par projection

Le biais provient du fait qu'on utilise les paramètres liés à l'espérance pour estimer les paramètres liés à la variance. Pour éliminer ce biais systématique, le maximum de vraisemblance restreinte [67] sépare l'estimation des deux entités. Les paramètres liés à la moyenne sont toujours identifiés de la même manière que précédemment, et au contraire les paramètres liés à la variance le sont non plus à partir de  $y$  mais à partir de  $y^*$ , le résultat de la projection de  $y$  sur un espace indépendant des composantes de moyenne. Par exemple pour un modèle défini par :  $y = X\Upsilon + w$  où  $y$  est un vecteur de  $I$  mesures et  $w \sim \mathcal{N}(0, \Omega)$ , on cherche une matrice non nulle  $P$  de sorte que  $y^* = P^T y$  et  $\mathbb{E}(P^T y) = 0$ .  $y^* = P^T y$  est appelé erreur de contraste. À noter que toute matrice  $P$  de rang plein respectant  $P^T X = 0$  est utilisable. Un candidat souvent utilisé est  $H = (I - X(X^T X)^{-1} X^T)$ . Toutefois,  $H$  n'est pas toujours de rang plein. On peut trouver au plus  $I - N$  vecteurs linéairement indépendants, où  $N$  est la dimension de  $\Upsilon$ . On prendra  $I - N$  colonnes de  $H$  pour construire  $P$  :

$$y^* = P^T y \sim \mathcal{N}(0, P^T \Omega P). \quad (2.39)$$

Ainsi on est capable d'obtenir une estimation non-biaisée de  $\Omega$  [67].

### 2.4.3.4 Maximum de vraisemblance restreinte, approche bayésienne

Il est courant en estimation de parler de « valeurs vraies ponctuelles » des paramètres à estimer. Dans le cadre de notre exemple de la constante noyée dans du bruit,  $y = \mu + w$ ,  $\mu$  est supposé être une valeur ponctuelle. La modélisation bayésienne diffère de ce point de vue en associant à  $\mu$  une densité de probabilité. Sans connaissance *a priori*, on ne peut donner qu'une distribution plate de  $\mu$ , c'est-à-dire  $\mu \sim \mathcal{N}(0, \Gamma)$  avec  $\Gamma^{-1} \rightarrow 0$ . Les estimés du maximum de vraisemblance restreinte sont alors obtenues par maximisation de la vraisemblance des données complètes dont on prend l'espérance sur la variable cachée. Ici la variable cachée correspond à  $\mu$  tandis que les données complètes sont  $\{y, \mu\}$ . En d'autres termes :

$$\hat{\omega}^{2(\text{REML})} = \arg \max_{\omega^2} \left[ \mathbb{E}_{\mu} \left( l_{y, \mu}(\omega^2) \mid y \right) \right] \quad (2.40)$$

Dans le calcul de l'espérance de la vraisemblance des données complètes, on a besoin des quantités  $\mathbb{E}(\mu|y)$  et  $\mathbb{E}(\mu^2|y) = \mathbb{E}(\mu|y)^2 + \text{var}(\mu|y)$  que l'on peut calculer en utilisant les résultats classiques sur les lois normales multivariées et la distribution marginale de  $y$  et  $\mu$  :

$$\begin{bmatrix} y \\ \mu \end{bmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \mathbf{1}\Gamma\mathbf{1}^T + \mathbb{I}\omega^2 & \mathbf{1}\Gamma \\ \Gamma\mathbf{1}^T & \Gamma \end{bmatrix} \right) \quad (2.41)$$

où  $\mathbf{1} \in \mathbb{R}^I$  est un vecteur unitaire, et  $\mathbb{I} \in \mathbb{R}^{I \times I}$  est la matrice identité.

On obtient alors :

$$\begin{aligned}\mathbb{E}(\mu|y) &= 0 + \Gamma \mathbf{1}^T (\mathbf{1} \Gamma \mathbf{1}^T + \mathbb{I} \omega^2)^{-1} y \\ &= \frac{1}{\omega^2 \Gamma^{-1} + I} \sum_{i=1}^I y_i \\ &\xrightarrow{\Gamma^{-1} \rightarrow 0} \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I y_i\end{aligned}\quad (2.42)$$

$$\begin{aligned}\text{var}(\mu|y) &= \Gamma - \Gamma \mathbf{1}^T (\mathbf{1} \Gamma \mathbf{1}^T + \mathbb{I} \omega^2)^{-1} \mathbf{1} \Gamma \\ &= \frac{\omega^2}{\omega^2 \Gamma^{-1} + I} \\ &\xrightarrow{\Gamma^{-1} \rightarrow 0} \frac{\omega^2}{I}.\end{aligned}\quad (2.43)$$

On va alors maximiser cette vraisemblance par rapport à  $\omega^2$ , ce qui nous donne les résultats suivants :

$$\hat{\mu}^{(\text{REML})} = \hat{\mu}^{(\text{MV})} = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I y_i \quad (2.44)$$

$$\hat{\omega}^{2(\text{REML})} = \frac{I}{I-1} \hat{\omega}^{2(\text{MV})} = \frac{1}{I-1} \sum_{i=1}^I (y_i - \hat{\mu}^{(\text{REML})})^2 \quad (2.45)$$

L'approche bayésienne permet de donner une justification probabiliste aux estimées du maximum de vraisemblance restreinte. Notons qu'asymptotiquement  $\hat{\omega}^{2(\text{REML})}$  et  $\hat{\omega}^{2(\text{MV})}$  sont équivalents. Cette approche est également utilisée dans le cadre des modèles à effets mixtes.

#### 2.4.4 Modèles à effets fixes et Analyse de la Variance (ANOVA)

L'analyse de la variance est une méthode de test qui a été développée sur la même structure de modèle linéaire que celle définie en (2.2) avec pour unique différence la nature des variables explicatives qui ne sont plus quantitatives comme en régression classique mais qualitatives ou catégorielles. De ce fait, le modèle devient un modèle à effets fixes et on qualifie souvent les variables d'entrée de « facteurs » pour souligner ce changement de nature et chaque facteur peut prendre différentes valeurs appelées « niveaux » ou « modalités ». Le problème d'estimation consiste alors à évaluer des sauts de moyenne de la variable de sortie (ou réponse) lorsque les facteurs changent de modalités. Des tests statistiques spécifiques sont ensuite réalisés pour déterminer si ces sauts sont significatifs ou pas vis-à-vis de la variance résiduelle.

Pour réaliser des calculs sur ces facteurs qualitatifs, nous avons besoin de les coder. Par exemple, considérons un facteur de traitement  $T$  à trois niveaux ( $T \in \{T_1, T_2, T_3\}$ ) et une série d'expériences dans laquelle nous reproduisons deux fois chaque modalité dans un ordre aléatoire. On définit alors  $U$  la matrice des expériences constituée de six valeurs de traitement comme indiqué dans (2.46). Cette matrice  $U$  n'a d'intérêt que pour l'interprétation, pour le traitement statistique, nous avons besoin de  $C$  : la matrice équivalente en variables codées. L'exemple ci-dessous présente le codage disjonctif complet [73] :

$$U = \begin{bmatrix} T_1 \\ T_2 \\ T_1 \\ T_3 \\ T_3 \\ T_2 \end{bmatrix} \xrightleftharpoons[\text{décodage}]{\text{codage}} C = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, \quad (2.46)$$

où  $C$  est composé de valeurs binaires. La valeur 0 et 1 du coefficient  $C_{i,j}$  indiquent respectivement l'absence et la présence de la modalité  $j$  du facteur  $T$  (donc  $T_j$ ) dans l'expérience numérotée  $i$ . En ce

sens, si on note  $T_i$  la variable codée de la  $i$ -ième modalité de  $T$ , le codage disjonctif complet implique que  $C_i = \mathbb{1}_{T_i}$  où  $\mathbb{1}_{T_i}$  est la fonction indicatrice de la modalité  $T_i$ .

La structure de modèle linéaire à variable qualitative intègre généralement un terme constant  $\mu$  et sa formulation matricielle devient :

$$\mathbf{y} = [\mathbf{1} \ C]\theta + \mathbf{w} \quad (2.47)$$

où  $\mathbf{1}$  est un vecteur de 1 et  $\theta = [\mu, \theta_1, \theta_2, \theta_3]$  est le vecteur des paramètres à estimer. Toutefois, on s'aperçoit rapidement que cette structure n'est pas identifiable en raison d'une surparamétrisation du modèle. En effet, les colonnes de la matrice  $[\mathbf{1} \ C]$  sont colinéaires car la somme des colonnes de  $C$  est égale au vecteur  $\mathbf{1}$ . De ce fait, chaque facteur à  $l$  niveaux ne possède que  $l - 1$  paramètres (effets) identifiables. Afin, d'obtenir une matrice de régression de rang plein et résoudre ce problème d'identifiabilité structurelle, il existe différentes solutions de codages réduits. Chaque codage fixe délibérément un des paramètres du modèle à l'aide d'une équation de contrainte. En fonction du choix de cette équation de contrainte, l'interprétation des paramètres sera différente. En revanche, l'analyse de la variance reste invariante au type de codage. Fixer un des paramètres revient aussi à éliminer une variable codée de l'équation et par conséquent une colonne de  $[\mathbf{1} \ C]$ . Le paramètre associé à la variable codée éliminée pourra être obtenu à partir des autres paramètres estimés et de l'équation de contrainte. Nous présentons ici deux techniques.

**Codage de Free-Wilson** Le codage Free-Wilson impose que tous les paramètres (effets) associés aux modalités d'un facteur aient une somme nulle. Dans notre exemple, cela revient à dire que :

$$\theta_1 + \theta_2 + \theta_3 = 0. \quad (2.48)$$

Cette équation de contrainte revient à imposer que le terme constant de l'équation,  $\mu$ , soit égal à la réponse moyenne totale  $\bar{y}$ . Ainsi on étudie le modèle :  $\mathbf{y} - \bar{y} = C\theta + \mathbf{w}$ . Chaque paramètre  $\theta_i$  représente donc un effet relatif de la modalité  $T_i$  par rapport à la réponse moyenne  $\bar{y}$ . Le vecteur unité a été supprimé de l'équation.

**Codage par référence d'état** Ce codage impose une modalité de référence à chaque facteur. Procéder de la sorte revient à fixer à zéro ( $\theta_1 = 0$ ) le paramètre associé à la modalité de référence choisie. La colonne correspondant à la variable codée associée à cette modalité est éliminée de l'équation. On aboutit alors à une structure de modèle dans laquelle les nouveaux paramètres identifiables sont des fonctions de contraste des anciens paramètres. Ainsi l'interprétation des paramètres dans  $\theta$  va changer car on estime alors des effets relatifs par rapport à une modalité de référence arbitraire. Dans notre exemple, en choisissant la modalité  $T_1$  comme référence, notre nouvelle structure de modèle après codage réduit devient

$$\mathbf{y} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu' \\ \theta'_2 \\ \theta'_3 \end{bmatrix} + \mathbf{w}. \quad (2.49)$$

Ici  $\mu'$  est la réponse moyenne lorsque le facteur est fixé à la modalité de référence ( $T_1$ ) alors que  $\theta'_2$  et  $\theta'_3$  sont les effets relatifs moyens des deuxième et troisième modalités par rapport à la réponse moyenne de référence.

Dans le cas où plusieurs facteurs sont testés, il est d'usage que  $C$  soit la concaténation suivant les colonnes des différentes sous-matrices codées associées à chaque facteur. On utilisera ici une autre méthode de concaténation des variables binaires qui sera plus pratique pour la suite du mémoire. Cette technique consiste à regrouper les modalités de facteurs d'un même groupe au lieu de les regrouper par facteur comme précédemment.

Une fois la matrice des facteurs codés constituée, l'estimateur  $\hat{\theta}^{MV} = (C^T C)^{-1} C^T \mathbf{y}$  fournit une solution sans biais et à variance minimale. On peut étudier si l'estimation est précise en utilisant les résultats précédents sur l'information de Fisher, c'est-à-dire en étudiant la matrice :  $\hat{\omega}^{2MV} (C^T C)^{-1}$ . Mais jusque là aucune information ne répond à la question : « Est-ce que mon modèle explique bien le comportement de mes données ? ». En d'autres termes, « Est-ce que les facteurs que j'ai choisis sont les responsables de la variabilité de mes mesures ? ».

C'est à ce moment que l'ANOVA entre en jeu. Pour répondre à ces questions Fisher utilise l'identité quadratique suivante :

$$\sum_i (y_i - \bar{y})^2 = \sum_i (y_i - C_i \theta)^2 + \sum_i (C_i \theta - \bar{y})^2. \quad (2.50)$$

La somme des carrés des écarts à la moyenne est décomposée comme étant la somme des carrés des écarts des observations à la moyenne de leur groupe plus la somme des carrés des écarts des moyennes des groupes à la moyenne globale. À noter que cette décomposition est un résultat d'algèbre linéaire et est donc vraie quelque soit les distributions des variables aléatoires. En utilisant cette fois-ci l'hypothèse gaussienne sur la distribution de  $\mathbf{w}$ , on peut donner la distribution des éléments de la décomposition :

$$\sum_i (y_i - C_i \theta)^2 \sim \chi^2(I - G) \quad (2.51)$$

$$\sum_i (C_i \theta - \bar{y})^2 \sim \chi^2(G - 1), \quad (2.52)$$

où  $G$  correspond au nombre de groupes. De plus on sait, grâce au théorème de Cochran, que le rapport de deux variables aléatoires indépendantes, distribuées chacune selon une loi du  $\chi^2$  et ajustées par leurs nombres de degrés de liberté, suit une loi de Fisher. De ce fait, sous l'hypothèse  $H_0$  où les  $C_i \theta$  sont égaux pour tout  $i$  on a :

$$\frac{S_E^2}{S_R^2} \sim F(G - 1, I - G) \quad (2.53)$$

où  $F$  est la loi de Fisher-Snedecor et  $S_E^2$  et  $S_R^2$  sont respectivement la variance expliquée par le modèle et la variance résiduelle (inexpliquée). Ces variances empiriques sont définies par :

$$S_E^2 = \frac{1}{G - 1} \sum_i (C_i \theta - \bar{y})^2 \quad (2.54)$$

$$S_R^2 = \frac{1}{I - G} \sum_i (y_i - C_i \theta)^2. \quad (2.55)$$

Plus ce rapport sera grand plus on pourra affirmer avec certitude que notre modèle explique bien les données.

La figure 2.1 tente de représenter la procédure d'analyse de la variance dans le cas d'un seul facteur à quatre niveaux et met en évidence l'objectif principal lorsque l'on utilise une ANOVA qui est d'avoir  $S_E^2$  le plus grand possible devant  $S_R^2$ . Si  $S_E$  est grand devant  $S_R$  alors le facteur et les niveaux semblent être capable d'expliquer la variance initiale  $S^2$ .

Différentes limitations existent à cette analyse de variance, avec notamment le fait que  $\frac{S_E^2}{S_R^2}$  ne suit pas une loi de Fisher-Snedecor s'il n'y a pas exactement le même nombre d'individus dans chaque groupe.

**Les confusions avec l'ANOVA** L'ANOVA recouvre un ensemble de techniques de test d'invalidation de modèle comme présentées. Ce n'est pas une méthode d'estimation, ni même un modèle. On trouve souvent dans la littérature « le modèle ANOVA » ou pire des comparaisons du type « les modèles ANOVA vs les modèles à effets mixtes ». Or il est tout à fait possible d'appliquer une analyse de la variance à un modèle à effets mixtes. Ces multiples confusions viennent compliquer la compréhension des modèles à effets mixtes.

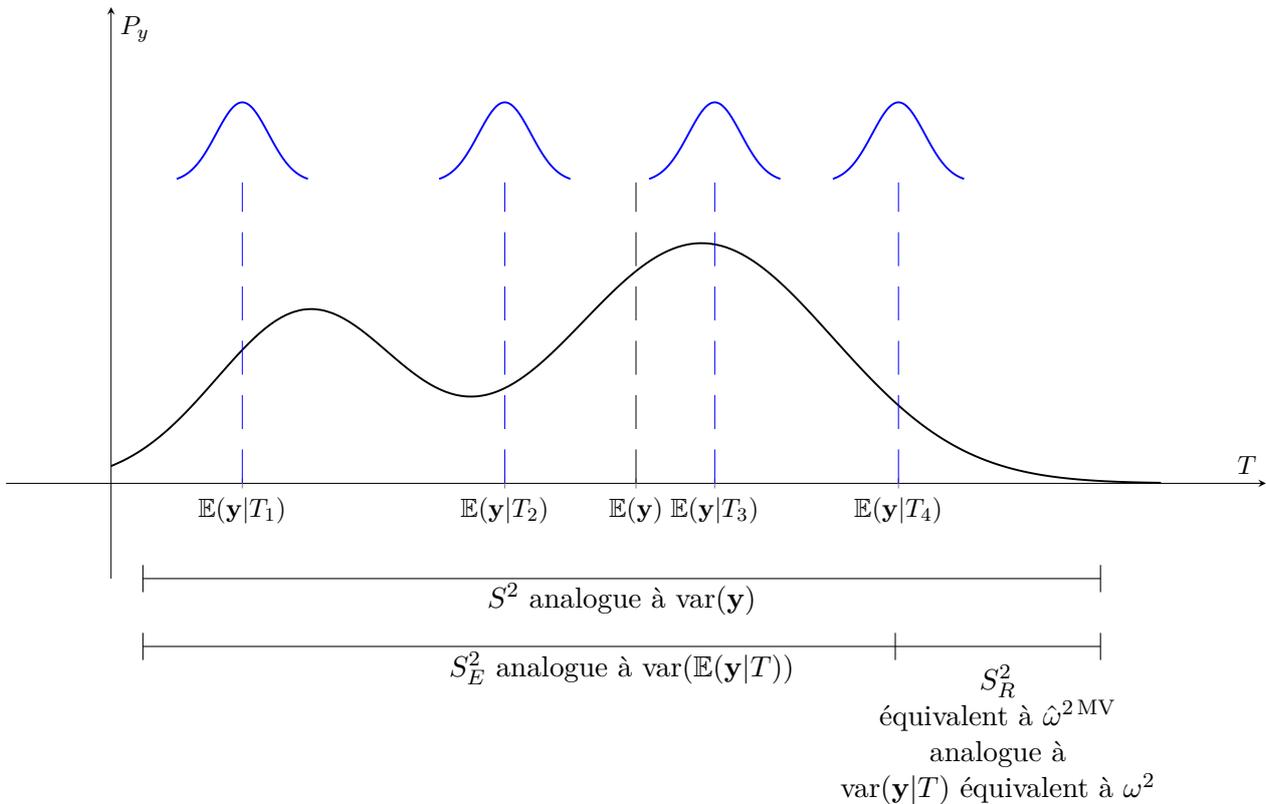


FIGURE 2.1 – ANOVA, explication de la variance grâce à des covariables

## 2.5 Les modèles à effets mixtes

Les approches par populations et les modèles à effets mixtes ont connu un grand essor dans les années 1970 avec notamment la création du logiciel NONMEM<sup>11</sup> permettant l'estimation des paramètres de ces modèles. Trois sources de variabilité sont prises en compte, la première est déterministe tandis que les deux suivantes sont stochastiques.

1. **Les effets fixes** tentent d'expliquer l'impact des covariables sur la sortie. En effet, en réponse à un même traitement, chaque individu répond différemment en pratique. Il y a les écarts expliqués par les caractéristiques phénotypiques de chaque individu tel que le sexe, l'âge pour les êtres humains ou bien la lignée cellulaire pour les études *in vitro*. Ces informations sont représentées par des covariables permettant de regrouper les individus de même phénotype.
2. **La variabilité inter-individus** décrit comment les paramètres des individus d'un même phénotype peuvent varier. Bien qu'ils proviennent d'un même groupe, les paramètres individuels diffèrent des paramètres moyens du groupe. Il subsiste une partie inexpliquée considérée comme aléatoire car nous sommes tous différents. Toutefois, lorsque des mesures sont répétées sur un même sujet, la seule variabilité exprimée par les données correspond à la variabilité intra-individu.
3. **La variabilité intra-individu** correspond au bruit comme présenté au chapitre 1. C'est la différence entre la sortie du modèle et les données réelles. Un modèle est une abstraction mathématique du processus réel qui tente d'approcher au mieux le comportement du système étudié. L'erreur entre les deux est représentée par une variable aléatoire distribuée selon une loi dont les paramètres sont à estimer.

11. <http://www.iconplc.com/innovation/nonmem/>

Ainsi les paramètres individuels expliqués par des covariables sont appelés des « effets fixes », tandis que la partie non expliquée au sein d'un groupe est appelée « effet aléatoire » ou « variabilité inter-individus » alors que la partie non expliquée sur les répétitions d'un même sujet est appelée « variabilité intra-individu » ou « bruit ». Ensemble, les effets fixes et les effets aléatoires et le bruit forment les effets mixtes et sont à l'origine de la communauté des approches par population.

La représentation classique des modèles à effets mixtes linéaires est introduite dans [74]. Elle est donnée par :

$$y_{ij} = X_i \Upsilon + Z_i w_i + e_{ij} \quad (2.56)$$

où  $X_i$  est la matrice d'expériences combinée avec les covariables de l'individu  $i$ ,  $\Upsilon$  correspond aux effets fixes.  $Z_i$  est la matrice d'expérience associée aux effets aléatoires  $w_i$ .  $e_{ij}$  est l'erreur de prédiction décrite précédemment pour la répétition  $j$  sur l'individu  $i$ . Les distributions des effets aléatoires  $w_i$  et des résidus  $e_i$  permettent de caractériser entièrement le modèle. Ainsi dans le cas normal :

$$w_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega) \quad (2.57)$$

$$e_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \Sigma_i), \quad (2.58)$$

et la distribution marginale de  $y_i$  est :

$$y_{ij} \sim \mathcal{N}(X_i \Upsilon, Z_i \Omega Z_i^T + \Sigma_i). \quad (2.59)$$

### 2.5.1 Modèles à effets mixtes et modèles hiérarchiques

Les modèles hiérarchiques ou multi-niveaux sont des modèles dont les paramètres varient à plus d'un niveau et peuvent représenter des modèles à effets mixtes. Considérons par exemple un modèle hiérarchique à deux niveaux défini par :

$$\begin{cases} y_{ij} &= Z_i \theta_i + e_{ij} \\ \theta_i &= C_i \Upsilon + w_i \\ w_i &\sim \mathcal{N}(0, \Omega) \\ e_{ij} &\sim \mathcal{N}(0, \Sigma_i). \end{cases} \quad (2.60)$$

Le niveau supérieur décrit le comportement des observations par un modèle linéaire dont  $\theta_i$  est le vecteur des paramètres individuels. Ce dernier est décrit à un niveau inférieur par un modèle à effets fixes dans lequel  $C_i \Upsilon$  caractérise les sauts de moyenne engendrés par les covariables et  $w_i$  représente la variabilité inter-individus. En combinant les deux premières équations, il est possible de reconstruire (2.56) en posant  $X_i = Z_i C_i$ .

Il est également possible de faire disparaître  $w_i$  en écrivant le modèle sous la forme :

$$\begin{cases} y_{ij} &= Z_i \theta_i + e_{ij} \\ \theta_i &\sim \mathcal{N}(C_i \Upsilon, \Omega) \\ e_{ij} &\sim \mathcal{N}(0, \Sigma_i) \end{cases} \quad (2.61)$$

ou encore de faire disparaître  $e_{ij}$  :

$$\begin{cases} y_{ij} | \theta_i &\sim \mathcal{N}(Z_i \theta_i, \Sigma_i) \\ \theta_i &\sim \mathcal{N}(C_i \Upsilon, \Omega) \end{cases} \quad (2.62)$$

Cette représentation fait apparaître explicitement la distribution des paramètres individuels  $p_\theta$ , ainsi que le modèle individuel des mesures  $p_{y|\theta}$ . Il est intéressant de remarquer que lorsque  $\Omega$  est diagonale, puisque  $C_i$  est une matrice de covariables formée de 1 et de 0, alors l'étage des paramètres individuels correspond à la formulation (2.49). Cette imbrication définit un modèle de population (cf. figure 2.2). Au sein de la hiérarchie, il est possible d'avoir des variantes comme celles données dans les paragraphes suivants.

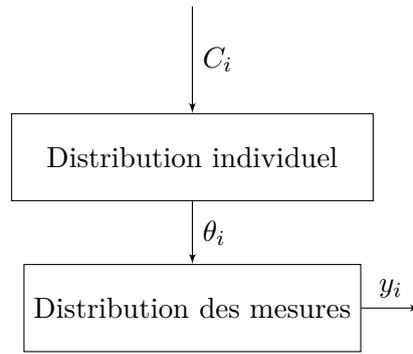


FIGURE 2.2 – Représentation hiérarchique d'un modèle de population dans lequel on distingue les distributions des paramètres individuels et des mesures

### 2.5.1.1 Modélisations des observations

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons principalement à des réponses temporelles, et donc l'indice de répétition  $j$  disparaît au profit de l'indice temporel  $k$ . La distribution de ces observations peut être normale, indépendante et identiquement distribuée :

$$y_i(k)|\theta_i \sim \mathcal{N}(f(k, \theta_i), \sigma_e^2). \quad (2.63)$$

Il est possible d'avoir une corrélation entre les réalisations du bruit, se traduisant par une matrice de variance-covariance plus complexe :

$$y_i(k)|\theta_i \sim \mathcal{N}(f(k, \theta_i), g(k, \theta_i)\sigma_e^2), \quad (2.64)$$

où  $g(k, \theta_i)$  traduit le comportement de l'erreur. Il est peut être proportionnel à  $f(k, \theta_i)$  ; on parle alors d'un bruit hétéroscédastique, en opposition au bruit homoscedastique présenté à l'équation précédente. On peut aussi avoir un comportement affine,  $(a + bf(k, \theta_i))e_i(k)$  ou encore un comportement autorégressif où  $e_i(k)$  n'est pas distribué de manière indépendante aux instants successifs. Il est aussi tout à fait possible que  $y_i$  représente des données de comptage ou autres et dans ce cas on pourra utiliser pour  $y_i$  une loi binomiale, une loi de Poisson, ou une autre loi à spécifier.

De plus,  $f(k, \theta_i)$  peut être une fonction linéaire ou non-linéaire de  $\theta_i$  et  $k$ . Par exemple, on pourra avoir un modèle de croissance linéaire du type :

$$f(k, \theta_i) = a_i + b_i k \quad (2.65)$$

où  $\theta_i = [a_i, b_i]^T$ , ou un modèle de croissance plus complexe, comme le modèle de Gompertz, qui prend en compte une phase de saturation :

$$f(k, \theta_i) = b_i \exp(-\log(b_i) \exp(-a_i k)). \quad (2.66)$$

Dans ce cas, on a toujours  $\theta_i = [a_i, b_i]^T$  mais  $f(\cdot)$  n'est plus une fonction linéaire.

### 2.5.1.2 Modélisation des paramètres individuels

Le modèle des observations précédent est toujours donné avec le vecteur des paramètres individuels  $\theta_i$  connu. Puisque nous travaillons avec une approche par population, on va supposer que les  $\theta_i$  proviennent d'une densité de probabilité  $p_\theta$ . Cette dernière est décrite ici par un modèle aux effets fixes. Par l'introduction de cofacteurs, ce modèle permet de décrire des lois multi-modales. Sa matrice de variance-covariance  $\Omega$  peut être non-diagonale traduisant alors une corrélation entre les paramètres individuels. La corrélation entre les paramètres individuels n'est pas entre les individus, ils sont indépendants les uns des autres mais entre les paramètres d'un même sujet. Par exemple, si les paramètres individuels correspondent à la taille et au poids d'un individu, il est probablement intéressant de choisir  $\Omega$  non diagonale pour prendre en compte la corrélation entre ces deux grandeurs.

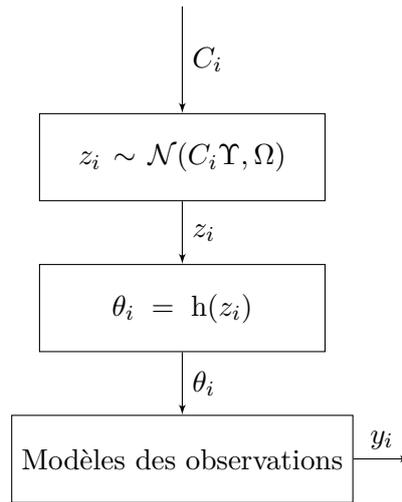


FIGURE 2.3 – Représentation hiérarchique des modèles à effets mixtes avec des paramètres individuels non-gaussiens

De plus, le vecteur des paramètres individuels n'est pas nécessairement gaussien. En effet, on peut choisir de coder d'autres informations telle que la positivité des coefficients, ou encore le fait qu'ils prennent leurs valeurs entre 0 et 1. Une possibilité est d'utiliser des fonctions permettant de transformer une loi normale en une loi satisfaisant ces contraintes, comme illustré en figure 2.3.

Par exemple, les paramètres peuvent être distribués selon une loi log-normale :

$$\log(\theta_i) \sim \mathcal{N}(C_i \Upsilon, \Omega), \quad (2.67)$$

qu'il est encore possible d'écrire :

$$z_i \sim \mathcal{N}(C_i \Upsilon, \Omega) \quad (2.68)$$

$$\theta_i = \exp(z_i). \quad (2.69)$$

Dans ce cas, la positivité des paramètres est garantie. Par ailleurs, lorsque les paramètres prennent leurs valeurs dans l'intervalle  $[0, 1]$ , il est possible d'utiliser la fonction logit-normale définie par :

$$\text{logit}(\theta_i) = \log\left(\frac{\theta_i}{1 - \theta_i}\right) \sim \mathcal{N}(C_i \Upsilon, \Omega) \quad (2.70)$$

et on peut écrire :

$$z_i \sim \mathcal{N}(C_i \Upsilon, \Omega) \quad (2.71)$$

$$\theta_i = \frac{1}{1 + \exp(-z_i)}. \quad (2.72)$$

Plusieurs fonctions permettent de coder d'autres informations. À noter que le choix d'une telle transformation est justifié par les contraintes que l'on souhaite imposer aux paramètres. Le but n'est pas de décrire parfaitement la distribution des paramètres [69].

## 2.5.2 Maximum de vraisemblance

Pour identifier les paramètres des modèles à effets mixtes avec la méthode du maximum de vraisemblance, on doit faire face à un nouveau problème. En effet, comme le montre les figures 2.2-2.3, le modèle fait intervenir une nouvelle variable  $\theta_i$  (et  $z_i$  le cas échéant) qui n'est pas mesurée. Seuls  $C_i$  et  $y_i$  sont à notre disposition. Il s'agit d'un problème de variables cachées. Si les  $\theta_i$  étaient mesurés le problème serait simple, il s'agirait de résoudre un problème d'estimation analogue à celui d'un modèle à effets fixes, c'est-à-dire un modèle affine avec des variables explicatives qualitatives. Toutefois, dans le cas des modèles hiérarchiques, l'objectif est trouver les distributions des paramètres individuels à partir des signaux de mesures. Il y a donc un étage caché puisque seuls les  $C_i$  et  $y_i$  sont à notre disposition.

### 2.5.2.1 Algorithme EM

L'algorithme Espérance-Maximisation (EM) est un algorithme itératif très utilisé pour estimer des paramètres par maximum de vraisemblance quand certaines données sont non-observées. L'idée consiste à remplacer les données non-observées par leurs espérances conditionnelles pour ensuite itérer entre espérance et maximisation. Étant donné le vecteur des données complètes  $\mathbf{y}^c = \{\mathbf{y}, \theta\}$ , le vecteur des données observés et cachées étant respectivement  $\mathbf{y}$  et  $\theta$ , il est possible d'utiliser la formule de Bayes pour écrire :

$$p_{\theta, \mathbf{y}} = p_{\mathbf{y}|\theta} p_{\theta}. \quad (2.73)$$

Dempster *et al.* [66] ont prouvé qu'il était possible de maximiser  $p_{\theta, \mathbf{y}}$  pour maximiser  $p_{\mathbf{y}}$  ( $p_{\theta, \mathbf{y}}$  étant souvent plus facilement maximisable que  $p_{\mathbf{y}}$ ). Toutefois, puisque  $\theta$  n'est pas observé,  $p_{\theta, \mathbf{y}}$  ne peut pas être évalué directement pour être maximisé. L'algorithme EM approche alors  $\theta$  par son espérance conditionnellement à  $\mathbf{y}$ . L'espérance est prise en utilisant  $\Theta^{(s)}$  : le jeu d'hyper-paramètres du modèle à l'itération  $s$  de l'algorithme. L'algorithme EM itère sur deux étapes :

1. **Espérance** : puisque les  $\theta_i$  ne sont pas mesurés, ils sont estimés par leur espérance en prenant en compte toutes les informations disponibles. En effet, les données  $\mathbf{y}$  étant connues, il est possible d'en extraire une information sur les  $\theta_i$  plus précise que leur espérance marginale :

$$r = \mathbb{E}(\theta_i | \mathbf{y}; C_i, \Theta^{(s)}). \quad (2.74)$$

La densité de probabilité de  $\theta_i | \mathbf{y}$  est donnée par la formule de Bayes :

$$p_{\theta_i | \mathbf{y}} = \frac{p_{\mathbf{y}|\theta_i} p_{\theta_i}}{p_{\mathbf{y}}}. \quad (2.75)$$

Ces distributions dépendent des paramètres  $\Theta$  du modèle que l'on cherche à estimer, d'abord initialisées par l'utilisateur, elles sont mises à jour dans l'étape de maximisation.

2. **Maximisation** : cette étape correspond à la maximisation de la vraisemblance des données complètes en remplaçant  $\theta_i$  par son espérance calculée à l'étape précédente.

$$\Theta^{(s+1)} = \arg \max_{\Theta} (l_{\theta, \mathbf{y}}(\Theta; r, \mathbf{y})). \quad (2.76)$$

Il est alors possible d'utiliser le nouveau jeu de paramètres  $\Theta^{(s+1)}$  pour recalculer l'étape d'espérance.

On montre que chaque itération de l'algorithme EM augmente la vraisemblance des données [66]. Les deux étapes sont répétées alternativement jusqu'à ce que  $\Theta$  n'évolue plus suffisamment, figure 2.4. Pour un exemple simple d'introduction à l'algorithme EM, le lecteur pourra se référer à [75].

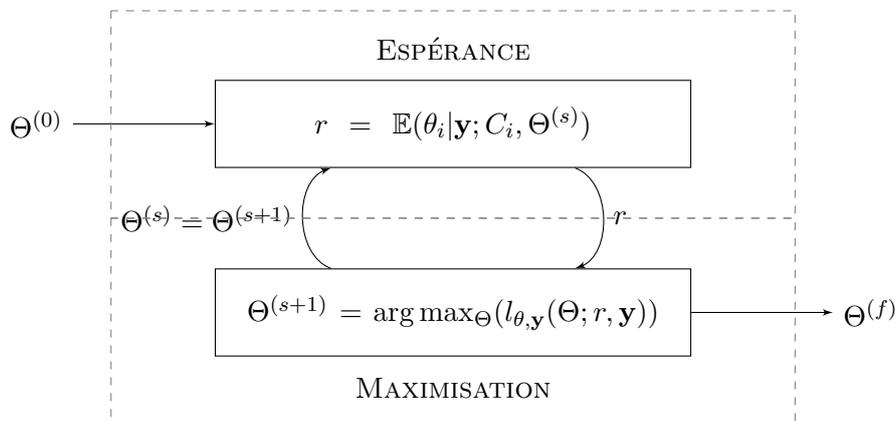


FIGURE 2.4 – Algorithme EM

**Exemple : mélange de deux gaussiennes** En guise d'illustration du fonctionnement de l'algorithme EM, prenons l'exemple de tirage aléatoire issue de deux gaussiennes. Celles-ci diffèrent par leur moyenne et leur variance. Dans l'échantillon de mesure, seules les valeurs des réalisations sont connues. Aucune information n'est donnée sur la gaussienne qui a généré la variable ni même sur la proportion de réalisations à attribuer à chacune d'entre elles. Ce modèle peut se traduire sous la forme hiérarchique suivante :

$$\begin{cases} y_i \sim \mathcal{N}([\theta_i \mathbf{1} - \theta_i] \mathbf{m}, [\theta_i \mathbf{1} - \theta_i] \mathbf{v}) \\ \theta_i \sim \mathcal{B}(\lambda) \end{cases}, \quad (2.77)$$

où  $\theta_i \in \{0, 1\}$  suit une loi de Bernoulli telle que  $\lambda = \Pr(\theta_i = 1)$  et  $y_i$  est la réalisation d'une loi normale de moyenne  $m_1$  et de variance  $v_1$  lorsque  $\theta_i = 1$  et de moyenne  $m_2$  et de variance  $v_2$  lorsque  $\theta_i = 0$ . On pose  $\mathbf{m} = [m_1, m_2]^T$  et  $\mathbf{v} = [v_1, v_2]^T$ . Le vecteur des paramètres à estimer est  $\Theta = [\lambda, \mathbf{m}^T, \mathbf{v}^T]^T$ .

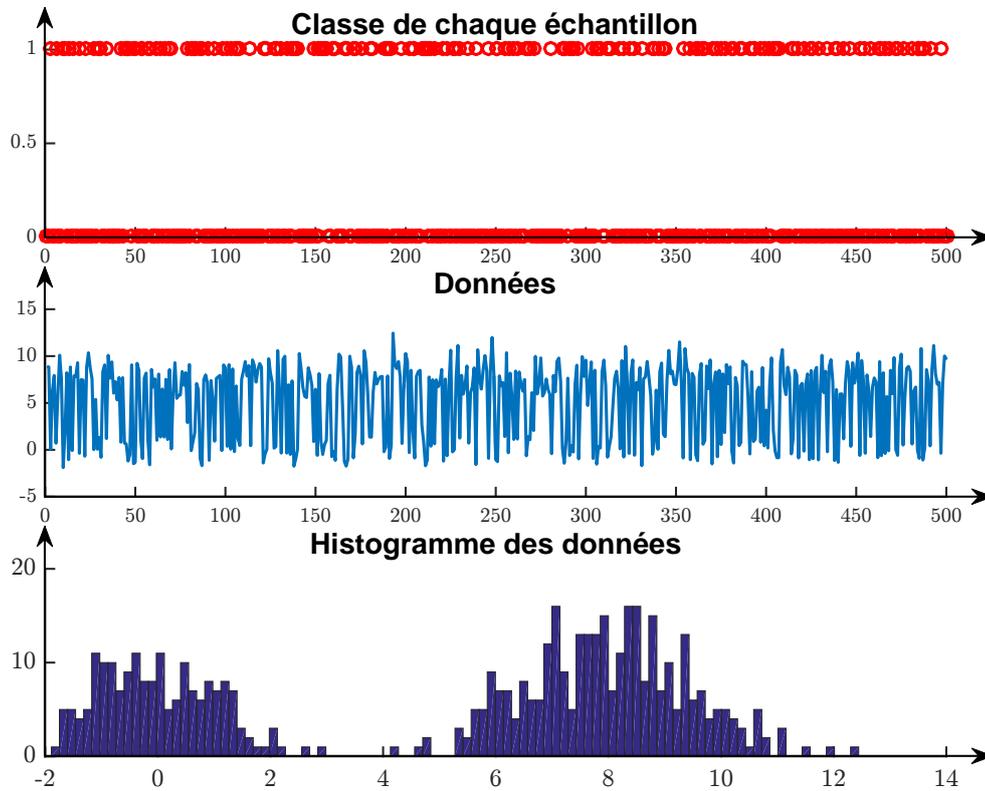


FIGURE 2.5 – Données de simulation pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec  $\mathbf{m} = [8, 0]^T$ ,  $\mathbf{v} = [2, 1]^T$  et  $\lambda = 0.6$ ,  $I = 500$ .

Les  $\theta_i$  n'étant pas observés, on ne peut pas maximiser directement la vraisemblance du modèle. On utilise alors l'algorithme EM. L'espérance de  $\theta_i$  est donnée par le théorème des Bayes :

$$\mathbb{E}(\theta_i | \mathbf{y}; \Theta) = \Pr(\theta_i = 1 | \mathbf{y}; \Theta) = \frac{\Pr(\theta_i = 1; \Theta) p(\mathbf{y} | \theta_i = 1; \Theta)}{p(\mathbf{y}; \Theta)} \quad (2.78)$$

$$= \frac{\lambda p(\mathbf{y} | \theta_i = 1; \Theta)}{\lambda p(\mathbf{y} | \theta_i = 1; \Theta) + (1 - \lambda) p(\mathbf{y} | \theta_i = 0; \Theta)} \quad (2.79)$$

$$= \frac{\lambda g_1(\mathbf{y}; \Theta)}{\lambda g_1(\mathbf{y}; \Theta) + (1 - \lambda) g_2(\mathbf{y}; \Theta)} \quad (2.80)$$

où  $g_n$  est la densité de probabilité gaussienne centrée sur  $m_n$  et de variance  $v_n$ ,  $n \in \{1, 2\}$ . Les  $y_i$  étant indépendants, on a aussi :  $\mathbb{E}(\theta_i | \mathbf{y}; \Theta) = \mathbb{E}(\theta_i | y_i; \Theta)$ . L'étape de maximisation travaille sur la densité

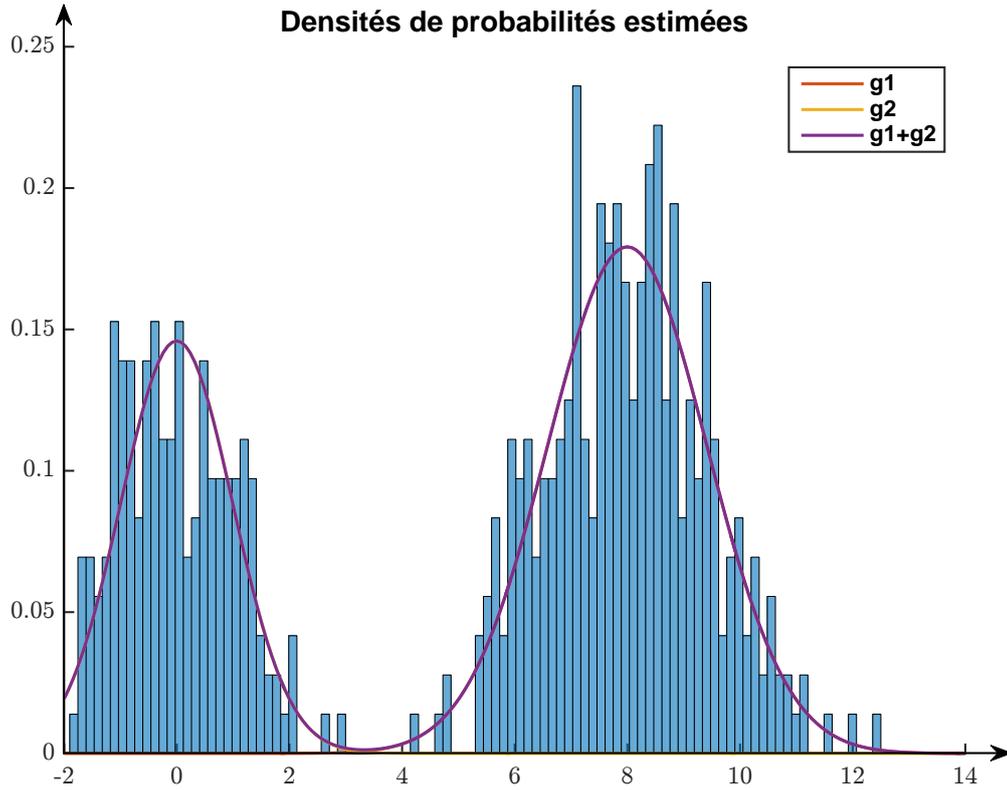


FIGURE 2.6 – Résultat pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec  $\mathbf{m} = [8, 0]^T$ ,  $\mathbf{v} = [2, 1]^T$ ,  $\lambda = 0.6$  et  $I = 500$ .

des données complètes, décomposable comme suit :

$$p(\mathbf{y}, \theta) = p(\mathbf{y}|\theta; \mathbf{m}, \mathbf{v})p(\theta; \lambda), \quad (2.81)$$

il est alors possible de maximiser les deux densités indépendamment car les paramètres de  $\Theta$  sont scindés dans les deux densités :

$$p(\theta; \lambda) = \prod_i \lambda^{\theta_i} (1 - \lambda)^{1 - \theta_i} \quad (2.82)$$

$$p(\mathbf{y}|\theta; \mathbf{m}, \mathbf{v}) = \prod_i g_1(\mathbf{y}; \Theta)^{\theta_i} \cdot g_2(\mathbf{y}; \Theta)^{1 - \theta_i}. \quad (2.83)$$

Itération	$\lambda$	$m_1$	$m_2$	$v_1$	$v_2$
0	0.5000	5.0000	0.0000	1.0000	1.0000
1	0.6403	7.9639	-0.0303	2.1765	0.9255
2	0.6367	7.9941	-0.0055	2.0221	0.9810
3	0.6364	7.9971	-0.0027	2.0078	0.9879
4	0.6363	7.9973	-0.0025	2.0067	0.9885
5	0.6363	7.9973	-0.0025	2.0066	0.9885
6	0.6363	7.9973	-0.0025	2.0066	0.9885
Vrais paramètres	0.6360	8	0	2	1

TABLE 2.1 – Convergence de l'algorithme EM sur l'exemple de simulation

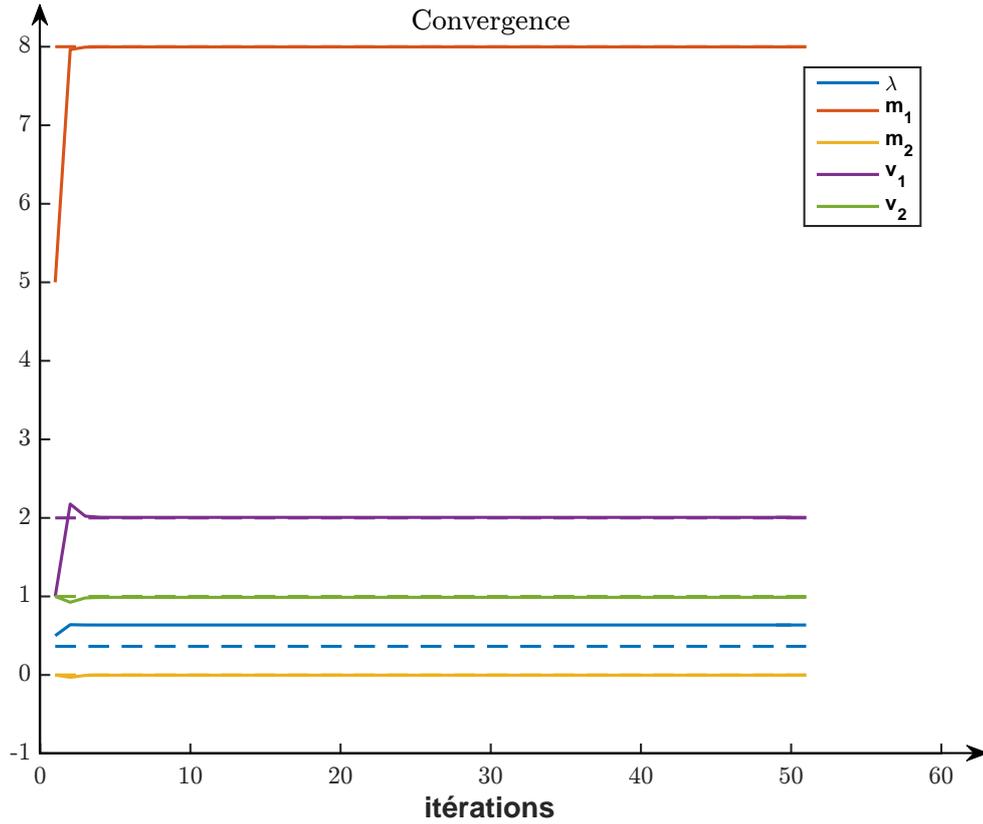


FIGURE 2.7 – Convergence de l’algorithme EM pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec  $\mathbf{m} = [8, 0]^T$ ,  $\mathbf{v} = [2, 1]^T$ ,  $\lambda = 0.6$  et  $I = 500$ .

Les fonctions de vraisemblance sont alors :

$$l_{\theta}(\lambda) = \sum_i [\theta_i \log(\lambda) + (1 - \theta_i) \log(1 - \lambda)] \quad (2.84)$$

$$l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v}) = \sum_i \theta_i \log(g_1) + (1 - \theta_i) \log(g_2). \quad (2.85)$$

En dérivant par rapport au paramètres d’intérêts, on obtient :

$$\begin{cases} \frac{\partial l_{\theta}(\lambda)}{\partial \lambda} &= \sum_i \left[ \frac{\theta_i}{\lambda} - \frac{1-\theta_i}{1-\lambda} \right] \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_1} &= \sum_i \frac{\theta_i}{v_1} (y_i - m_1) \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_2} &= \sum_i \frac{1-\theta_i}{v_2} (y_i - m_2) \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial v_1} &= \sum_i -\frac{\theta_i}{2v_1} + \frac{\theta_i}{2v_1^2} (y_i - m_1)^2 \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial v_2} &= \sum_i -\frac{1-\theta_i}{2v_2} + \frac{1-\theta_i}{2v_2^2} (y_i - m_2)^2, \end{cases} \quad (2.86)$$

ce qui donne pour l’étape de maximisation :

$$\begin{cases} \hat{\lambda} &= \frac{\sum_i \theta_i}{I} \\ \hat{m}_1 &= \frac{\sum_i \theta_i y_i}{\sum_i \theta_i} \\ \hat{m}_2 &= \frac{\sum_i (1 - \theta_i) y_i}{\sum_i (1 - \theta_i)} \\ \hat{v}_1 &= \frac{\sum_i \theta_i (y_i - \hat{m}_1)^2}{\sum_i \theta_i} \\ \hat{v}_2 &= \frac{\sum_i (1 - \theta_i) (y_i - \hat{m}_2)^2}{\sum_i (1 - \theta_i)}. \end{cases} \quad (2.87)$$

Itération	$\lambda$	$m_1$	$m_2$	$v_1$	$v_2$
0	0.5000	5.0000	0.0000	1.0000	1.0000
1	0.4048	3.8159	0.6106	0.9814	1.4129
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
998	0.7919	2.5333	-0.4717	2.6736	0.5205
999	0.7920	2.5331	-0.4719	2.6738	0.5203
1000	0.7920	2.5329	-0.4721	2.6740	0.5201
Valeur de simulation	0.6360	3	0	2	1

TABLE 2.2 – Convergence de l’algorithme EM dans le cas d’un exemple de simulation intriqué

Il est alors possible d’itérer entre les équations (2.80) et (2.87) en donnant un jeu de paramètre initial  $\theta^{(0)}$ .

Ainsi, pour illustrer le fonctionnement de l’algorithme, un jeu de données de 500 points de mesure ( $I = 500$ ) a été simulé sous Matlab, avec  $\lambda = 0.6$ ,  $\mathbf{m} = [8, 0]^T$ ,  $\mathbf{v} = [2, 1]^T$ , donc  $\Theta = [0.6, 8, 0, 2, 1]$ . La figure 2.5 présente ce jeu de données. La table 2.1 montre les résultats obtenus sur huit itérations avec  $\Theta^{(0)} = [0.5, 5, 0, 1, 1]$  et la figure 2.6 montre la distribution finale. On remarque que les paramètres sont bien estimés en peu d’itérations (cf. figure 2.7). Il est intéressant de noter que l’algorithme ne fonctionne pas si on initialise  $\Theta^{(0)}$  de sorte que  $g_1$  soit égale à  $g_2$ . Dans ce cas l’algorithme n’est pas capable de faire basculer les paramètres d’un côté ou de l’autre.

Il est aussi possible d’avoir des cas plus difficiles à traiter. Par exemple, si on rapproche les deux gaussiennes l’une de l’autre avec  $\Theta = [0.6, 3, 0, 2, 1]$ , il sera plus difficile de savoir quelle gaussienne a produit tel échantillon. En effet, quand on se place dans ce cas, l’algorithme ne converge pas aussi facilement et on remarque sur la table 2.2 qu’au bout de 1000 itérations l’algorithme n’a pas encore convergé. Les figures 2.8–2.9 mettent en évidence la difficulté à séparer les deux gaussiennes. On remarque néanmoins que les estimées expliquent relativement bien les données. En fait, quand les gaussiennes sont très proches, l’incertitude sur la valeur des paramètres est plus importante et cette incertitude accrue peut être expliquée par la matrice d’information de Fisher.

### 2.5.2.2 Calcul de la matrice d’information de Fisher

L’algorithme EM n’étant pas une méthode de descente, il ne fournit pas directement la possibilité de d’accéder à la matrice d’information de Fisher associées aux données observées. Par ailleurs, la vraisemblance des données complètes étant plus facilement « maximisable » que celle des données observées, utiliser le vecteur des données complètes permet de simplifier les calculs pour atteindre un maximum local. Toutefois, l’information contenue dans les données complètes est supérieure à celle des données observées. Louis [76] applique le principe d’information manquante de Orchard *et al.* [77] et aboutit au résultat qui stipule que l’information observée est égale à l’information totale moins l’information manquante. Autrement dit :

$$\mathcal{I}_{\mathbf{y}} = \mathcal{I}_{\mathbf{y},\theta} - \mathcal{I}_{\theta}, \quad (2.88)$$

où  $\mathcal{I}_{\mathbf{y},\theta}$  est l’information de Fisher des données complètes en remplaçant  $\theta$  par  $\mathbb{E}(\theta|\mathbf{y}; \Theta)$ , c’est-à-dire :

$$\mathcal{I}_{\mathbf{y},\theta} = -\mathbb{E}_{\theta|\mathbf{y}} \left[ \frac{\partial^2}{\partial \Theta^2} \log p_{\mathbf{y},\theta}(\mathbf{y}, \theta; \Theta) \right], \quad (2.89)$$

tandis que  $\mathcal{I}_{\theta}$  est l’information de Fisher des données manquantes :

$$\mathcal{I}_{\theta} = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left[ \frac{\partial}{\partial \Theta} \log p_{\mathbf{y},\theta}(\mathbf{y}, \theta; \Theta) \right], \quad (2.90)$$

**Exemple : mélange de deux gaussiennes (suite)** La matrice d’information des données complètes peut être obtenue comme suit :

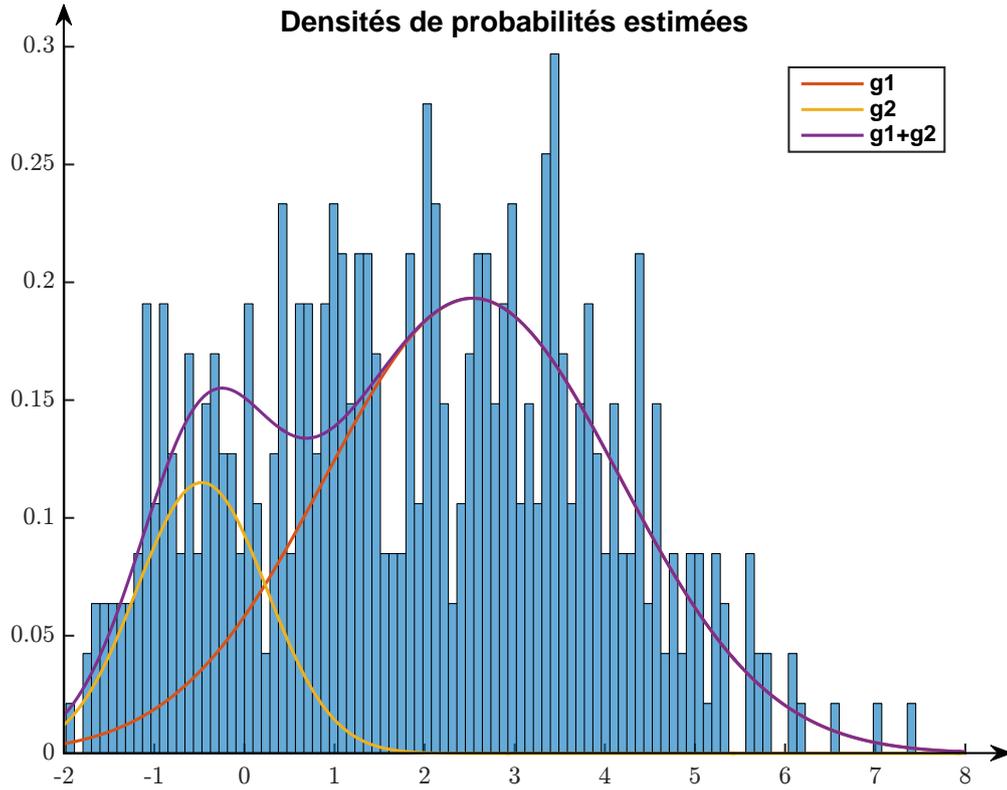


FIGURE 2.8 – Données de simulation pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec  $\mathbf{m} = [3, 0]$ ,  $\mathbf{v} = [2, 1]$ ,  $p = 0.6$  et  $I = 500$ .

$$\begin{cases} \frac{\partial^2 l_{\theta}(\lambda)}{\partial \lambda^2} &= -\sum_i \left[ \frac{\theta_i}{\lambda^2} + \frac{1-\theta_i}{(1-\lambda)^2} \right] \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_1^2} &= -\sum_i \frac{\theta_i}{v_1} \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_2^2} &= -\sum_i \frac{1-\theta_i}{v_2} \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial v_1^2} &= \sum_i \frac{\theta_i}{2v_1^2} - \frac{\theta_i}{v_1^3} (y_i - m_1)^2 \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial v_2^2} &= \sum_i \frac{1-\theta_i}{2v_2^2} - \frac{1-\theta_i}{v_2^3} (y_i - m_2)^2 \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_1 v_1} &= -\sum_i \frac{\theta_i}{v_1^2} (y_i - m_1) \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_2 v_2} &= -\sum_i \frac{1-\theta_i}{v_2^2} (y_i - m_2) \end{cases} \quad (2.91)$$

soit :

$$\mathcal{I}_{\mathbf{y}, \theta} = \sum_i \mathbb{E}_{\theta|y} \begin{bmatrix} \frac{\theta_i}{\lambda^2} + \frac{1-\theta_i}{(1-\lambda)^2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\theta_i}{v_1} & 0 & \frac{\theta_i(y_i - m_1)}{v_1^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1-\theta_i}{v_2} & 0 & \frac{(1-\theta_i)(y_i - m_2)}{v_2^2} \\ 0 & \frac{\theta_i(y_i - m_1)}{v_1^2} & 0 & \frac{\theta_i(y_i - m_1)^2}{2v_1^3} - \frac{\theta_i}{2v_1^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{(1-\theta_i)(y_i - m_2)}{v_2^2} & 0 & \frac{(1-\theta_i)(y_i - m_2)^2}{2v_2^3} - \frac{1-\theta_i}{2v_2^2} \end{bmatrix} \quad (2.92)$$

Pour obtenir l'expression de l'information manquante, il faut calculer la variance du gradient de

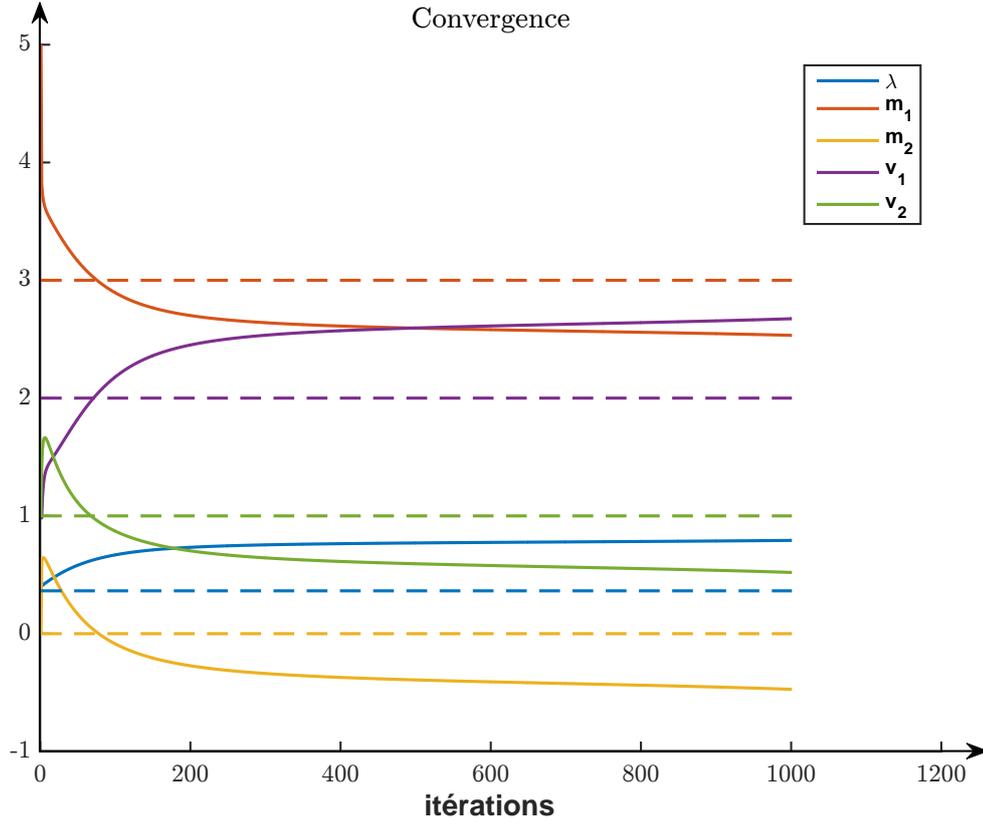


FIGURE 2.9 – Convergence de l’algorithme EM pour le modèle hiérarchique Bernoulli-Gauss (2.77) avec  $m = [3, 0]$ ,  $v = [2, 1]$  et  $p = 0.6$  et  $I = 500$ .

la log-vraisemblance, soit :

$$\mathcal{I}_\theta = \text{cov}_{\theta|y} \begin{bmatrix} \frac{\partial l_\theta(\lambda)}{\partial \lambda} \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial m_1} \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial m_2} \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial v_1} \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial v_2} \end{bmatrix}. \quad (2.93)$$

avec la variance de  $\theta_i$  conditionnellement à  $y_i$  donnée par :

$$\text{var}_{\theta|y} = \frac{\lambda(1-\lambda)g_1(y; \Theta)g_2(y; \Theta)}{[\lambda g_1(y; \Theta) + (1-\lambda)g_2(y; \Theta)]^2}. \quad (2.94)$$

Les calculs étant lourds, ils sont donnés en annexe B pour faciliter la lecture. En utilisant ces résultats sur les simulations, on obtient finalement :

$\Theta$	[0.6, 8, 0, 2, 1]	[0.6, 3, 0, 2, 1]
$\mathcal{I}_{y,\theta}$	$\begin{pmatrix} 2160.62 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 158.55 & 0 & -0 & 0 \\ 0 & 0 & 183.95 & 0 & 0 \\ 0 & -0 & 0 & 39.51 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 93.04 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 3036.18 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 148.10 & 0 & -0 & 0 \\ 0 & 0 & 199.94 & 0 & 0 \\ 0 & -0 & 0 & 27.69 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 192.28 \end{pmatrix}$
$\mathcal{I}_\theta$	$\begin{pmatrix} 21.21 & -14.43 & -10.43 & 20.28 & -9.77 \\ -14.43 & 9.95 & 6.82 & -14.21 & 6.16 \\ -10.43 & 6.82 & 5.67 & -9.13 & 5.79 \\ 20.28 & -14.21 & -9.13 & 20.67 & -7.87 \\ -9.77 & 6.16 & 5.79 & -7.87 & 6.45 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1223.32 & -217.11 & -47.70 & 86.39 & 1.10 \\ -217.11 & 40.86 & -3.51 & -17.85 & -2.90 \\ -47.70 & -3.51 & 63.45 & 9.56 & 13.88 \\ 86.39 & -17.85 & 9.56 & 8.86 & 1.82 \\ 1.10 & -2.90 & 13.88 & 1.82 & 34.36 \end{pmatrix}$
$\mathcal{I}_y$	$\begin{pmatrix} 2139.41 & 14.43 & 10.43 & -20.28 & 9.77 \\ 14.43 & 148.60 & -6.82 & 14.21 & -6.16 \\ 10.43 & -6.82 & 178.28 & 9.13 & -5.79 \\ -20.28 & 14.21 & 9.13 & 18.84 & 7.87 \\ 9.77 & -6.16 & -5.79 & 7.87 & 86.59 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1812.85 & 217.11 & 47.70 & -86.39 & -1.10 \\ 217.11 & 107.24 & 3.51 & 17.85 & 2.90 \\ 47.70 & 3.51 & 136.49 & -9.56 & -13.88 \\ -86.39 & 17.85 & -9.56 & 18.83 & -1.82 \\ -1.10 & 2.90 & -13.88 & -1.82 & 157.92 \end{pmatrix}$
$\text{cov}_y$	$\begin{pmatrix} 0 & -0 & -0 & 0 & -0 \\ -0 & 0.01 & 0 & -0.01 & 0 \\ -0 & 0 & 0.01 & -0 & 0 \\ 0 & -0.01 & -0 & 0.06 & -0.01 \\ -0 & 0 & 0 & -0.01 & 0.01 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0 & -0.01 & 0 & 0.02 & 0 \\ -0.01 & 0.04 & -0 & -0.08 & -0 \\ 0 & -0 & 0.01 & 0.01 & 0 \\ 0.02 & -0.08 & 0.01 & 0.22 & 0.01 \\ 0 & -0 & 0 & 0.01 & 0.01 \end{pmatrix}$
$\hat{\Theta}$	$0.6363 \pm 0.0429$ $7.9973 \pm 0.1696$ $-0.0025 \pm 0.1504$ $2.0066 \pm 0.4944$ $0.9885 \pm 0.2179$	$0.7921 \pm 0.0970$ $2.5328 \pm 0.3872$ $-0.4724 \pm 0.1760$ $2.6742 \pm 0.9231$ $0.5199 \pm 0.1585$

On peut alors remarquer que lorsque que les deux gaussiennes se rapprochent c'est principalement l'information des données manquantes qui augmente. Ceci implique une plus grande incertitude autour des paramètres estimés.

## 2.6 Discussion

Dans le but de présenter les outils nécessaires à la compréhension des modèles à effets mixtes, nous sommes revenus sur un modèle linéaire simple afin de le décrire d'un point de vue statistique. La méthode du maximum de vraisemblance a été présentée et nous avons vu que sa solution se rapproche de la méthode des moindres carrés dans le cas gaussien. La grande différence entre ces deux méthodes vient des hypothèses sur le bruit. Alors qu'il doit être seulement centré et i.i.d pour la méthode des moindres carrés, la méthode du maximum de vraisemblance requiert la distribution de probabilité du bruit. C'est dans le cas gaussien centré et i.i.d que les deux méthodes fournissent les mêmes estimées. Lorsque l'on peut faire cette hypothèse, il est intéressant d'utiliser le maximum de vraisemblance pour pouvoir faire de l'inférence et donner des intervalles de confiance sur les estimées ou les prédictions. Cette méthode possède de bonnes propriétés asymptotiques mais nous avons vu que, lorsque le nombre d'observations est trop faible, les estimées des paramètres de variances sont biaisées. À cela, la méthode du maximum de vraisemblance restreinte permet de prendre en compte la perte de degrés de liberté induite par l'estimation des paramètres d'espérance. Nous avons présenté l'approche par projection et l'approche bayésienne qui permettent toutes les deux d'obtenir ces estimées.

Pour terminer sur la structure de modèle linéaire nous avons présenté les modèles à effets fixes qui n'est autre qu'un modèle linéaire à variables de régression qualitatives. Dans ce cas, il est important d'avoir des répétitions pour chaque niveau de chaque facteur. La validation du modèle s'effectue par analyse de la variance.

Enfin nous avons présenté les modèles à effets mixtes et leur représentation hiérarchique. Ces modèles sont intéressants lorsque l'on a une mesure indirecte de notre grandeur d'intérêt, appelée

variable cachée, sur laquelle on souhaite faire de l'inférence. Cette représentation permet de manipuler deux modèles simples imbriqués ayant chacun une signification physique : un modèle externe qui représente la distribution des mesures et dont les paramètres sont notre grandeur d'intérêt, et un modèle interne qui représente la distribution des paramètres individuels qui va nous permettre de faire de l'inférence.

Les deux prochains chapitres vont introduire des effets mixtes dans des modèles d'identification de systèmes boîtes noires. Le chapitre 3 est dédié au cas particulier de la structure ARX et le chapitre 4 étendra la méthode à tous les modèles boîtes noires de l'identification des systèmes.



## Chapitre 3

# Identification de populations de systèmes dynamiques représentés par une structure ARX à effets mixtes

### 3.1 Introduction

L'identification de systèmes dynamiques est déjà utilisée dans le domaine de la biologie avec succès [78–80] lorsque les conditions expérimentales le permettent. Comme indiqué en section 1.8, la précision des modèles dynamiques obtenus par des méthodes d'identification dépend étroitement de la richesse d'information contenue dans les données et par conséquent de la capacité du signal d'excitation à stimuler le système étudié. Malheureusement, en biologie, les signaux d'excitation sont souvent limités à des échelons ou des impulsions de Kronecker pour des questions de faisabilité technique. Ces signaux peuvent poser des problèmes d'identifiabilité *a posteriori* et pratique et engendrer d'importantes incertitudes sur les paramètres estimés. Ce facteur cumulé à la variabilité biologique inter-individus peut rapidement empêcher de détecter les effets de nouvelles molécules en phase d'évaluation préclinique. Si le choix du signal d'entrée n'est pas toujours un degré de liberté pour l'expérimentateur il lui reste tout de même la possibilité de reproduire plusieurs fois les expériences. L'idée est donc *in fine* d'améliorer le conditionnement du problème d'estimation et plus exactement d'augmenter la puissance statistique en exploitant toutes les données issues des expériences menées sur un échantillon de sujets. Le problème est donc de développer des modèles de populations dans le cadre de l'identification de systèmes biologiques dynamiques. L'objectif est d'étendre la notion de modèles hiérarchiques aux modèles dynamiques utilisés en automatique. Le modèle des mesures est un modèle polynomial d'entrée-sortie, de type ARX, ARMAX, OE, etc., et le modèle des paramètres individuels serait une distribution de probabilité comme la loi normale, log-normale, logit-normale, etc. Ce dernier modèle va permettre de représenter les paramètres individuels et de regrouper les paramètres et cogaussiens additionnels liés à un groupe d'individus dans un modèle parcimonieux. Dans ce chapitre, la variabilité intra-groupe sera représentée par la plus simple des distributions : une loi gaussienne,

$$\theta_i \sim \mathcal{N}(\Upsilon, \Omega). \quad (3.1)$$

Plus  $\Omega$  sera de norme faible, plus les paramètres individuels d'un même groupe seront rapprochés. Il est aussi possible d'ajouter des covariables ou cofacteurs, qui sont d'autres sources de variation connues comme, par exemple, le type de médicament :

$$\theta_i \sim \mathcal{N}(C_i \Upsilon, \Omega). \quad (3.2)$$

Dans ce cas, la matrice  $\Upsilon$  change de dimensions et devient, en utilisant le codage par référence d'état 2.4.4, la concaténation des paramètres du groupe de référence  $\theta_{ref}$  avec les écarts  $\beta$  induits par les covariables.  $\Upsilon$  et  $\Omega$  sont les paramètres de population. En ajoutant cet étage, on crée un modèle hiérarchique, qui modifie le schéma classique de l'identification. En effet, ici chaque individu, chaque jeu de mesure, contribue à la « bonne »<sup>12</sup> identification des paramètres de toute la population  $\Upsilon$ .

---

12. Au sens de l'amélioration du conditionnement du problème d'estimation associé.

Récemment M. Lavielle, [59], a publié un article sur l'identifiabilité des modèles à effets mixtes dans lequel il montre que l'introduction d'un modèle de population permet dans certains cas de rendre identifiable un système d'équations qui ne l'était pas au niveau individuel. Il donne plusieurs exemples concernant les identifiabilités *a priori*, *a posteriori* et pratique.

La figure 3.1 montre l'adaptation du concept de modèle hiérarchique au cas d'une structure de modèle ARX pour l'identification de populations de systèmes dynamiques. Dans la littérature des modèles à effets mixtes, quelques contributions ont utilisé des structures AR ou ARMA pour leur modèle de bruit en imposant une structure particulière à leur matrice de variance-covariance [81, 82]. Toutefois, à notre connaissance, la seule publication introduisant une partie autoregressive dans le modèle de régression (partie déterministe) est celui proposé par l'équipe de Funatogawa en 2008, [83]. Ils ont proposé une structure hybride en ajoutant une partie autorégressive à un modèle à effets mixtes. Pour autant, on ne peut pas parler rigoureusement d'un modèle dynamique à effets mixtes puisque les paramètres de la partie autorégressive ne sont pas décrits par une densité de probabilité.

À noter que si chaque individu était parfaitement identifiable, il suffirait d'estimer les paramètres des individus indépendamment les uns des autres pour déterminer, dans un deuxième temps, la distribution empirique de l'ensemble des paramètres. Dans ce cas, il ne serait pas nécessaire de coder *a priori* une distribution des paramètres individuels, et au contraire il vaudrait mieux ne pas en donner car l'algorithme va chercher à identifier des paramètres respectant cette forme de distribution et cela risque de biaiser les résultats. Cette stratégie a toutefois un défaut majeur. En effet, la partie stochastique (i.e la variance du bruit  $\sigma_e^2$ ) de chaque individu sera déterminée à partir d'une réalisation différente du bruit. Elle nécessite d'identifier pour chaque individu un  $\sigma_e^2$  différent. Ce qui aurait pour effet d'augmenter inutilement le nombre de paramètres à estimer car les expériences sont souvent réalisées dans le même contexte. On peut faire l'hypothèse que le bruit de mesure est de même puissance pour chaque individu. Dans l'approche par modèles hiérarchiques, le regroupement des paramètres individuels dans un modèle de distribution des paramètres peut être vue comme une façon de régulariser le problème d'estimation et constitue une solution potentielle au problème de conditionnement lorsque les signaux d'entrée-sortie sont faiblement informatifs. Pour décrire la distribution des paramètres, la loi gaussienne est raisonnable car elle favorise les groupements des paramètres et elle a l'avantage d'être facile à manipuler car elle est symétrique définie sur  $\mathbb{R}$ . De plus, elle fait partie de la famille des distributions exponentielles, ce qui est intéressant pour les calculs. Nous verrons plus tard, qu'il est possible d'utiliser des transformations de la loi normale pour coder des informations *a priori* comme par exemple, la positivité des paramètres.

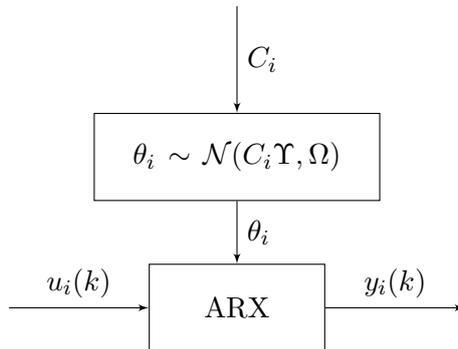


FIGURE 3.1 – Représentation hiérarchique de la structure ARX à effets mixtes

Ce chapitre est organisé comme suit. Après un bref complément de notation, je présente la structure d'un modèle ARX hiérarchique dans la section 3.3. Je propose ensuite une méthode d'estimation maximisant la vraisemblance basée sur l'algorithme EM. L'incertitude sur les paramètres est déterminée en section 3.5 à partir de la matrice d'information de Fisher. Pour évaluer les performances des solutions proposées, des résultats de simulation de Monte-Carlo sont présentés et discutés en section 3.6.

### 3.2 Complément de notation

Les entités  $u_i(k), y_i(k)$  et  $C_i$  ( $i = 1, \dots, I$ ) représentent les entrées, les sorties et les cofacteurs du sujet  $i$ , respectivement. Elles constituent les données (connues) du problème. Les  $\{\theta_i\}_{i=1}^I$  sont des variables cachées et les paramètres d'intérêt sont  $\Theta = \{\Upsilon, \Omega, \sigma_e^2\}$ ,  $\sigma_e^2$  étant la variance du bruit de sortie.

Une des difficultés dans la manipulation des modèles hiérarchiques est liée à la lisibilité et la compréhension des notations utilisées. C'est pourquoi cette section vient compléter les notations précédentes en illustrant les structures de données utilisées dans les figures 3.2–3.4. Ces notations seront utilisées dans ce chapitre et dans les suivants.

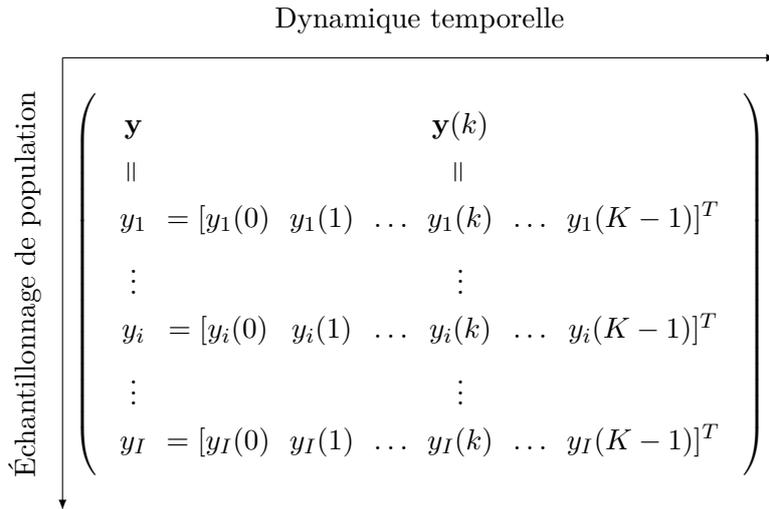


FIGURE 3.2 – Structure des données et notations des signaux de sortie

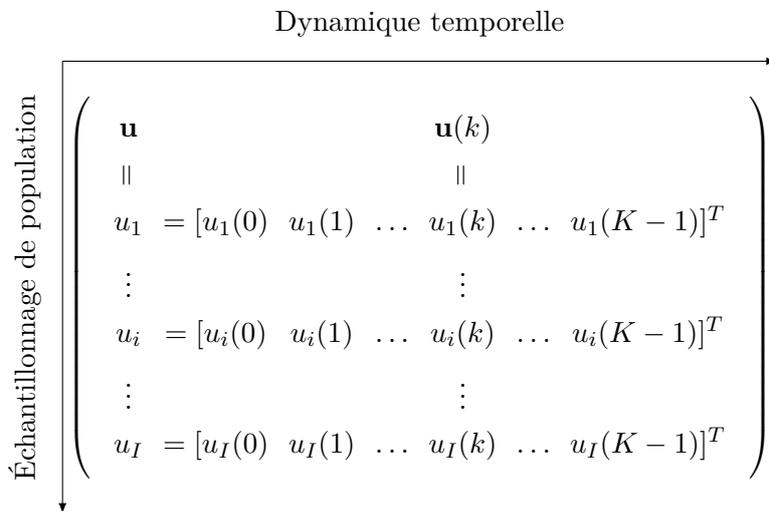


FIGURE 3.3 – Structure des données et notations des signaux d'entrée

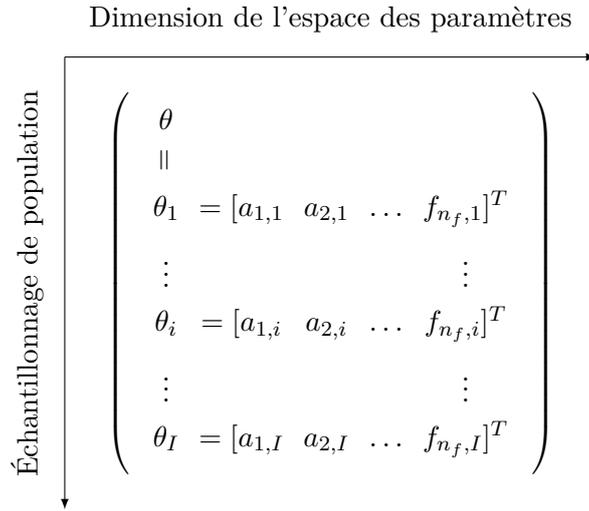


FIGURE 3.4 – Structure des données et notations des paramètres individuels

### 3.3 Modèle ARX hiérarchique

#### 3.3.1 Définition du modèle

Comme à la section 2.5.2, on décompose la distribution des données complètes grâce à la formule de Bayes :

$$p_{\theta, \mathbf{y}} = p_{\mathbf{y}|\theta} p_{\theta}, \quad (3.3)$$

où  $p_{\mathbf{y}|\theta}$  est la distribution des mesures, tandis que  $p_{\theta}$  correspond à la distribution des paramètres individuels.

##### 3.3.1.1 Distribution des mesures

L'avantage de la structure ARX est qu'elle est linéaire en les paramètres (cf. section 1.5.4). Cette propriété permet d'obtenir une solution analytique au critère d'estimation des moindres carrés. Dans le cadre d'un modèle à effets mixtes, cette linéarité nous permet d'exprimer simplement la distribution des données complètes (i.e.  $\{\mathbf{y}, \theta\}$ ).

La partie basse de la hiérarchie, correspondant donc au modèle des mesures, est une structure ARX d'ordres  $n_a$ ,  $n_b$  et  $n_d$  comme d'écrit dans la section 1.5.4. Pour le  $i$ -ième système à identifier, elle satisfait l'équation suivante :

$$A_i(q)y_i(k) = B_i(q)u_i(k) + e_i(k)$$

où  $i = 1, \dots, I$ ,  $u_i(k)$  et  $y_i(k)$  sont les signaux d'entrée-sortie aux instants  $k = 0, \dots, K - 1$  et  $I$  est le nombre d'individus de l'échantillon. Un individu pourra correspondre dans les essais *in vitro* à une culture cellulaire, dans les essais *in vivo* à un animal ou à un patient dans les essais cliniques. Chaque individu est perçu ici comme un système dynamique dont on veut approcher le comportement entrée-sortie par un modèle ARX.

L'équation d'une structure de modèle ARX s'exprime linéairement en utilisant la matrice  $\Phi_i = [\Phi_{A,i} \ \Phi_{B,i}]$  comme présentée en section 1.5.7 et en utilisant les données de l'individu  $i$  :

$$y_i = \Phi_i \theta_i + e_i, \quad (3.4)$$

où  $\theta_i$  pour le modèle ARX s'écrit :  $\theta_i = [a_{1,i}, \dots, a_{n_a,i}, b_{1,i}, \dots, b_{n_b,i}]^T$ . La partie stochastique étant toujours décrite par un bruit blanc gaussien,  $e_i(k) \sim \mathcal{N}(0, \sigma_e^2)$ . Une autre représentation du même système est la représentation probabiliste du modèle qui peut être écrit de la manière suivante :

$$y_i | \theta_i \sim \mathcal{N}(\Phi_i \theta_i, \sigma_e^2). \quad (3.5)$$

### 3.3.1.2 Distribution des paramètres individuels

Une fois la partie basse de la hiérarchie définie, il convient de décrire la distribution des paramètres individuels. C'est cette distribution qui va nous permettre notamment d'étudier la proximité des individus dans l'espace des paramètres. Pour ce faire, on modélise les paramètres individuels comme étant les réalisations d'une variable aléatoire gaussienne multivariée :

$$\theta_i \sim \mathcal{N}(C_i \Upsilon, \Omega) \quad (3.6)$$

où  $\Upsilon$  contient les hyperparamètres des effets fixes associés aux cofacteurs codés dans  $C_i$ . Ce sont ces cofacteurs, par exemple le sexe, le poids, etc., qui peuvent expliquer une partie des variabilités de comportement entre les individus. La matrice de variance-covariance semi-définie positive  $\Omega$  représente la puissance des effets aléatoires et permet d'expliquer la variabilité inter-individu au sein d'un même groupe (avec des valeurs identiques des cofacteurs). Plus les valeurs de sa diagonale sont petites et plus les paramètres sont rapprochés.

Il est possible d'en déduire la distribution marginale des données puisqu'en l'absence de réalisation de  $\theta_i$ ,  $y_i$  est distribué comme suit :

$$y_i \sim \mathcal{N}(\Phi_i C_i \Upsilon, \Phi_i \Omega \Phi_i^T + \sigma_e^2). \quad (3.7)$$

On retrouve les paramètres à estimer :

$$\Theta = (\Upsilon, \Omega, \sigma_e^2), \quad (3.8)$$

qui ne sont pas indicés par  $i$  car ce sont des paramètres de population.

Enfin il est possible de donner la distribution marginale des données complètes comme étant une loi gaussienne multivariée :

$$y_i^{(c)} = \begin{pmatrix} y_i \\ \theta_i \\ e_i \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{bmatrix} \Phi_i C_i \Upsilon \\ C_i \Upsilon \\ 0 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} V_i & \Phi_i \Omega & \sigma_e^2 \\ \Omega \Phi_i^T & \Omega & 0 \\ \sigma_e^2 & 0 & \sigma_e^2 \end{bmatrix} \right) \quad (3.9)$$

avec  $V_i = \Phi_i \Omega \Phi_i^T + \sigma_e^2$ .

## 3.4 Estimateur du maximum de vraisemblance

Puisque le modèle est décrit par une densité de probabilité, il est possible d'estimer les paramètres au sens du maximum de vraisemblance.

**Approche marginale** Pour estimer les paramètres du modèle, il est possible d'utiliser uniquement des données observés et donc de maximiser l'équation (3.7), dans ce cas on regarde les effets aléatoires comme une source de variabilité supplémentaire s'ajoutant au bruit de mesure. À l'instar des modèles qui ne comportent que des effets fixes, l'objectif est d'avoir une bonne estimation de ces effets. La différence est que l'on va modéliser plus de sources de variation afin d'avoir une meilleure estimation des effets fixes.

La log-vraisemblance de la distribution marginale est donnée par :

$$l_y(\Upsilon, V) = \sum_i -\frac{1}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \log |V_i| - \frac{1}{2} (y_i - \Phi_i C_i \Upsilon)^T V_i^{-1} (y_i - \Phi_i C_i \Upsilon) \quad (3.10)$$

En dérivant par rapport à  $\Upsilon$  et  $V_i$ , on obtient :

$$\begin{cases} \frac{\partial l_y(\Upsilon, V)}{\partial \Upsilon} &= \sum_i \frac{1}{2} C_i^T \Phi_i^T V_i^{-1} y_i - \frac{1}{2} C_i^T \Phi_i^T V_i^{-1} \Phi_i C_i \Upsilon \\ \frac{\partial l_y(\Upsilon, V)}{\partial V_i} &= \frac{1}{2} V_i^{-1} - \frac{1}{2} V_i^{-1} (y_i - C_i \Phi_i \Upsilon) (y_i - C_i \Phi_i \Upsilon)^T V_i^{-1}, \end{cases} \quad (3.11)$$

d'où l'on tire par maximisation :

$$\begin{cases} \hat{\Upsilon} = \left( \sum_i \Phi_i^T C_i^T V_i^{-1} C_i \Phi_i \right)^{-1} \left( \sum_i \Phi_i^T C_i^T V_i^{-1} y_i \right) \\ \hat{V}_i = (y_i - C_i \Phi_i \Upsilon)(y_i - C_i \Phi_i \Upsilon)^T. \end{cases} \quad (3.12)$$

Encore une fois  $\hat{\Upsilon}$  et  $\hat{V}_i$  sont couplés,  $\hat{\Upsilon}$  dépend de  $V_i$  et  $\hat{V}_i$  dépend de  $\Upsilon$ . Il est donc nécessaire d'estimer ces paramètres avec un algorithme itératif comme l'algorithme EM. On est alors capable d'en tirer une estimation des paramètres  $\Upsilon$  et  $V_i$ . L'approche marginale des modèles à effets mixtes considère les effets aléatoires comme une source de variabilité supplémentaire, ajoutée à la composante résiduelle. L'estimation se focalise sur les effets fixes  $\Upsilon$ . Cependant, il n'y a aucune information sur la répartition des variances au sein des paramètres  $\Omega$  et  $\sigma_e^2$ . Pour cette raison, aucune interprétation au sens de la hiérarchie n'est possible. L'approche marginale découle de l'approche jointe mais n'est aucunement équivalente, [84]. En effet, l'approche marginale assure la positivité des  $V_i$  sans pour autant assurer la positivité de ses composantes  $\Omega$  et  $\sigma_e^2$ . Ils existent des méthodes qui dérivent directement par rapport au paramètres  $\Omega$  et  $\sigma_e^2$  mais avec ce même problème de non équivalence qui peut alors conduire à des variances négatives.

**Approche jointe** L'approche jointe, quant à elle, est équivalente au modèle hiérarchique, mais fait intervenir la variable cachée  $\theta_i$ . En supposant que tous les sujets soient indépendants, la distribution marginale peut s'écrire :

$$\begin{aligned} p(y; \Theta) &= \int_{-\infty}^{+\infty} p(y, \theta; \Theta) d\theta \\ &= \prod_i \int_{-\infty}^{+\infty} p(y_i, \theta_i; \Theta) d\theta_i \\ &= \prod_i \int_{-\infty}^{+\infty} p(y_i | \theta_i; \Theta_y) p(\theta_i; \Theta_\theta) d\theta_i. \end{aligned} \quad (3.13)$$

L'idée maintenant est de maximiser  $p(y_i | \theta_i; \Theta_y) p(\theta_i; \Theta_\theta)$  pour maximiser  $p(y; \Theta)$ . Avec cette représentation,  $\Theta$  peut être scindé en deux parties :  $\Theta_y = [\sigma_e^2]$  et  $\Theta_\theta = [\Upsilon, \Omega]$ , car la distribution des  $\theta_i$  est indépendante de la distribution de  $y_i | \theta_i$ . Ainsi la log-vraisemblance du modèle des données complètes peut être séparée en deux par  $l_{y,\theta}(\Theta) = l_{y|\theta}(\Theta_y) + l_\theta(\Theta_\theta)$  avec :

$$\begin{cases} l_\theta(\Theta_\theta) = \sum_i -\frac{1}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \log |\Omega| - \frac{1}{2} (\theta_i - C_i \Upsilon)^T \Omega^{-1} (\theta_i - C_i \Upsilon) \\ l_{y|\theta}(\Theta_y) = \sum_i -\frac{1}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \log(\sigma_e^2) - \frac{1}{2\sigma_e^2} (y_i - \Phi_i \theta_i)^T (y_i - \Phi_i \theta_i) \end{cases} \quad (3.14)$$

Le problème est donc séparable mais nécessite  $\theta_i$  dans les deux vraisemblances. Pour contourner cet obstacle, nous allons utiliser l'algorithme EM pour estimer les paramètres du modèle.

### 3.4.1 Algorithme EM

En maximisant la fonction de vraisemblance de  $\theta_i$ , on obtient :

$$\hat{\Upsilon} = \left( \sum_i C_i^T \Omega^{-1} C_i \right)^{-1} \sum_i C_i^T \Omega^{-1} \theta_i \quad (3.15)$$

$$\hat{\Omega} = \frac{1}{I} \sum_i (C_i \Upsilon - \theta_i)(C_i \Upsilon - \theta_i)^T \quad (3.16)$$

et la vraisemblance de  $y_i | \theta_i$  conduit à :

$$\hat{\sigma}_e^2 = \frac{1}{KI} \sum_i \|y_i - \Phi_i \theta_i\|_2^2 \quad (3.17)$$

où  $\|\cdot\|_2$  est la norme euclidienne d'un vecteur et  $i \in \{1, \dots, I\}$  désigne l'individu. Puisque les  $\theta_i$  sont inconnus on utilise l'algorithme EM pour remplacer  $\theta_i$  par sa meilleure estimation possible, soit son espérance conditionnelle sachant  $\mathbf{y}$  et  $\Theta^{(s-1)}$  l'estimation de  $\Theta$  au pas précédent,  $s$  étant le numéro de l'itération.

### 3.4.2 Étape d'espérance (E)

En utilisant la distribution marginale des données complètes (3.9), il est possible d'extraire les espérances et variances conditionnelles nécessaires en appliquant le résultat suivant sur les distributions conditionnelles des lois normales multivariées :

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} V_{11} & V_{12} \\ V_{21} & V_{22} \end{bmatrix} \right) \Rightarrow x_2|x_1 \sim \mathcal{N}(\mu_2 + V_{21}V_{11}^{-1}(x_1 - \mu_1), V_{22} - V_{21}V_{11}^{-1}V_{12}). \quad (3.18)$$

On peut remarquer que le fait d'ajouter la connaissance sur  $x_1$  permet d'apporter de l'information sur  $x_2$ , notamment la moyenne est décalée de l'écart entre  $x_1$  et  $\mu_1$  pondéré par la matrice des coefficients  $V_{21}V_{11}^{-1}$ . De plus, cela permet de diminuer la variance. En effet par le biais de la corrélation entre les deux variables, connaître  $x_1$  permet d'avoir une information sur  $x_2$  et donc de réduire son incertitude.

Définissons le vecteur des données complètes,  $y_i^{(c)} = [y_i \ \theta_i]^T$ , correspondant à la concaténation du signal de sortie et du vecteur  $\theta_i$  considéré comme étant la variable cachée. Puisque le vecteur des données complètes est normalement distribué, nous avons :

$$y_i^{(c)} = \begin{pmatrix} y_i \\ \theta_i \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{bmatrix} \Phi_i C_i \Upsilon \\ C_i \Upsilon \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} V_i & \Phi_i \Omega \\ \Omega \Phi_i^T & \Omega \end{bmatrix} \right) \quad (3.19)$$

avec  $V_i = \Phi_i \Omega \Phi_i^T + \sigma_e^2$ . Ainsi, on a :

$$\mathbb{E}(\theta_i|y_i; \Theta) = C_i \Upsilon + \Omega \Phi_i^T V_i^{-1} (y_i - \Phi_i C_i \Upsilon) \quad (3.20)$$

$$\text{var}(\theta_i|y_i; \Theta) = \Omega - \Omega \Phi_i^T V_i^{-1} \Phi_i \Omega. \quad (3.21)$$

Par conséquent, à chaque itération  $s$ , les statistiques nécessaires à la maximisation de la vraisemblance sont  $t_{1,i}$  et  $t_{2,i}$ , définies comme suit :

$$\begin{aligned} t_{1,i}^{(s)} &\triangleq \mathbb{E}(\theta_i|y_i; \hat{\Theta}^{(s)}) \\ &= C_i \hat{\Upsilon}^{(s)} + \hat{\Omega}^{(s)} \Phi_i^T \hat{V}_i^{(s)-1} (y_i - \Phi_i C_i \hat{\Upsilon}^{(s)}) \end{aligned} \quad (3.22)$$

$$\begin{aligned} t_{2,i}^{(s)} &\triangleq \text{var}(\theta_i|y_i; \hat{\Theta}^{(s)}) \\ &= \hat{\Omega}^{(s)} - \hat{\Omega}^{(s)} \Phi_i^T \hat{V}_i^{(s)-1} \Phi_i \hat{\Omega}^{(s)} \end{aligned} \quad (3.23)$$

### 3.4.3 Étape de maximisation (M)

Dans cette étape, nous utilisons (3.15), (3.16) et (3.17) dans lesquels nous remplaçons les variables cachées par leurs statistiques  $t_{1,i}^{(s)}$  et  $t_{2,i}^{(s)}$  précédemment estimées dans l'étape de calcul de l'espérance :

$$\hat{\Upsilon}^{(s+1)} = \left( \sum_i C_i^T \hat{\Omega}^{(s)-1} C_i \right)^{-1} \sum_i C_i^T \hat{\Omega}^{(s)-1} t_{1,i}^{(s)} \quad (3.24)$$

$$\hat{\Omega}^{(s+1)} = \frac{1}{I} \sum_i \left( (C_i \hat{\Upsilon}^{(s)} - t_{1,i}^{(s)})(C_i \hat{\Upsilon}^{(s)} - t_{1,i}^{(s)})^T + t_{2,i}^{(s)} \right) \quad (3.25)$$

$$\hat{\sigma}_e^{2(s+1)} = \frac{1}{KI} \sum_i \left( \|y_i - \Phi_i t_{1,i}^{(s)}\|_2^2 + \text{Tr}(\Phi_i^T t_{2,i}^{(s)} \Phi_i) \right) \quad (3.26)$$

où  $\text{Tr}(\cdot)$  est la trace d'une matrice. On peut initialiser  $\hat{\Upsilon}^{(0)}$  et  $\hat{\sigma}_e^{2(0)}$  par des valeurs issues d'une phase d'identification sur un individu, ainsi que  $\hat{\Omega}^{(0)}$  avec des valeurs arbitraires raisonnables. En présence de covariables, la partie basse de  $\hat{\Upsilon}$  correspondant aux effets de groupes est initialisée à 0.

## 3.5 Calcul de l'incertitude sur les paramètres

### 3.5.1 Matrice d'information de Fisher

On sait que dans le cas gaussien, l'estimateur du maximum de vraisemblance atteint la borne de Cramér-Rao, la limite inférieure de la variance sur les paramètres estimés. La borne de Cramér-Rao

est l'inverse de la matrice d'information de Fisher. Si nous maximisons la vraisemblance  $p(y; \Theta)$ , la matrice d'information de Fisher s'écrit comme suit :

$$\mathcal{I}_y(\Theta) = -E_{\theta} \left[ \partial_{\Theta}^2 \log p(y; \Theta) \right]. \quad (3.27)$$

Cependant, dans le but de préserver l'organisation hiérarchique du modèle, nous avons maximisé  $p(y, \theta; \Theta)$  avec l'algorithme EM. Dans ce cas, comme présenté en section 2.5.2.2, T. A. Louis a proposé dans [76] une méthode de calcul de la matrice d'information de Fisher des données mesurées à partir du vecteur des données complètes. L'idée est que l'information des données disponibles est égale à l'information des données complètes moins l'information manquante :

$$\mathcal{I}_y(\Theta) = \mathcal{I}_{y,\theta}(\Theta) - \mathcal{I}_{\theta|y}(\Theta). \quad (3.28)$$

Ainsi en utilisant ce principe de l'information manquante, l'information sur  $\log p(y; \Theta)$  peut s'écrire :

$$\mathcal{I}_y(\Theta) = -E_{\theta|y} \left[ \partial_{\Theta}^2 \log(p(y, \theta; \Theta)) \right] - \text{var}_{\theta|y} [\partial_{\Theta} \log(p(y, \theta; \Theta))]. \quad (3.29)$$

Les dérivées partielles  $\partial_{\Theta} \log(p(y, \theta; \Theta))$  et  $\partial_{\Theta}^2 \log(p(y, \theta; \Theta))$  ont des formes analytiques mais le calcul de leur espérance et de leur variance requiert celui de moments statistiques d'ordres supérieurs de  $\theta_i$ . Une fois la matrice d'information de Fisher obtenue, on peut calculer son inverse et ainsi obtenir les erreurs-types minimales ou (S.E. pour *Standard Error*) en prenant la racine carrée des termes diagonaux.

### 3.5.2 Calcul de la matrice d'information de Fisher

Comme décrit ci-dessus, l'information sur les données complètes est :  $\mathcal{I}_{y,\theta}(\Theta) = -E [\partial_{\Theta}^2 \log(p(y, \theta; \Theta))]$ , où l'espérance est prise selon  $\theta|y$ . La log-vraisemblance peut être décomposée comme suit :

$$\begin{aligned} \log(p(y, \theta; \Theta)) &= \sum_i \log(p(y_i, \theta_i; \Theta)) \\ &= \sum_i \log(p(y_i | \theta_i; \Theta_y) p(\theta_i; \Theta_{\theta})) \\ &= l_{\Theta_y} + l_{\Theta_{\theta}}, \end{aligned} \quad (3.30)$$

avec :

$$l_{\Theta_y} = \sum_i \sum_k \left[ -\frac{1}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \log(\sigma_e^2) - \frac{1}{2\sigma_e^2} (y_i(k) - \Phi_{i,k} \theta_i)^2 \right] \quad (3.31)$$

$$l_{\Theta_{\theta}} = \sum_i \sum_n \left[ -\frac{1}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \log(\omega_n^2) - \frac{1}{2\omega_n^2} (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon)^2 \right]. \quad (3.32)$$

La dérivation par rapport aux paramètres donne :

$$\frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} = \sum_i \sum_k \left[ -\frac{1}{2\sigma_e^2} + \frac{1}{2\sigma_e^4} (y_i(k) - \Phi_{i,k} \theta_i)^2 \right] \quad (3.33)$$

$$\frac{\partial l_{\Theta_{\theta}}}{\partial \Upsilon} = \sum_i \sum_n \left[ \frac{1}{\omega_n^2} C_{i,n}^T (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon) \right] \quad (3.34)$$

$$\frac{\partial l_{\Theta_{\theta}}}{\partial \omega_n^2} = \sum_i \left[ -\frac{1}{2\omega_n^2} + \frac{1}{2\omega_n^4} (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon)^2 \right] \quad (3.35)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2{}^2} = \sum_i \sum_k \left[ \frac{1}{2\sigma_e^4} - \frac{1}{\sigma_e^6} (y_i(k) - \Phi_{i,k} \theta_i)^2 \right] \quad (3.36)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\Theta_{\theta}}}{\partial \Upsilon^2} = \sum_i \sum_n \left[ -\frac{1}{\omega_n^2} C_{i,n}^T C_{i,n} \right] \quad (3.37)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\Theta_{\theta}}}{\partial \omega_n^2{}^2} = \sum_i \left[ \frac{1}{2\omega_n^4} - \frac{1}{\omega_n^6} (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon)^2 \right] \quad (3.38)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\Theta_{\theta}}}{\partial \Upsilon \partial \omega_n^2} = \sum_i \left[ -\frac{1}{\omega_n^4} C_{i,n}^T (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon) \right] \quad (3.39)$$

La matrice d'information complète est obtenue en appliquant l'espérance mathématique :

$$\mathbb{E} \left[ \frac{\partial^2 l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right] = \sum_i \sum_k \left[ \frac{1}{2\sigma_e^4} - \frac{1}{\sigma_e^6} \left( \mathbb{E}(e_i(k)^2) + \text{var}(e_i(k)) \right) \right] \quad (3.40)$$

$$\mathbb{E} \left[ \frac{\partial^2 l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon^2} \right] = \sum_i \sum_n \left[ -\frac{1}{\omega_n^2} C_{i,n}^T C_{i,n} \right] \quad (3.41)$$

$$\mathbb{E} \left[ \frac{\partial^2 l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2} \right] = \sum_i \left[ \frac{1}{2\omega_n^4} - \frac{1}{\omega_n^6} \left( (\mathbb{E}(\theta_{i,n}) - C_{i,n} \Upsilon)^2 + \text{var}(\theta_{i,n}) \right) \right] \quad (3.42)$$

$$\mathbb{E} \left[ \frac{\partial^2 l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon \partial \omega_n^2} \right] = \sum_i \left[ -\frac{1}{\omega_n^4} C_{i,n}^T (\mathbb{E}(\theta_{i,n}) - C_{i,n} \Upsilon) \right], \quad (3.43)$$

d'où :

$$\mathcal{I}_{y,\theta}(\Theta) = - \begin{bmatrix} \mathbb{E} \left[ \frac{\partial^2 l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right] & 0 & 0 \\ 0 & \mathbb{E} \left[ \frac{\partial^2 l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon^2} \right] & \mathbb{E} \left[ \frac{\partial^2 l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon \partial \omega_n^2} \right] \\ 0 & \mathbb{E} \left[ \frac{\partial^2 l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon \partial \omega_n^2} \right] & \mathbb{E} \left[ \frac{\partial^2 l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2} \right] \end{bmatrix} \quad (3.44)$$

Pour l'information manquante, il est nécessaire de calculer la matrice de variance-covariance du gradient de la log-vraisemblance. Pour ce faire, on utilise la fonction génératrice des moments de la loi gaussienne multivariée (cf. annexe A). Les éléments de cette matrice s'écrivent :

$$\begin{aligned} \text{var} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right] &= \text{var} \left[ \sum_i \sum_k \left[ -\frac{1}{2\sigma_e^2} + \frac{1}{2\sigma_e^4} (y_i(k) - \Phi_{i,k} \theta_i)^2 \right] \right] \\ &= \text{var} \left[ \sum_i \sum_k \left[ -\frac{1}{2\sigma_e^2} + \frac{1}{2\sigma_e^4} e_i(k)^2 \right] \right] \\ &= \frac{1}{4\sigma_e^8} \sum_i \sum_k \sum_{k'} \left[ \text{cov} \left( e_i(k)^2, e_i(k')^2 \right) \right] \\ &= \frac{1}{4\sigma_e^8} \sum_i \sum_k \sum_{k'} \left[ 2 \text{cov} \left( e_i(k), e_i(k') \right)^2 + 4 \text{cov} \left( e_i(k), e_i(k') \right) \mathbb{E}(e_i(k)) \mathbb{E}(e_i(k')) \right] \end{aligned} \quad (3.45)$$

$$\begin{aligned} \text{var} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon} \right] &= \text{var} \left[ \sum_i \sum_n \left[ \frac{1}{\omega_n^2} C_{i,n}^T (\theta_i - C_{i,n} \Upsilon) \right] \right] \\ &= \sum_i \sum_n \sum_{n'} \left[ \frac{1}{\omega_n^2} C_{i,n}^T \text{cov} \left( \theta_{i,n}, \theta_{i,n'} \right) C_{i,n'} \frac{1}{\omega_{n'}^2} \right] \end{aligned} \quad (3.46)$$

$$\begin{aligned} \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2}, \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_{n'}^2} \right] &= \text{cov} \left[ \sum_i \left[ -\frac{1}{2\omega_n^2} + \frac{1}{2\omega_n^4} (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon)^2 \right], \sum_i \left[ -\frac{1}{2\omega_{n'}^2} + \frac{1}{2\omega_{n'}^4} (\theta_{i,n'} - C_{i,n'} \Upsilon)^2 \right] \right] \\ &= \frac{1}{4\omega_n^4 \omega_{n'}^4} \sum_i \left[ \text{cov} \left( (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon)^2, (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon)^2 \right) \right] \\ &= \frac{1}{4\omega_n^4 \omega_{n'}^4} \sum_i \left[ 2 \text{cov}(\theta_{i,n}, \theta_{i,n'})^2 + 4 \text{cov}(\theta_{i,n}, \theta_{i,n'}) (\mathbb{E}(\theta_{i,n}) - C_{i,n} \Upsilon) (\mathbb{E}(\theta_{i,n'}) - C_{i,n'} \Upsilon) \right] \end{aligned} \quad (3.47)$$

$$\begin{aligned} \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon}, \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2} \right] &= \text{cov} \left[ \sum_i \sum_n \left[ \frac{1}{\omega_n^2} C_{i,n}^T (\theta_i - C_{i,n} \Upsilon) \right], \sum_i \sum_{n'} \left[ -\frac{1}{2\omega_{n'}^2} + \frac{1}{2\omega_{n'}^4} (\theta_{i,n'} - C_{i,n'} \Upsilon)^2 \right] \right] \\ &= \sum_i \sum_n \sum_{n'} \left[ \frac{1}{2\omega_n^2 \omega_{n'}^4} C_{i,n}^T \text{cov} \left( (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon), (\theta_{i,n'} - C_{i,n'} \Upsilon)^2 \right) \right] \\ &= \sum_i \sum_n \sum_{n'} \left[ \frac{1}{2\omega_n^2 \omega_{n'}^4} C_{i,n}^T \left[ 2 \text{cov}(\theta_{i,n}, \theta_{i,n'}) (\mathbb{E}(\theta_{i,n'}) - C_{i,n'} \Upsilon) \right] \right] \end{aligned} \quad (3.48)$$

$$\begin{aligned}
 \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon}, \frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right] &= \text{cov} \left[ \sum_i \sum_n \left[ \frac{1}{\omega_n^2} C_{i,n}^T (\theta_i - C_{i,n} \Upsilon) \right], \frac{1}{2\sigma_e^4} \sum_i \sum_k e_i(k)^2 \right] \\
 &= \sum_i \sum_n \sum_k \left[ \frac{1}{2\sigma_e^4 \omega_n^2} C_{i,n}^T \text{cov} (\theta_{i,n}, e_i(k)^2) \right] \\
 &= \sum_i \sum_n \sum_k \left[ \frac{1}{2\sigma_e^4 \omega_n^2} C_{i,n}^T 2 \text{cov} (\theta_{i,n}, e_i(k)) \mathbb{E}(e_i(k)) \right] \tag{3.49}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2}, \frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right] &= \text{cov} \left[ \sum_i \sum_n \left[ \frac{1}{2\omega_n^4} (\theta_i - C_{i,n} \Upsilon)^2 \right], \frac{1}{2\sigma_e^4} \sum_i \sum_k e_i(k)^2 \right] \\
 &= \sum_i \sum_n \sum_k \left[ \frac{1}{4\sigma_e^4 \omega_n^4} \left[ \text{cov} \left( (\theta_{i,n} - C_{i,n} \Upsilon)^2, e_i(k)^2 \right) \right] \right] \\
 &= \sum_i \sum_n \sum_k \left[ \frac{1}{4\sigma_e^4 \omega_n^4} \left[ 2 \text{cov}(\theta_{i,n}, e_i(k))^2 + 4 \text{cov}(\theta_{i,n}, e_i(k)) \mathbb{E}(e_i(k)) (\mathbb{E}(\theta_{i,n}) - C_{i,n} \Upsilon) \right] \right], \tag{3.50}
 \end{aligned}$$

ce qui donne finalement :

$$\mathcal{I}_{\theta|y}(\Theta) = \begin{bmatrix} \text{var} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right] & \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon}, \frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right] & \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2}, \frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right] \\ \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon}, \frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right]^T & \text{var} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon} \right] & \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon}, \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2} \right] \\ \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2}, \frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} \right]^T & \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \Upsilon}, \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2} \right]^T & \text{cov} \left[ \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2}, \frac{\partial l_{\Theta_\theta}}{\partial \omega_n^2} \right] \end{bmatrix} \tag{3.51}$$

Le calcul est certes lourd mais il est valable pour tous les modèles ARX quel que soit l'ordre.

### 3.5.3 Tests statistiques

Comme indiqué dans [85], une fois que les erreurs-types sont estimées, nous pouvons tester la pertinence de certains effets fixes ou aléatoires. Dans le cas des effets fixes, les tests s'appliquent à n'importe quel paramètre  $\beta$ , partie basse de  $\Upsilon$  relative aux covariables. Chaque test se présente classiquement sous la forme d'une hypothèse nulle  $H_0 : \{\beta = 0\}$  et d'une hypothèse alternative  $H_1 : \{\beta \neq 0\}$ . Par exemple, la statistique utilisée dans le test de Wald s'écrit :

$$S_W = \frac{\hat{\beta}^2}{S.E(\hat{\beta})^2}. \tag{3.52}$$

Cette dernière suit une distribution du  $\chi_1^2$  à un degré de liberté sous  $H_0$ . Par conséquent, si  $S_W > \chi_1^2(1 - \alpha)$  alors nous pouvons rejeter l'hypothèse nulle avec un risque de première espèce  $\alpha$ . Dans les résultats présentés dans le paragraphe suivant, aucun risque  $\alpha$  n'est choisi *a priori*, nous avons préféré afficher la probabilité critique, souvent appelée p-valeur, associée au risque de rejeter à tort  $H_0$ .

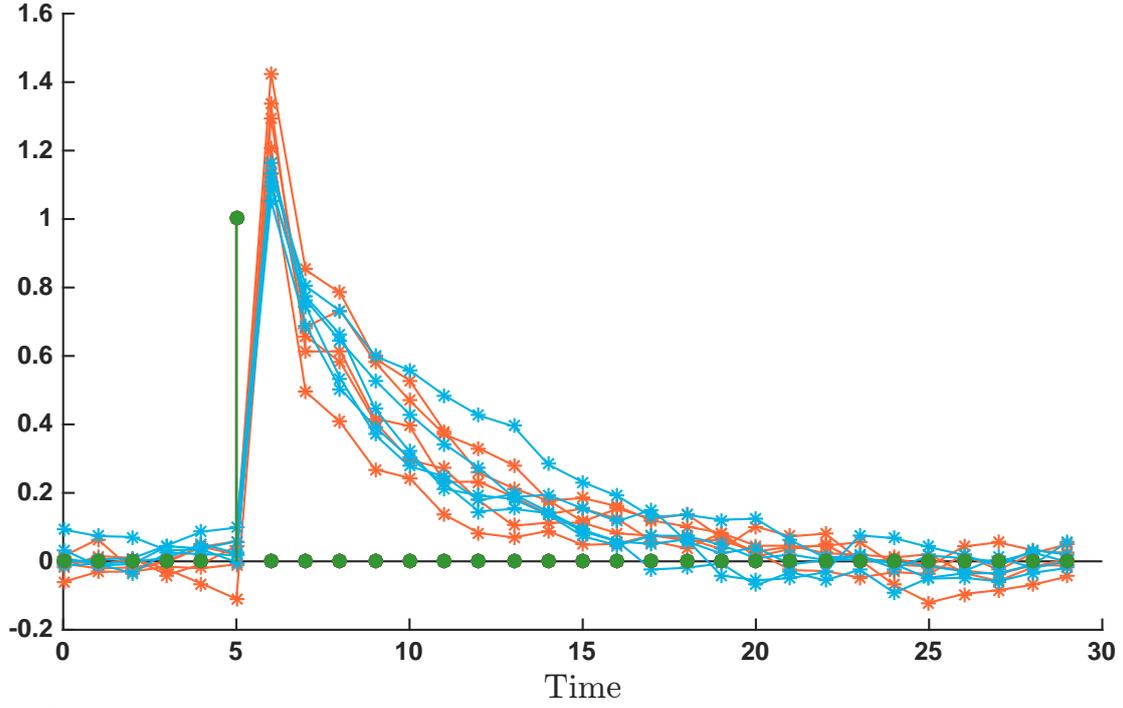


FIGURE 3.5 – Un exemple de données de simulation. Le signal d’entrée est indiqué en vert, les variables de sortie du groupe 1 en bleu et les réponses du groupe 2 en orange.

## 3.6 Évaluation des performances

### 3.6.1 Protocole expérimental

L’objectif des expériences numériques simulées dans cette section est d’évaluer les performances de la méthode d’identification développée et de vérifier la sensibilité et la spécificité des tests associés. Dans ce but, nous comparons les résultats de notre méthode d’identification de populations de systèmes dynamiques représentés par une structure ARX à effets mixtes à ceux issus d’une approche classique où l’identification est d’abord réalisée individuellement sur tous les sujets avant d’appliquer des tests d’homogénéité sur les groupes de paramètres estimés. Sur la phase d’identification, nous comparons la précision de deux méthodes (approche de population *vs* approche individuelle répétée) et plus exactement les erreurs-types sur les paramètres estimés par les deux méthodes.

Les ordres des modèles ARX simulés sont :  $n_a = 2$ ,  $n_b = 1$ , et  $n_d = 1$  conduisant à :

$$y_i(k) = -a_{1,i}y_i(k-1) - a_{2,i}y_i(k-2) + b_{0,i}u_i(k-1) + e_i(k).$$

On pose  $\theta_i = [a_{1,i} \ a_{2,i} \ b_{0,i}]^T$ . Ces paramètres sont distribués selon une loi normale de moyenne  $C_i\Upsilon$  et de matrice de variance-covariance  $\Omega$ . Soit  $\omega^2 = (\omega_{a,1}^2, \omega_{a,2}^2, \omega_{b,0}^2)$  le vecteur des éléments diagonaux de  $\Omega$ . Nous avons fixé  $\omega_{a,1}^2 = 0.001$ ,  $\omega_{a,2}^2 = 0.001$ , et  $\omega_{b,0}^2 = 0.01$  ce qui correspond respectivement à des coefficients de variation de 5%, 31%, et 10% sur les paramètres de référence correspondants.  $e_i(k)$  est une séquence aléatoire additive dont les éléments sont indépendants et identiquement distribués selon une loi gaussienne centrée et de variance  $\sigma_e^2 = 0.001$ . Cette valeur correspond à un rapport signal sur bruit de 45 dB. Nous considérons deux groupes de sujets ( $n_g = 2$ ). Les paramètres du groupe de référence sont centrés sur les valeurs nominales suivantes :  $a_{1,ref} = 0.7$ ;  $a_{2,ref} = 0.1$ ;  $b_{0,ref} = 1$  enregistrés dans  $\theta_{ref}$ . Les paramètres du second groupe ont des valeurs décalées de ceux du groupe de référence :  $a_{1,g} = -0.2$ ;  $a_{2,g} = 0.1$ ;  $b_{0,g} = 0.2$  stockés dans  $\theta_g$ . Donc  $\Upsilon = [\theta_{ref}^T, \theta_g^T]^T$

La sélection des groupes est codée dans la matrice  $C_i$  par codage de référence d’état comme présenté en section 2.4.4 :

$$C_{i,ref} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, C_{i,g} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

TABLE 3.1 – Résultats d’estimation sur les données simulées présentées à la figure 3.5. S.E désigne l’erreur-type et R.S.E l’erreur-type relative.

Paramètres	Valeur de simulation	Valeur estimée	S.E	R.S.E (%)	p-valeur	
$\Upsilon$	$a_{1,ref}$	0.7000	0.6758	0.0195	3	
	$a_{2,ref}$	0.1000	0.0866	0.0187	22	
	$b_{1,ref}$	1.0000	1.0792	0.0276	3	
	$a_{1,g}$	-0.2000	-0.1614	0.0266	16	1.34e-09
	$a_{2,g}$	0.1000	0.1243	0.0254	20	1.02e-06
	$b_{1,g}$	0.2000	0.1986	0.0390	20	3.57e-07
$\omega^2$		0.001	0.0011	0.0007	67	
		0.001	0.0009	0.0007	73	
		0.01	0.0028	0.0017	61	
$\sigma_e^2$		0.001	0.0010	0.0001	9	

Une impulsion de Kronecker est appliquée à l’instant  $k = 5$  à tous les sujets étudiés. Le nombre d’instant de mesure par sujet est fixé à  $K = 30$  et les simulations ont été réalisées avec une période d’échantillonnage constante.

### 3.6.2 Résultats et discussion

Un jeu de donnée est représenté sur la figure 3.5 et les résultats associés sont présentés dans le tableau 3.1. Ce tableau présente les résultats de notre méthode comparativement aux valeurs des paramètres du modèle de simulation (valeurs « vraies »). Nous remarquons que les éléments de  $\Upsilon$  et de  $\sigma_e^2$  sont bien estimés avec de faibles valeurs de S.E. L’incertitude sur les éléments de  $\omega^2$  est plus grande que pour les paramètres précédents (voir les valeurs de RSE notamment). Ceci est dû au fait que nous disposons de moins d’information dans les données concernant ces paramètres. En effet alors que  $\sigma_e^2$  est estimé à partir de  $K \cdot I$  réalisations de  $e_i(k)$ , les paramètres associés à  $\omega^2$  sont obtenus<sup>13</sup> à partir de seulement  $I$  réalisations de  $\theta_i$ . En examinant les valeurs des probabilités critiques sur les paramètres d’écart contenus dans  $\theta_g$ , puisque ces valeurs sont toutes très inférieures au seuil traditionnel de 5%, on peut rejeter sans risque significatif les hypothèses nulles. Cela signifie que notre méthode a permis de détecter des écarts significatifs sur tous les paramètres et que l’amplitude de ces écarts correspond à ceux imposés au départ dans le protocole de simulation. À ce stade, notre méthode répond donc correctement au problème posé mais il reste à examiner ses avantages par rapport à une approche traditionnelle.

Pour réaliser cette comparaison, nous avons utilisé deux critères : le biais relatif et l’erreur efficace (*relative root mean square error*) entre les estimations issues des deux méthodes et les valeurs du simulateur. Deux cas ont été testés, la première avec  $I = 10$ , et la seconde avec  $I = 100$  dans le but d’évaluer l’impact du nombre d’individus. Dans les deux cas, le nombre de sujets est le même dans chaque groupe. Les tableaux 3.2 et 3.3 montrent respectivement les biais relatifs et les erreurs efficaces<sup>14</sup> obtenus sur 1000 jeux de données avec  $I = 10$  et  $I = 100$ . Les colonnes ARX correspondent aux résultats obtenus en identifiant chaque sujet indépendamment des autres. L’algorithme d’estimation utilisé est celui implanté dans la boîte à outils « System Identification » de Matlab. Les colonnes EM correspondent aux résultats obtenus avec la méthode de population développée dans cette thèse et présentée dans les sections précédentes de ce chapitre.

Nous observons que les deux méthodes ont des résultats équivalents en matière de biais sur les estimations de  $\Upsilon$  et que ces valeurs sont acceptables. En outre l’augmentation du nombre d’individus permet de réduire sensiblement le biais avec la méthode EM mais ne semble pas affecter ou peu les résultats de la méthode ARX. En examinant le biais relatif sur la variance intra-groupe  $\omega^2$ , on s’aperçoit du bénéfice de l’approche hiérarchique. Le biais sur la variance estimée par l’approche individuelle est

13. Notons que  $e_i(k)$  et  $\theta_i$  ne sont pas mesurés, c’est leur moyenne sachant  $y$  qui est calculées.

14. écart vis-à-vis des « vraies » valeurs des paramètres du simulateur.

TABLE 3.2 – Biais relatif (%) calculé sur 1000 jeux de données avec  $I = 10$  et  $I = 100$  en utilisant une méthode d'identification ARX classique et la méthode de population fondée sur un modèle ARX avec effets mixtes

Paramètres		Biais (%)			
		$I = 10$		$I = 100$	
		ARX	EM	ARX	EM
$\Upsilon$	$a_{1,ref}$	-0.072	0.034	-0.133	-0.053
	$a_{2,ref}$	-1.700	-0.602	-1.397	-0.145
	$b_{1,ref}$	-0.049	-0.051	0.028	0.023
	$a_{1,g}$	0.183	0.411	0.001	0.135
	$a_{2,g}$	0.607	0.479	0.267	0.056
	$b_{1,g}$	0.495	0.528	-0.089	-0.086
$\omega^2$		107.146	-14.609	81.041	-5.117
		101.495	-15.940	81.276	-4.134
		12.540	-3.566	9.768	-0.420
$\sigma_e^2$		-10.540	-2.648	-10.492	-2.295

TABLE 3.3 – Erreur efficace (%) calculée sur 1000 jeux de données avec  $I = 10$  et  $I = 100$  en utilisant une méthode d'identification ARX classique et la méthode de population fondée sur un modèle ARX avec effets mixtes

Paramètres		RMSE (%)			
		$I = 10$		$I = 100$	
		ARX	EM	ARX	EM
$\Upsilon$	$a_{1,ref}$	1.961	1.931	0.619	0.604
	$a_{2,ref}$	14.202	14.072	4.534	4.293
	$b_{1,ref}$	1.345	1.346	0.454	0.454
	$a_{1,g}$	8.774	8.710	2.709	2.682
	$a_{2,g}$	19.736	19.443	5.660	5.624
	$b_{1,g}$	14.072	14.326	3.264	3.260
$w^2$		156.820	69.766	84.583	17.572
		148.959	64.564	84.985	18.530
		30.453	26.168	11.712	6.308
$\sigma_e^2$		11.082	4.347	10.542	2.520

entre 4 et 20 fois supérieur à celui obtenu avec la nouvelle méthode. Ceci se traduit par le fait que pour certains individus, les paramètres qui lui sont associés sont loins de ceux du groupe. Ceci est d'autant plus vrai que le niveau d'identifiabilité du modèle de mesure est bas, puisqu'il y aura la présence de nombreux minima locaux. L'avantage de l'approche par population est de grouper les paramètres et ainsi d'utiliser au mieux toute l'information des sujets disponibles. Néanmoins, nous observons un biais négatif systématique avec cette méthode sur les paramètres de variance. Cette sous-estimation est un problème bien connu de ces approches de modélisation de population dû à l'estimation de  $\Omega$  qui nécessite  $\Upsilon$  et à la méthode du maximum de vraisemblance qui ne prend pas en compte les degrés de liberté perdus par l'estimation des effets fixes. Pour tenter d'obtenir une estimation plus précise de  $\Omega$ , la méthode du maximum de vraisemblance restreinte peut être utilisée [67] comme présenté en section 2.4.3.

À partir des observations sur les valeurs de l'erreur efficace (RMSE), il apparaît que les deux méthodes ont des incertitudes équivalentes sur les résultats même si la méthode EM l'emporte sur la méthode ARX classique. Ici aussi, la différence entre les deux méthodes se fait surtout sentir sur l'estimation de  $\omega^2$  où l'approche EM est bien plus performante.

### 3.6.3 Validation des estimées fournies par la matrice d'information de Fisher

Nous allons valider le calcul de la matrice d'information de Fisher en suivant la procédure de validation des S.E et donc des estimées fournies par la matrice d'information de Fisher décrite dans [85]. On compare la variabilité des simulations avec l'incertitude sur les paramètres. Lorsque l'on génère un jeu de paramètres par simulation, même en connaissance des  $\theta_i$ , on ne retrouve pas  $\Upsilon = \overline{\theta}_i$ , ni  $\Omega = \text{var}(\theta_i)$ . Il faudrait générer une infinité de données pour que ceci soit possible.

La variabilité des simulations est utilisée pour calculer l'incertitude des paramètres de simulation. En calculant cette variabilité sur 1000 simulations on peut obtenir la « vraie » valeur de l'incertitude. L'incertitude de simulation est homogène à l'incertitude autour des estimés. Nous allons donc comparer ces deux grandeurs.

La figure 3.6 montre les histogrammes de 1000 erreurs-types estimées par l'algorithme EM pour chaque paramètres comparées aux « vraies » S.E. Pour tous les paramètres, les estimées sont proches des vraies valeurs mais elles demeurent sur-estimées ce qui est tout à fait normal puisque on n'a pas accès au  $\theta_i$ , de ce fait leur estimation augmente l'incertitude sur les hyperparamètres. Ceci est plus visible sur les paramètres du dénominateur :  $a_{1,ref}$ ,  $a_{2,ref}$ ,  $a_{1,g}$ ,  $a_{2,g}$ ,  $\omega_{a_1}^2$ ,  $\omega_{a_2}^2$ . Ce résultat s'explique par le fait que le bruit  $e_i(k)$  a un impact beaucoup plus important sur ces paramètres car, dans le cas ARX, le bruit à la même dynamique que le système.

Il peut être intéressant de refaire la simulation avec un bruit plus faible. La figure 3.7 montre les résultats correspondant à  $\sigma_e^2 = 0.0001$ . On observe alors que l'estimation de l'erreur-type est centrée sur la valeur réelle, sauf pour  $\sigma_e^2$ .

Notons que dans le cas de la méthode ARX classique, ces valeurs de S.E ne sont pas disponibles, rendant ainsi impossible la mise en œuvre de test de Wald. Toutefois d'autres tests d'homogénéité d'échantillons peuvent être appliqués, voir section 4.7.

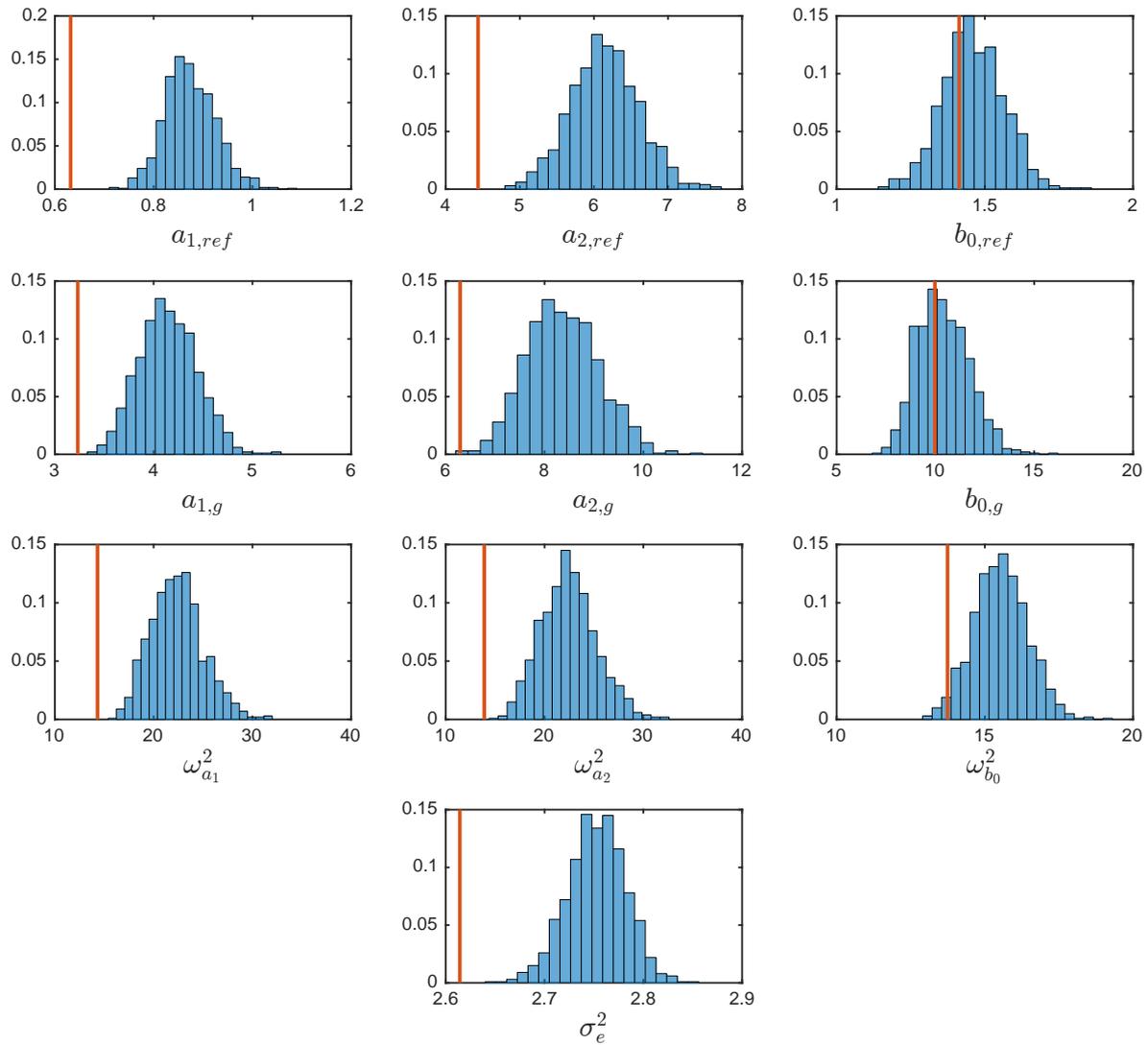


FIGURE 3.6 – Histogrammes des S.E. estimés (%) sur tous les paramètres pour 1000 simulations réalisées avec  $I = 100$  sujets. La ligne rouge correspond à l'erreur-type « vraie ».

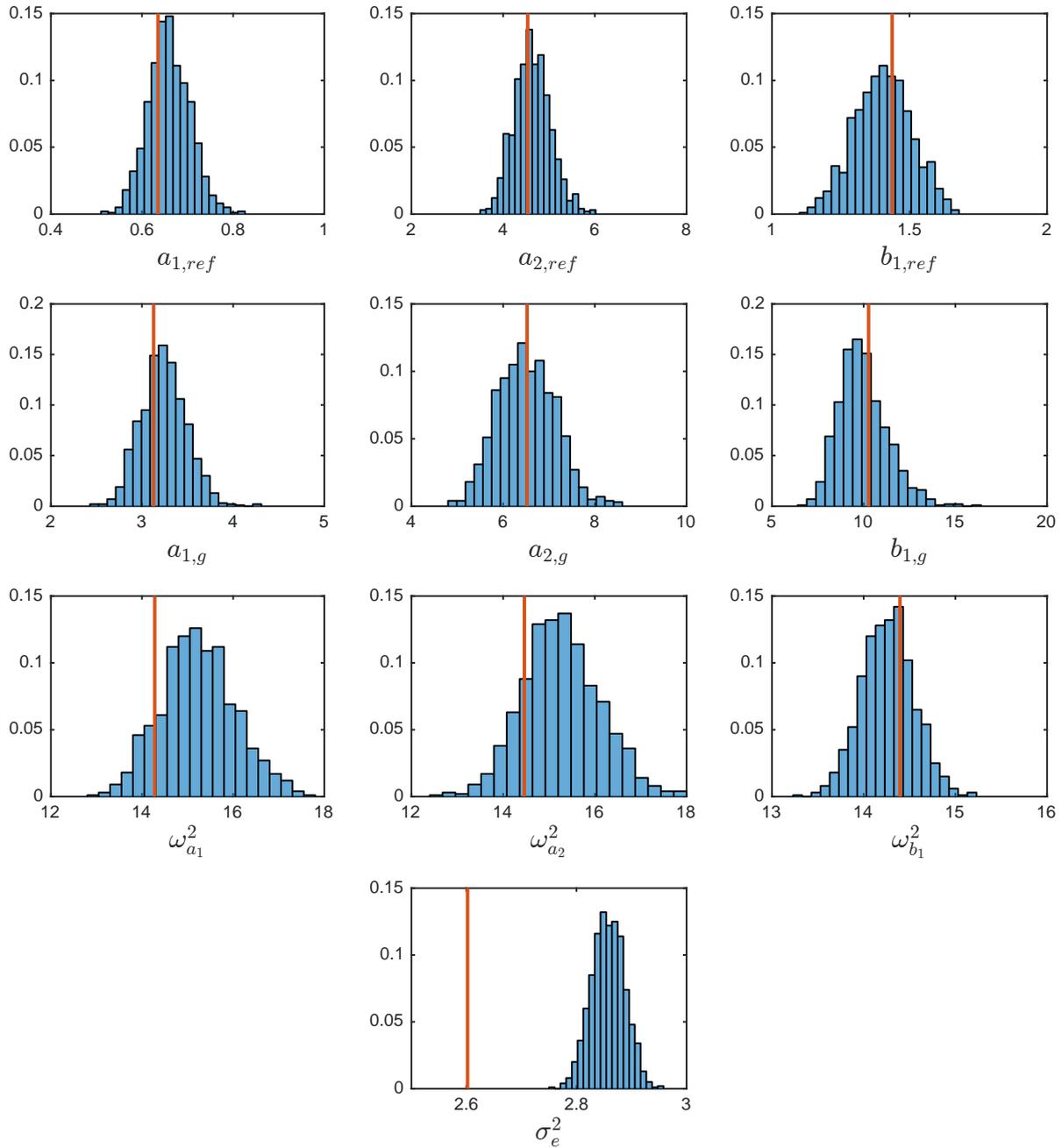


FIGURE 3.7 – Histogrammes des S.E. estimés (%) sur tous les paramètres pour 1000 simulations réalisées avec  $I = 100$  sujets et un bruit faible,  $\sigma_e^2 = 0.0001$ . La ligne rouge correspond à l'erreur-type « vraie ».

## 3.7 Discussion

Dans le but de prendre en compte la variabilité inter-individuelle au sein d'une population de systèmes dynamiques, nous avons proposé une nouvelle méthode d'identification basée sur une représentation hiérarchique d'un modèle à effets mixtes utilisant une structure ARX pour modèle externe. Une méthode d'estimation des paramètres fondée sur un algorithme EM a été proposée et implantée dans Matlab. Une évaluation et une comparaison des performances sur un exemple de simulation a permis de souligner les avantages de notre solution. Nous montrons clairement que cette approche réduit significativement les erreurs d'estimation en termes de biais et de variance.

En conclusion, la méthode EM-ARX a démontré ses capacités à détecter de véritables effets de cofacteurs. Cette méthode est particulièrement utile dans un contexte expérimental où plusieurs essais sont disponibles. Toutefois, il faut mentionner que l'identification classique d'un modèle ARX ne nécessite pas la connaissance de la distribution du bruit. L'approche proposée ici requiert de faire une hypothèse sur cette distribution mais permet de faire de l'inférence sur les paramètres de population.

Dans le prochain chapitre, nous allons présenter l'extension de notre approche à d'autres structures de modèles dynamiques.



## Chapitre 4

# Identification de populations de systèmes dynamiques représentés par une structure Box-Jenkins à effets mixtes

### 4.1 Introduction

L'avantage de la structure ARX est que la sortie du modèle s'exprime linéairement par rapport aux paramètres par l'intermédiaire de la matrice  $\Phi_i$ , permettant l'écriture du modèle hiérarchique suivant :

$$\begin{cases} y_i | \theta_i \sim \mathcal{N}(\Phi_i \theta_i, \sigma_e^2) \\ \theta_i \sim \mathcal{N}(C_i \Upsilon, \Omega), \end{cases} \quad (4.1)$$

dans lequel  $\Phi_i$  est uniquement composée de signaux connus d'entrées-sorties, bien que  $y_i$  soit une variable aléatoire nous connaissons sa réalisation. Or seule la structure ARX est formée de cette manière. En effet, seuls les polynômes  $A(q)$  et  $B(q)$  ont des régresseurs parfaitement connus nécessaires à l'estimation de leurs paramètres,  $\Phi_{A,i}$  est formée des valeurs passées de  $y_i$  tandis que  $\Phi_{B,i}$  est formé de  $u_i$  ainsi que de son passé. Toutes les autres structures font intervenir au moins un des polynômes  $C(q)$ ,  $D(q)$  ou  $F(q)$  ainsi que leurs matrices respectives  $\Phi_{C,i}(\theta_i)$ ,  $\Phi_{D,i}(\theta_i)$  et  $\Phi_{F,i}(\theta_i)$ , voir section 1.5.7. Il devient alors impossible d'exprimer  $\theta_i | y_i$  linéairement de  $y_i$  comme c'était le cas dans (4.1). Par conséquent, il devient compliqué de connaître l'expression analytique de la distribution de  $\theta_i | y_i$ , nécessaire dans l'étape d'espérance de l'algorithme EM. Comme nous avons besoin d'effectuer les calculs sur la distribution réelle des données, voir annexe C, nous allons utiliser des outils statistiques capables de générer des variables aléatoires issues de distributions complexes. Ces méthodes nécessitent de grandes connaissances sur les algorithmes stochastiques, les méthodes de Monte-Carlo, etc, [69]. Leur mise en œuvre nécessite de leur accorder un nouveau chapitre.

Dans ce chapitre, nous allons redéfinir le modèle hiérarchique pour l'ensemble des structures boîtes-noires associées à la méthode de minimisation de l'erreur de prédiction, méthode d'identification de systèmes dynamiques linéaires proposée par L. Ljung en 1987 [1], voir section 1.6. Ensuite, nous verrons comment résoudre le problème en adaptant l'algorithme EM et en introduisant les méthodes de simulation de distribution à densités complexes telles que la méthode de rejet et l'algorithme de Metropolis-Hastings. Puis, nous aborderons l'approximation stochastique et nous re-visiterons l'étape de maximisation dans le cadre de l'algorithme SAEM en introduisant les statistiques suffisantes et la méthode du recuit simulé. Nous verrons que l'utilisation de la représentation zéro, pôle, gain est avantageuse par rapport à la représentation polynomiale dans une démarche de tests statistiques. Nous verrons comment calculer l'incertitude autour des estimées en utilisant l'algorithme SAEM. Enfin nous présenterons deux simulations qui vont permettre de valider l'algorithme en comparaison

avec l'algorithme EM d'une part et d'évaluer ses performances pour la comparaison de groupes d'autre part.

## 4.2 Structure de modèle Box-Jenkins hiérarchique

### 4.2.1 Définition du modèle

Une fois de plus on décompose la distribution des données complètes grâce à la formule de Bayes (2.5.2) :

$$p_{\theta, \mathbf{y}} = p_{\mathbf{y}|\theta} p_{\theta}, \quad (4.2)$$

$p_{\mathbf{y}|\theta}$  étant la distribution des mesures tandis que  $p_{\theta}$  correspond à la distribution des paramètres individuels.

#### 4.2.1.1 Distribution des mesures

Ici, les entités  $u_i(k)$ ,  $y_i(k)$  et  $C_i$  sont connues au moment de l'estimation, les  $\theta_i$  sont des variables cachées et les paramètres d'intérêt sont  $\{\Upsilon, \Omega, \sigma_e^2\}$  où  $\sigma_e^2$  est la variance du bruit de sortie.

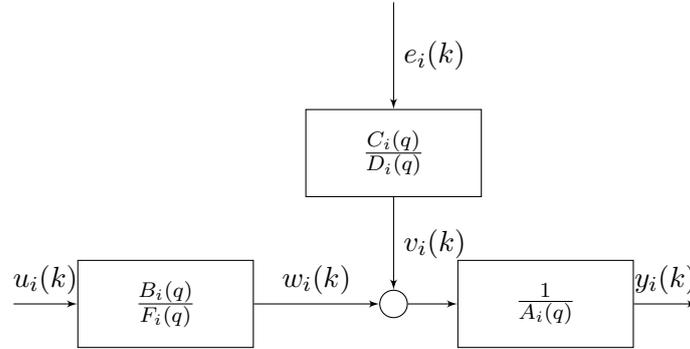


FIGURE 4.1 – Structure de modèle boîte-noire unifiée proposée par L. Ljung dans sa méthode PEM pour l'individu  $i$ .

Comme en section 1.5.7, pour décrire les mesures, nous utilisons une structure de modèle *boîte-noire* unifiée, représentée à la figure 4.1. La prédiction de  $y(k)$  pour le système  $i$  s'exprime comme suit :

$$\hat{y}_i(k) = \frac{D_i(q)B_i(q)}{C_i(q)F_i(q)} u_i(k) + \left[ 1 - \frac{D_i(q)A_i(q)}{C_i(q)} \right] y_i(k), \quad (4.3)$$

où chacun des polynômes est peuplé par les composantes de  $\theta_i$ . Puisque  $y_i = \Phi_i(\theta_i)\theta_i + e_i$  où  $e_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_e^2)$ , alors  $y_i|\theta_i$  suit une loi normale de moyenne  $\hat{y}_i$  et de variance  $\sigma_e^2$ . Toutefois, comme les  $\theta_i$  sont aussi des variables aléatoires et qu'elles n'interviennent pas de manière triviale sur  $\hat{y}_i$ , notamment à cause du caractère dynamique du système, il devient impossible de caractériser la distribution marginale de  $\hat{y}_i$ . Nous avons vu en introduction que cela complique l'obtention de la distribution de  $\theta_i|y_i$  nécessaire à l'utilisation de l'algorithme EM. Nous verrons comment contourner ce problème en utilisant l'algorithme SAEM.

#### 4.2.1.2 Distribution des paramètres individuels

La distribution des paramètres individuels n'est pas affectée par la nouvelle distribution des mesures, il est donc toujours possible d'écrire la distribution des données individuelles comme étant une loi normale :

$$\theta_i \sim \mathcal{N}(C_i\Upsilon, \Omega) \quad (4.4)$$

où  $\Upsilon$  contient les hyper-paramètres des effets fixes associés aux cofacteurs codés dans  $C_i$  et  $\Omega$  représente la variance de ces paramètres. Cette fois-ci, nous allons voir que l'algorithme SAEM nous permet coder des connaissances *a priori* sur les paramètres, comme leur positivité par exemple, ou encore un domaine de définition réduit. Pour ce faire on pourra ajouter un étage de transformation des données issues de la loi normale. Comme présenté en section 2.5, la fonction  $h(\cdot)$  va transformer les données de sorte qu'elles suivent une loi log-normale avec  $h(\cdot) = \exp(\cdot)$ , logit-normale avec  $h(\cdot) = \frac{1}{1+\exp(-\cdot)}$ , etc. Au final, la structure du modèle hiérarchique est représentée à la figure 4.2.

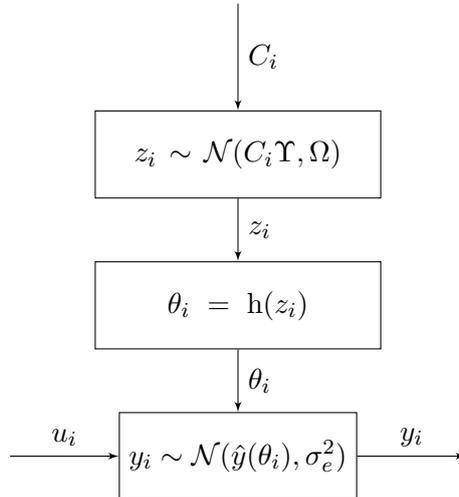


FIGURE 4.2 – Représentation hiérarchique des modèles à effets mixtes pour des structures de modèles dynamiques. La fonction  $h$  permet de coder des connaissances *a priori* sur les paramètres, comme leur positivité par exemple, ou encore un domaine de définition réduit tout en continuant à travailler avec des variables gaussiennes  $z_i$  pour la facilité et la généralisation des calculs.

### 4.3 Estimateur du maximum de vraisemblance

Bien que les distributions nécessaires soient difficiles à obtenir, on utilise tout de même la méthode du maximum de vraisemblance pour estimer les paramètres.

#### 4.3.1 Algorithme SAEM

Rappelons que l'étape d'Espérance de l'algorithme EM nécessite la connaissance de la distribution de  $\theta_i | \mathbf{y}$  ou du moins son espérance. Comme il n'existe pas d'expression explicite de l'espérance à cause de la relation non-linéaire entre les observations  $\mathbf{y}$  et les paramètres  $\theta$ , nous allons utiliser des algorithmes d'échantillonnage permettant d'estimer cette espérance empiriquement. Ainsi, l'étape *Expectation* (E) devient *Stochastic Approximation Expectation* (SAE) [86].

#### 4.3.2 Étape SAE : approximation de l'espérance par simulation indirecte de loi

Il existe plusieurs méthodes pour simuler une loi indirectement. Par exemple, la méthode de rejet ou encore l'algorithme Metropolis-Hastings que l'on va maintenant brièvement décrire.

##### 4.3.2.1 Méthode de rejet

La méthode de rejet permet de simuler indirectement une variable aléatoire de distribution inconnue en utilisant une autre loi que l'on sait simuler. Pour cela il faut satisfaire deux hypothèses :

- on dispose d'une loi  $g$  que l'on sait simuler ;
- il existe  $c > 1$  tel que  $f(x) \leq cg(x), \forall x$ .

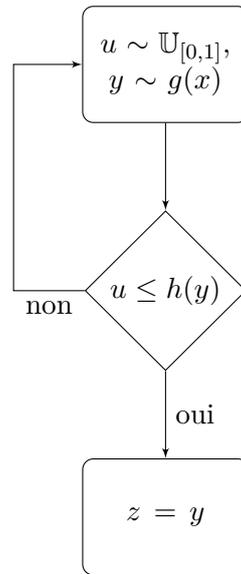


FIGURE 4.3 – Algorithme de la méthode de rejet

On pose alors :

$$h(x) = \frac{f(x)}{cg(x)} \mathbb{1}_{g(x)>0} \in [0, 1] \quad (4.5)$$

Ainsi, on génère selon la loi  $g$  une variable aléatoire  $y$  que l'on l'accepte avec une probabilité  $h(y)$ . De cette manière, les  $y$  acceptés seront des échantillons distribués selon  $f$ . La figure 4.3 représente le fonctionnement de cet algorithme.

**Remarque** Plus  $c$  est proche de 1, plus  $g(x)$  est proche de  $f(x)$  et plus l'algorithme est rapide.

#### 4.3.2.2 Algorithme de Metropolis-Hastings

La méthode de rejet fonctionne bien dans le cas uni-dimensionnel, mais lorsque l'on cherche à simuler un vecteur, comme c'est le cas pour  $\theta_i$  ou encore  $z_i$  cette méthode doit faire face au fléau de la dimension, ce qui a pour effet d'avoir énormément d'échantillons rejetés et peu d'acceptés, l'algorithme devient lent voire inefficace. On utilise alors une méthode moins directe de type simulations de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC) comme l'algorithme Metropolis-Hasting (MH) qui a l'avantage d'être le moins contraignant des algorithmes de sa catégorie, comme nous allons le voir.

L'algorithme MH peut simuler des échantillons d'une quelconque distribution de probabilité  $P(x)$  à condition de pouvoir calculer une fonction  $f(x)$  proportionnelle à  $P$ . Le fait que  $f(x)$  ait seulement besoin d'être proportionnel à  $P(x)$  rend cet algorithme attractif car très souvent on connaît la densité de probabilité à une constante de normalisation près qui est très difficile à calculer. C'est notamment notre cas avec la distribution que l'on cherche à simuler :

$$p(\theta_i|y_i) = \frac{p(y_i|\theta_i)p(\theta_i)}{p(y_i)}. \quad (4.6)$$

Nous connaissons les densités  $p(y_i|\theta_i)$  et  $p(\theta_i)$  qui sont facilement calculables, mais la densité  $p(y_i)$  correspond justement à celle que l'on est incapable de connaître et qui nous empêche d'accéder à celle de  $p(\theta_i|y_i)$ . L'algorithme MH va nous permettre de contourner cette difficulté en ne faisant intervenir que le rapport de vraisemblance suivant :

$$\frac{p(\tilde{\theta}_i|y_i)}{p(\theta_i^{(s)}|y_i)} = \frac{p(y_i|\tilde{\theta}_i)p(\tilde{\theta}_i)}{p(y_i|\theta_i^{(s)})p(\theta_i^{(s)})}, \quad (4.7)$$

où  $\tilde{\theta}_i$  est un candidat pour remplacer le  $\theta_i^{(s)}$  déjà en place.  $\tilde{\theta}_i$  est issu d'une distribution instrumentale  $q(\tilde{\theta}_i|\theta_i^{(s)})$  que l'on sait facilement simuler. On remarque que la quantité  $p(y_i)$  disparaît du rapport de vraisemblance car il ne dépend pas de  $\theta_i$ .

Le critère d'acceptation devient alors :

$$\alpha = \min \left( \frac{q(\theta_i^{(s)}|\tilde{\theta}_i)p(y_i|\tilde{\theta}_i)p(\tilde{\theta}_i)}{q(\tilde{\theta}_i|\theta_i^{(s)})p(y_i|\theta_i^{(s)})p(\theta_i^{(s)})}, 1 \right). \quad (4.8)$$

Typiquement si  $\tilde{\theta}_i$  améliore ce nouveau rapport de vraisemblance alors on l'accepte, sinon on l'accepte avec une probabilité qui diminue avec le rapport de vraisemblance. Ainsi en initialisant  $\theta^{(0)}$  avec des valeurs quelconques, au bout d'un certain nombre d'itérations, la chaîne de Markov simulera des échantillons de la loi ciblée. Puisque les premiers échantillons simulés ne reflètent pas cette distribution il est d'usage de créer une période de *burn-out*. Les réalisations utilisées sont celles qui sont générées après cette période.

Dans l'algorithme SAEM, on utilise généralement trois densités instrumentales :

1.  $q^{(1)}(\tilde{\theta}_i|\theta_i^{(s)}) = p(\tilde{\theta}_i)$ , le critère d'acceptation devient

$$\alpha = \min \left( \frac{p(y_i|\tilde{\theta}_i)}{p(y_i|\theta_i^{(s)})}, 1 \right); \quad (4.9)$$

2.  $q^{(2)}(\tilde{\theta}_{i,n}|\theta_{i,n}^{(s)})$  est la fonction gaussienne centrée sur  $\theta_{i,n}^{(s)}$  avec une variance  $v_n$  ajustée au cours des itérations pour obtenir un taux d'acceptation de 0.3, les  $\theta_{i,n}$  évoluent un par un ;
3.  $q^{(3)}(\tilde{\theta}_{i,\nu}|\theta_{i,\nu}^{(s)})$  est la fonction gaussienne centrée sur  $\theta_{i,\nu}^{(s)}$  avec une matrice de variance diagonale  $V$  ajustée au cours des itérations pour obtenir un taux d'acceptation de 0.3, ici les  $\theta_{i,\nu}$  forment un sous-ensemble de  $\theta_i$  choisi aléatoirement à chaque itération. Le critère d'acceptation devient :

$$\alpha = \min \left( \frac{p(y_i|\tilde{\theta}_i)p(\tilde{\theta}_i)}{p(y_i|\theta_i^{(s)})p(\theta_i^{(s)})}, 1 \right), \quad (4.10)$$

Pour le réglage de  $V$  et  $v_n$  on utilise la même stratégie que MONOLIX à savoir :

$$v_n^{(s)} = v_n^{(s-1)}(1 + 0.4(\tau_\alpha^{(s-1)} - 0.3)), \quad (4.11)$$

où  $\tau_\alpha^{(s-1)}$  est le taux d'acceptation à l'étape  $s - 1$ .

Avec cet algorithme, on est en mesure de simuler des échantillons distribués selon  $p(\theta_i|y_i)$ . Utiliser directement un échantillon de l'algorithme MH pour remplacer l'étape d'espérance donne l'algorithme *Stochastic EM* (SEM). Toutefois ce n'est pas suffisant pour l'étape d'espérance car, comme son nom l'indique, on a besoin d'une moyenne estimée à partir de plusieurs échantillons de la loi  $p(\theta_i|y_i)$ . C'est la stratégie utilisée par l'algorithme *Markov-Chain EM* (MCEM). Cet algorithme a un inconvénient majeur : son temps de calcul. En effet, pour avoir une bonne estimation de l'espérance, il faut générer plusieurs échantillons et comme l'algorithme EM est itératif, la version MCEM est très gourmande en calcul. Au contraire, la méthode SEM est rapide mais se comporte comme une marche aléatoire autour de la solution. Une solution consiste à combiner séquentiellement ces deux algorithmes pour obtenir une estimation dans un temps acceptable. Par ailleurs, l'algorithme SAEM opte pour une autre stratégie grâce à l'approximation stochastique.

### 4.3.2.3 Approximation stochastique

Au lieu d'approcher l'étape d'espérance par une approximation fondée sur une simulation de Monte-Carlo d'un large jeu de paramètres  $\theta_i$  à chaque itération comme le fait l'algorithme MCEM, l'algorithme

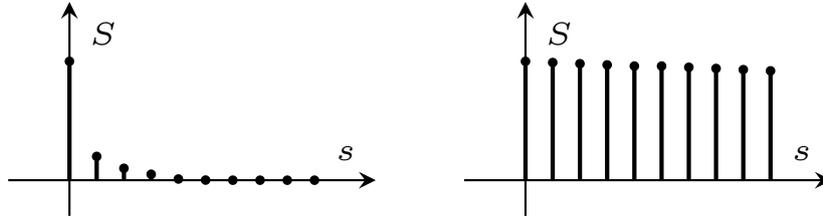


FIGURE 4.4 – À gauche le comportement du filtre pour  $\rho$  proche de 1, faible mémoire, à droite pour  $\rho$  proche de 0, forte mémoire

SAEM remplace cette étape d'espérance par une seule simulation de  $\theta_i$  en introduisant un facteur d'oubli  $\rho$  qui va permettre de régler la mémoire de l'algorithme.

$$S^{(s+1)} = S^{(s)} + \rho(\tilde{S}^{(s)} - S^{(s)}), \quad (4.12)$$

où  $S$  est une des statistiques suffisantes nécessaires à la maximisation qui seront précisées dans la section suivante. L'algorithme SAEM sans mémoire ( $\rho = 1$ ) correspond à l'algorithme SEM ; en lançant l'algorithme, il se rapproche rapidement de la solution mais il se comporte comme une marche aléatoire autour de celle-ci. En réduisant  $\rho$  vers 0, on augmente alors la mémoire du système à chaque itération jusqu'à convergence.

On peut reformuler l'équation (4.12) sous la forme d'une fonction de transfert d'un filtre numérique :

$$S^{(s+1)} = \frac{\rho}{1 + (\rho - 1)q^{-1}} \tilde{S}^{(s)}. \quad (4.13)$$

Son gain statique est unitaire<sup>15</sup> et, de ce fait, si  $\tilde{S}$  ne varie pas alors  $S$  converge asymptotiquement vers  $\tilde{S}$ . De plus, ce filtre est stable si  $0 < \rho < 1$ . Sur le plan transitoire, si  $\rho = 1$  alors  $S^{(s+1)} = \tilde{S}^{(s)}$ , il n'y a pas de filtrage et donc aucune mémoire du passé du système alors que lorsque  $\rho \rightarrow 0$  on obtient  $S^{(s+1)} = S^{(s)}$ , le système ne prend plus en compte les nouvelles entrées  $\tilde{S}^{(s)}$ . Entre ces deux valeurs limites de  $\rho$  on va jouer sur l'importance que l'on souhaite donner aux nouvelles réalisations par rapport aux anciennes. À l'initialisation nous ne souhaitons pas retenir le passé car on est loin de la solution donc  $\rho = 1$ . À la fin nous souhaitons conserver beaucoup d'information sur le passé et donc  $\rho \rightarrow 0$ .

La figure 4.4 illustre le comportement du filtre en fonction de  $\rho$ . En général, on choisit  $\rho = 1$  pendant la première partie de l'estimation, par exemple sur 500 itérations, puis on le fait décroître selon  $1/s$ .

### 4.3.3 Étape M de maximisation

L'étape de maximisation reste très proche de celle l'algorithme EM vue au chapitre précédent. Toutefois, nous allons introduire les statistiques suffisantes nécessaires à l'étape d'espérance.

En maximisant la fonction de vraisemblance par rapport à  $\theta_i$ , on a toujours :

$$\hat{\Upsilon} = \left( \sum_i C_i^T \Omega^{-1} C_i \right)^{-1} \sum_i C_i^T \Omega^{-1} \theta_i \quad (4.14)$$

$$\hat{\Omega} = \frac{1}{I} \sum_i (C_i \Upsilon - \theta_i)(C_i \Upsilon - \theta_i)^T \quad (4.15)$$

et celle de  $y_i|\theta_i$  conduit à :

$$\hat{\sigma}_e^2 = \frac{1}{KI} \sum_k \sum_i (y_i(k) - \hat{y}_i(k, \theta_i))^2 \quad (4.16)$$

15. Le gain statique s'obtient grâce au théorème de la valeur finale, en remplaçant  $q$  par 1

avec comme introduit dans le chapitre 1 :

$$\hat{y}_i(k, \theta_i) = \frac{D_i(q)B_i(q)}{C_i(q)F_i(q)}u_i(k) + \left[1 - \frac{D_i(q)A_i(q)}{C_i(q)}\right] y_i(k). \quad (4.17)$$

Les statistiques suffisantes sont :

$$\begin{cases} S_1 = \sum_i C_i^T \Omega^{-1} \theta_i \\ S_2 = \sum_i C_i^T \Omega^{-1} C_i \\ S_3 = \sum_i (C_i \Upsilon - \theta_i)(C_i \Upsilon - \theta_i)^T \\ S_4 = \sum_k \sum_i (y_i(k) - \hat{y}_i(k, \theta_i))^2 \end{cases} \quad (4.18)$$

En utilisant ces statistiques, l'étape de maximisation devient :

$$\hat{\Upsilon} = S_2^{-1} S_1 \quad (4.19)$$

$$\hat{\Omega} = \frac{1}{I} S_3 \quad (4.20)$$

$$\hat{\sigma}_e^2 = \frac{1}{KI} S_4 \quad (4.21)$$

#### 4.3.3.1 Recuit simulé

Le recuit simulé est une méthode empirique proposée par Kirkpatrick [87] qui a pour objectif de minimiser les chances de tomber dans un extremum local. Lorsque l'on atteint un maximum local les paramètres de variances vont rapidement diminuer. L'algorithme SAEM cherche à simuler des échantillons probables autour de la solution en cours. Ainsi, lorsque la variance décroît rapidement, la probabilité de simuler des échantillons proches du maximum global sera fortement réduite compromettant les chances d'atteindre ce maximum. L'idée du recuit simulé est justement d'empêcher les paramètres de variance de chuter trop rapidement en introduisant un paramètre de température <sup>16</sup>. Sans rentrer plus dans les détails, implanter le recuit simulé revient à choisir une valeur initiale importante pour les paramètres de variance  $\Omega$  et  $\sigma_e^2$  puis de les mettre à jour suivant les règles suivantes pendant les premières itérations de SAEM :

$$\Omega^{(s+1)} = \max(\tau_1 \Omega^{(s)}, \frac{1}{I} S_3) \quad (4.22)$$

$$\sigma_e^{2(s+1)} = \max(\tau_2 \sigma_e^{2(s)}, \frac{1}{KI} S_4), \quad (4.23)$$

où  $\tau_1$  et  $\tau_2$  sont des coefficients permettant de ralentir la descente de la variance. Cela a pour effet d'augmenter les chances d'atteindre le maximum global. Enfin l'algorithme SAEM, itère entre chacune des étapes : Metropolis-Hastings, Approximation stochastique et Maximisation. Le diagramme de la figure 4.5 représente les différentes étapes de l'algorithme.

16. Pour plus de détail sur ce paramètre de température, le lecteur est invité à lire l'ouvrage de Marc Lavielle [69]



## 4.4 Représentation zéro, pôle, gain pour les modèles à effets mixtes

Suite à la section 1.4 dans laquelle sont décrites les différentes représentations des systèmes dynamiques linéaires, nous pouvons décrire la réponse d'un système par :

$$y(k) = \frac{B(q)}{A(q)F(q)}u(k) + \frac{C(q)}{A(q)D(q)}e(k), \quad (4.24)$$

Cette équation correspond au diagramme des modèles boîtes-noires présenté à la figure 1.10. Chaque polynôme,  $A(q)$ ,  $B(q)$ ,  $C(q)$ ,  $D(q)$  et  $F(q)$  est composé d'un nombre de paramètres correspondant à l'ordre de celui-ci. Seul  $B(q)$  diffère des autres car il intègre le gain sur l'entrée du système ainsi que le retard entrée-sortie :

$$A(q) = 1 + a_1q^{-1} + \dots + a_{n_a}q^{-n_a} \quad (4.25)$$

$$B(q) = q^{-d}(b_0 + b_1q^{-1} + \dots + b_{n_b}q^{-n_b}) \quad (4.26)$$

$$C(q) = 1 + c_1q^{-1} + \dots + c_{n_c}q^{-n_c} \quad (4.27)$$

$$D(q) = 1 + d_1q^{-1} + \dots + d_{n_d}q^{-n_d} \quad (4.28)$$

$$F(q) = 1 + f_1q^{-1} + \dots + f_{n_f}q^{-n_f} \quad (4.29)$$

Il est important de noter que tous les paramètres d'un polynôme ne sont pas indépendants. En effet la forme développée d'un polynôme est une combinaison des paramètres (les racines) composant la forme factorisée et dans l'objectif de réaliser des tests statistiques sur les variations des paramètres, il est préférable d'avoir des paramètres décorrélés pour faciliter l'interprétation des résultats 1.4.2.2.

Cette méthode présente plusieurs avantages, notamment elle permet à l'utilisateur de coder des connaissances *a priori* sur les paramètres. Par exemple, s'il sait que son système est stable, il peut forcer tous les paramètres de  $F(q)$ ,  $D(q)$  et  $A(q)$  à être dans le cercle unité. De plus, s'il ne discerne pas d'alternance du signe du signal de réponse, alors il peut préciser que les pôles du système soient dans la partie droite du cercle unité, voir section 1.4.2.2. Par-contre, cela implique une connaissance sur les phénomènes oscillatoires du système. En effet, les pôles complexes allant par paire, il est nécessaire de coder cette information au moment du choix de la structure de modèle. Une solution consiste à contraindre le pôle d'être dans le cercle unité en imposant à son module d'être compris entre 0 et 1 et de ne pas avoir d'alternance de signe en imposant son argument à être compris entre  $[-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}]$ .

Au final, on code un paramètre par racine des polynômes  $A(q)$ ,  $B(q)$ ,  $C(q)$ ,  $D(q)$  et  $F(q)$ , plus un paramètre correspondant au gain du système car  $B(q)$  peut s'écrire en factorisant par  $b_0$  de sorte à faire ressortir explicitement le gain sur l'entrée et les racines du polynôme. Ceci ne change finalement pas le nombre total de paramètres du modèle. À noter que pour les méthodes d'estimation présentées au chapitre 1, l'estimation se fait nécessairement sous la forme développée et la forme factorisée est finalement obtenue après estimation mais il est alors impossible d'imposer aux racines une quelconque position par rapport au cercle unité.

Dans le cadre de l'algorithme SAEM, les étapes principales sont les suivantes :

1. simulation d'échantillons gaussiens  $z_i$  pour chaque paramètre individuel en utilisant les paramètres de population actuels  $\Upsilon^{(s)}$ ,  $\Omega^{(s)}$  et  $\sigma_e^{2(s)}$  ;
2.  $\theta_i = h(z_i)$ . Transformation par la fonction  $h(\cdot)$  des échantillons pour qu'ils correspondent aux intervalles de définitions connus *a priori* ;
3. développement des polynômes  $A(q)$ ,  $B(q)$ ,  $C(q)$ ,  $D(q)$ ,  $F(q)$  pour reconstruction des filtres et de  $\hat{y}$ .

Toutes ces étapes sont réalisées au sein de l'algorithme de Metropolis-Hastings.

## 4.5 Calcul de l'incertitude sur les estimations

### 4.5.1 Matrice d'information de Fisher

Comme présenté en section 3.5, en utilisant le principe d'information manquante, l'information de Fisher sur  $\log p(y; \Theta)$  peut s'écrire :

$$\mathcal{I}_y(\Theta) = -E_{\theta|y} \left[ \partial_{\Theta}^2 \log(p(y, \theta; \Theta)) \right] - \text{var}_{\theta|y} [\partial_{\Theta} \log(p(y, \theta; \Theta))]. \quad (4.30)$$

Les dérivées partielles  $\partial_{\Theta} \log(p(y, \theta; \Theta))$  et  $\partial_{\Theta}^2 \log(p(y, \theta; \Theta))$  ont des formes analytiques mais ce n'est pas le cas pour leur espérance et leur variance à cause de la relation non-linéaire entre  $y_i$  et  $\theta_i$ . Il est possible de décomposer la variance comme suit :

$$\begin{aligned} \text{var}_{\theta|y} [\partial_{\Theta} \log(p(y, \theta; \Theta))] &= E_{\theta|y} \left[ \partial_{\Theta} \log(p(y, \theta; \Theta)) \partial_{\Theta} \log(p(y, \theta; \Theta))^T \right] \\ &\quad - E_{\theta|y} (\partial_{\Theta} \log(p(y, \theta; \Theta))) E_{\theta|y} (\partial_{\Theta} \log(p(y, \theta; \Theta)))^T. \end{aligned} \quad (4.31)$$

La matrice d'information de Fisher est alors composée d'espérances conditionnelles qui ne peuvent pas être calculées de manière analytique. Mais on peut les estimer grâce à l'algorithme de Metropolis-Hastings. En effet, on peut approcher les espérances par :

$$M_1 = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L \partial_{\Theta} \log(p(y, \theta^{(l)}; \Theta)) \quad (4.32)$$

$$M_2 = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L \partial_{\Theta}^2 \log(p(y, \theta^{(l)}; \Theta)) \quad (4.33)$$

$$M_3 = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L \partial_{\Theta} \log(p(y, \theta^{(l)}; \Theta)) \partial_{\Theta} \log(p(y, \theta^{(l)}; \Theta))^T, \quad (4.34)$$

après simulation d'un grand nombre  $L$  de paramètres  $\theta_i$ . On obtient alors une approximation de la matrice d'information de Fisher  $\tilde{\mathcal{I}}_y(\Theta)$  par :

$$\tilde{\mathcal{I}}_y(\Theta) = -M_2 - M_3 + M_1 M_1^T. \quad (4.35)$$

Une fois cette matrice obtenue, on peut calculer son inverse et ainsi obtenir les erreurs-types minimales ou *Standard-Errors* (S.E) en prenant la racine carrée des termes diagonaux.

#### 4.5.2 Calcul des dérivées de la log-vraisemblance

Les dérivées nécessaires au calcul de la matrice d'information de Fisher sont identiques à celles présentées en section 3.5.2. Elles sont rappelées ici pour simplifier la lecture :

$$\frac{\partial l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} = \sum_i \sum_k \left[ -\frac{1}{2\sigma_e^2} + \frac{1}{2\sigma_e^4} (y_i(k) - \Phi_{i,k}\theta_i)^2 \right] \quad (4.36)$$

$$\frac{\partial l_{\Theta_{\Upsilon}}}{\partial \Upsilon} = \sum_i \sum_n \left[ \frac{1}{\omega_n^2} C_{i,n}^T (\theta_{i,n} - C_{i,n}\Upsilon) \right] \quad (4.37)$$

$$\frac{\partial l_{\Theta_{\theta}}}{\partial \omega_n^2} = \sum_i \left[ -\frac{1}{2\omega_n^2} + \frac{1}{2\omega_n^4} (\theta_{i,n} - C_{i,n}\Upsilon)^2 \right] \quad (4.38)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\Theta_y}}{\partial \sigma_e^2} = \sum_i \sum_k \left[ \frac{1}{2\sigma_e^4} - \frac{1}{\sigma_e^6} (y_i(k) - \Phi_{i,k}\theta_i)^2 \right] \quad (4.39)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\Theta_{\Upsilon}}}{\partial \Upsilon^2} = \sum_i \sum_n \left[ -\frac{1}{\omega_n^2} C_{i,n}^T C_{i,n} \right] \quad (4.40)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\Theta_{\theta}}}{\partial \omega_n^2} = \sum_i \left[ \frac{1}{2\omega_n^4} - \frac{1}{\omega_n^6} (\theta_{i,n} - C_{i,n}\Upsilon)^2 \right] \quad (4.41)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\Theta_{\theta}}}{\partial \Upsilon \omega_n^2} = \sum_i \left[ -\frac{1}{\omega_n^4} C_{i,n}^T (\theta_{i,n} - C_{i,n}\Upsilon) \right]. \quad (4.42)$$

## 4.6 Comparaison des performances des algorithmes EM et SAEM

Nous avons montré dans le chapitre 3 que l'algorithme EM donne de bons résultats avec une structure ARX à effets mixtes. Le but de ce paragraphe est de comparer les algorithmes EM et SAEM sur un même jeu de donnée simulé en utilisant cette structure de modèle. En effet, l'unification des modèles *boîtes-noires* permet aussi de travailler avec une structure de modèle ARX dans laquelle seuls les polynômes  $A(q)$ , et  $B(q)$  sont à identifier.

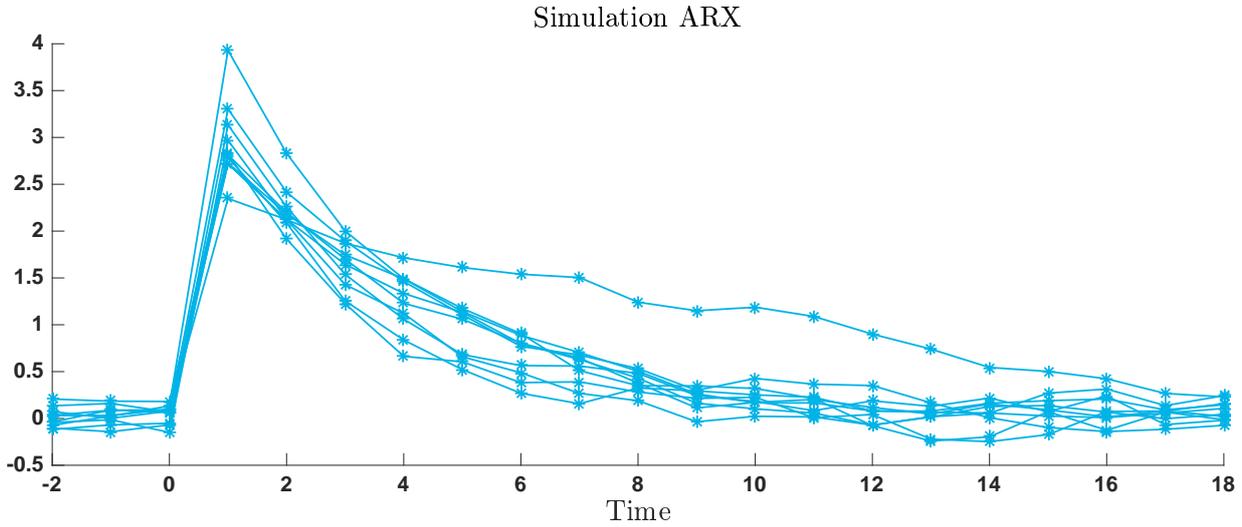


FIGURE 4.6 – Données de simulation du modèle ARX. Le signal d’entrée correspondant est une impulsion de Kronecker en 0.

TABLE 4.1 – Résultats d’estimation sur les données simulées présentées en figure 4.6 avec les algorithmes EM et SAEM.

Paramètres		EM			SAEM		
		Estimée	S.E	R.S.E (%)	Estimée	S.E	R.S.E (%)
$\Upsilon$	$a_{1,ref}$	0.7496	0.0210	3	0.7499	0.0220	3
	$b_{1,ref}$	2.9213	0.01299	4	2.9232	0.1321	5
$\omega^2$		0.0040	0.0020	49	0.0041	0.0022	53
		0.1600	0.0755	47	0.1608	0.0728	45
$\sigma_e^2$		0.0089	0.0009	11	0.0092	0.0009	10

#### 4.6.1 Protocole expérimental

L’objectif de cette expérience est de vérifier que l’algorithme SAEM pour une structure ARX donne des résultats similaires à ceux de l’algorithme EM pour cette même structure et pour le même jeu de données. Dans cette expérience on simule un jeu de 10 individus suivant un modèle simple donné par :

$$y_i(k) = \frac{b_i}{1 - a_i} u_i(k - 1) + e_i(k) \quad (4.43)$$

$$a_i \sim \mathcal{N}(0.7, 0.005)$$

$$b_i \sim \mathcal{N}(3, 0.1)$$

$$e_i(k) \sim \mathcal{N}(0, 0.01)$$

Les données sont représentées en figure 4.6.

#### 4.6.2 Résultats et discussion

Les paramètres sont tous initialisés à 1. La figure 4.7 montre la convergence de l’algorithme. On peut facilement voir l’effet de la méthode de recuit-simulé sur les paramètres de variance. On peut aussi remarquer l’effet de l’approximation stochastique,  $h$  est à 1 jusqu’à  $s = 500$ , une fois proche de la solution, l’algorithme se comporte comme une marche aléatoire, ensuite  $h \rightarrow 0$  ce qui augmente la mémoire du système et permet de mieux converger. Les résultats obtenus à la fin des itérations sont présentés sur le tableau 4.1. On peut alors apprécier la ressemblance entre les résultats des deux algorithmes, aussi bien sur les paramètres du système que sur leur incertitude, ce qui valide l’algorithme SAEM et son implantation réalisée sur MATLAB au cours de cette thèse tant pour l’estimation des paramètres que pour l’estimation de la matrice d’information de Fisher.

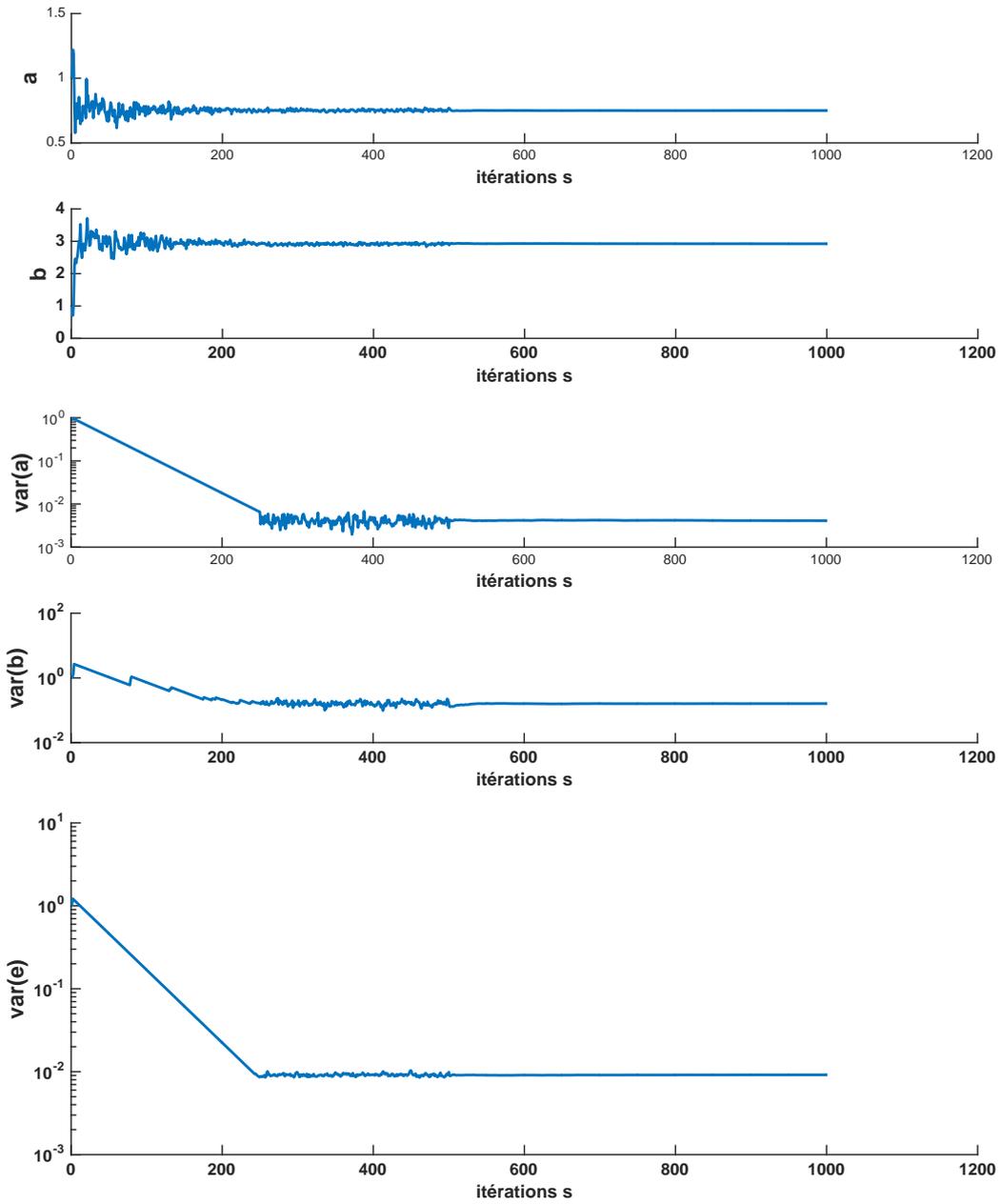


FIGURE 4.7 – Convergence de l’algorithme SAEM.

## 4.7 Évaluation des performances de l'algorithme SAEM pour la comparaison de groupes

### 4.7.1 Protocole expérimental

L'objectif de cette expérience est de montrer que pour un même jeu de données, il est possible qu'une identification sur chaque individu sans prise en compte de la notion de population ne permette pas de détecter une différence avérée parmi deux groupes alors que l'utilisation de modèles à effets mixtes et l'algorithme SAEM vont permettre de la mettre en évidence. Afin de s'assurer du respect des hypothèses de distribution asymptotique, nous allons simuler deux groupes  $G_1$  et  $G_2$  en augmentant le nombre d'individus par groupe (30 individus chacun). Les modèles sont donnés par :

$$\begin{aligned}
 y_i(k) &= \frac{b_i}{1-f_i} u_i(k-1) + \frac{1-c_i}{1-d_i} e_i(k) & (4.44) \\
 b_i &\sim \mathcal{N}(3, 0.1) \\
 c_i &\sim \mathcal{N}(-0.9, 0.1) \\
 d_i &\sim \mathcal{N}(0.7, 0.01) \text{ si } i \in G_1 \\
 d_i &\sim \mathcal{N}(0.5, 0.01) \text{ si } i \in G_2 \\
 f_i &\sim \mathcal{N}(0.5, 0.01) \\
 e_i(k) &\sim \mathcal{N}(0, 0.25)
 \end{aligned}$$

Les données sont représentées à la figure 4.8.

La première approche utilisée repose dans un premier temps sur l'application itérative de la méthode d'identification PEM<sup>17</sup> aux réponses de chaque individu issu des deux groupes à comparer. L'identification est donc répétée 60 fois et permet d'obtenir deux jeux de 30 vecteurs de paramètres à comparer. Dans une seconde étape, un test de Student est appliqué entre les deux jeux de paramètres pour détecter des potentiels écarts de moyenne sur chaque paramètre de la structure BJ. La statistique  $t$  du test de Student est calculée de la manière suivante :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{(\frac{1}{I_1} + \frac{1}{I_2}) S_n^2}}, \quad (4.45)$$

avec  $m_1$  et  $m_2$  les moyennes respectives des groupes  $G_1$  et  $G_2$  de paramètres. De même,  $I_1$  et  $I_2$  sont les nombres d'individus de chaque groupe.  $S_n^2$  est la variance empirique partagée définie par :

$$S_n^2 = \frac{(I_1 - 1) S_{n,1}^2 + (I_2 - 1) S_{n,2}^2}{I_1 + I_2 - 2}, \quad (4.46)$$

avec  $S_{n,1}^2$  et  $S_{n,2}^2$  les variances empiriques des groupes  $G_1$  et  $G_2$ . Ici, on fait l'hypothèse que la même variance est partagée par les deux groupes et que la distribution des paramètres suit une loi normale. Ces hypothèses sont prises en compte dans la formulation du modèle à effets mixtes, mais pour l'identification classique avec la fonction BJ de MATLAB, ces hypothèses ne sont pas imposées par la structure, il est donc possible qu'elles soient violées. Toutefois, nous avons choisi un nombre d'individus respectant le théorème centrale limite (i.e  $I_1 \geq 30$  et  $I_2 \geq 30$ ) afin de ne pas volontairement mettre à mal la méthode classique. La statistique  $t$  suit une loi normale centrée réduite.

### 4.7.2 Résultats et discussion

Les résultats d'estimation issus des deux méthodes sont présentés dans le tableau 4.2.

On peut directement remarquer que le paramètre du polynôme  $D(q)$  n'est pas bien estimé avec la méthode BJ de MATLAB, c'est un paramètre qui est difficile à trouver car il appartient au modèle de bruit, car on ne connaît le bruit que par ses deux premiers moments statistiques, voire moins

17. Prediction Error Method [1], en utilisant la fonction BJ de MATLAB.

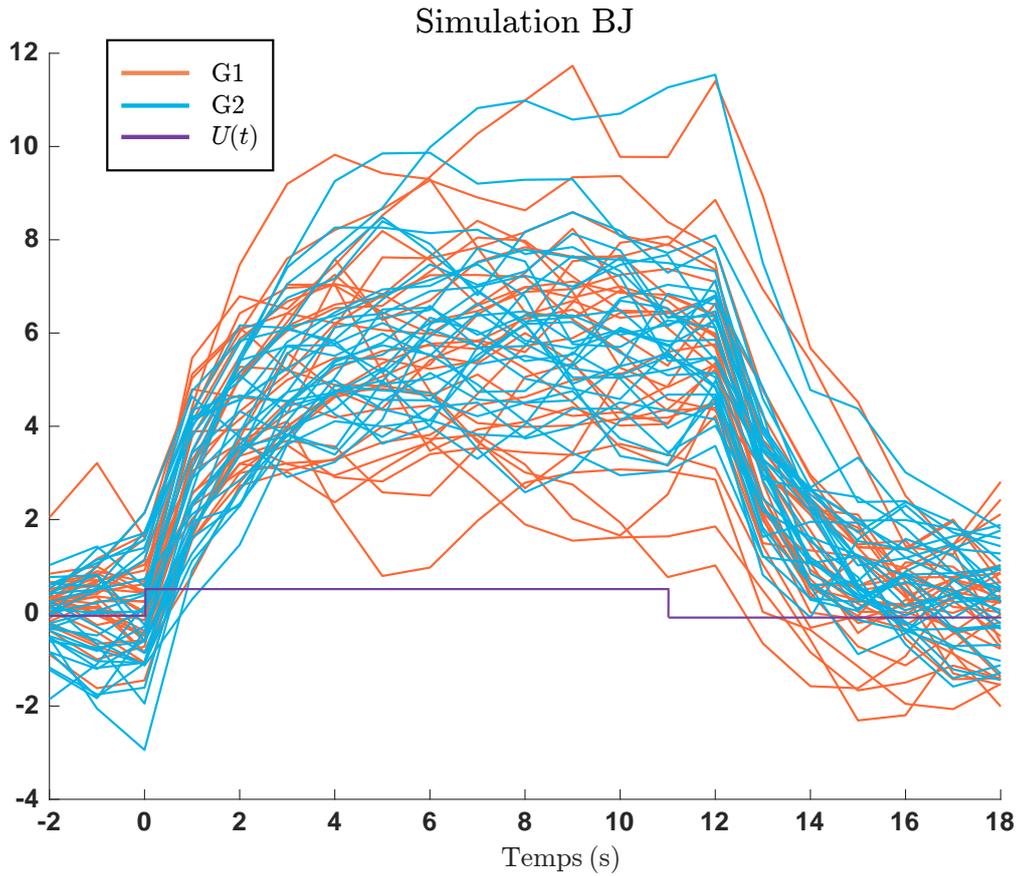


FIGURE 4.8 – Données de simulation du modèle BJ avec deux groupes distincts en bleu et orange. La courbe en couleur magenta est le signal d'entrée.

que ça puisque la variance est aussi un paramètre à estimer. On peut comparer qualitativement les différentes valeurs estimées pour tous les individus à la figure 4.9. On remarque clairement une plus petite dispersion des estimations obtenues par la méthode SAEM sur la structure BJ à effets mixtes comparativement aux résultats de la méthode traditionnelle. Une conséquence directe de ce résultat est une puissance statistique accrue des tests sur les paramètres estimés avec la méthode SAEM. En effet, on peut désormais rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les paramètres  $d_{1,G_1}$  et  $d_{1,G_2}$ ) avec une probabilité critique de  $1.3156 \cdot 10^{-6}$  alors qu'auparavant avec la méthode usuelle cette même probabilité était de 0.3251. Ce résultat souligne l'avantage pratique de l'approche d'identification par effets mixtes de pouvoir utiliser toute l'information disponible sur tous les individus et non pas individus par individus.

Paramètres		Valeur de simulation	Valeur estimée par BJ	Valeur estimée par SAEM
$\Upsilon$	$b_1$	3	2.8619	2.9533
	$c_1$	-0.7	-0.8169	-0.7696
	$d_{1,G_1}$	0.7	0.4197	0.6865
	$f_1$	0.5	0.4917	0.4820
$\beta$	$d_{1,G_2} - d_{1,G_1}$	-0.2	-0.0862	-0.1744
$\omega^2$		0.1	0.2649	0.1309
		0.1	0.1434	0.0489
		0.01	0.1133	0.0386
		0.01	0.0189	0.0110

TABLE 4.2 – Résultats d'estimation obtenus par les deux méthodes d'identification appliquées à une structure de modèle BJ à partir de données simulées.

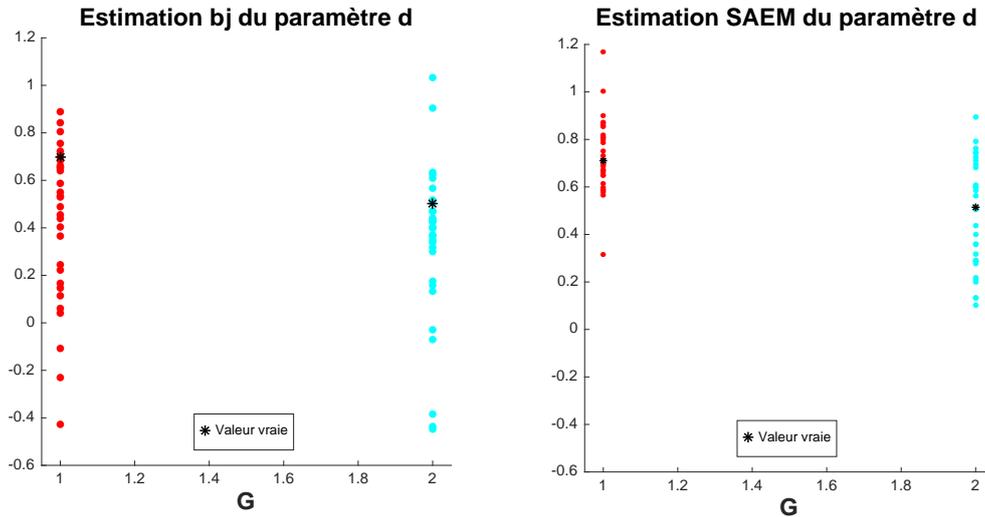


FIGURE 4.9 – Paramètres estimés par les méthodes d’erreur de prédiction classique, fonction BJ sous MATLAB, à gauche et SAEM sur la même structure en y intégrant des effets mixtes à droite.

## 4.8 Validations qualitatives

Une série de figures illustrent les résultats de simulation fondés sur les données de l’exemple précédent.

### 4.8.1 Espérance des groupes

Une fois une estimation de  $\Upsilon = \{\theta_{ref}^T, \beta^T\}^T$  obtenue, il est possible de tracer l’espérance de chacun des groupes en combinant les  $\theta_{ref}$  et les  $\beta$ . L’objectif de ce tracé est de valider qualitativement la structure du modèle et de voir les différences entre les groupes sur la partie déterministe du modèle :  $A(q), B(q)$  et  $F(q)$ . Par conséquent, les réalisations de  $e_i(k)$  sont mises à zéros, sa valeur la plus probable. Le modèle simulé est alors :

$$\hat{y}_i(k) = \frac{B(q, \hat{\theta}_{ref})}{F(q, \hat{\theta}_{ref})A(q, \hat{\theta}_{ref})} u_i(k). \quad (4.47)$$

Sur la figure 4.10, on peut ainsi remarquer que la structure de modèle semble être bien choisie. On ne remarque aucune différence entre les deux groupes. Ceci est normal car nous avons choisi délibérément dans la méthode d’identification à effets mixtes que la covariable  $C$  n’agisse que sur le pôle de  $D(q)$ , dont son impact n’est pas mesuré ici.

### 4.8.2 Les modèles individuels

Il est aussi possible de valider qualitativement les estimations individuelles. Il existe une multitude d’informations à vérifier.

- **La prédiction individuelle au sens (4.17).** Plus précisément il s’agit de :

$$\hat{y}_i(k, \theta_i) = \frac{D_i(q)B_i(q)}{C_i(q)F_i(q)} u_i(k) + \left[ 1 - \frac{D_i(q)A_i(q)}{C_i(q)} \right] y_i(k). \quad (4.48)$$

Cette prédiction doit être la plus proche possible de  $y_i$ .

- **La prédiction individuelle en utilisant les paramètres du groupe.** Cela signifie que l’on va simuler le modèle du groupe en utilisant l’entrée et la réalisation du bruit de l’individu  $i$

$$\hat{y}_{i, \text{Groupe}}(k, \theta_{ref} + C_i \beta) = \frac{D_i(q)B_i(q)}{C_i(q)F_i(q)} u_i(k) + \left[ 1 - \frac{D_i(q)A_i(q)}{C_i(q)} \right] y_i(k). \quad (4.49)$$

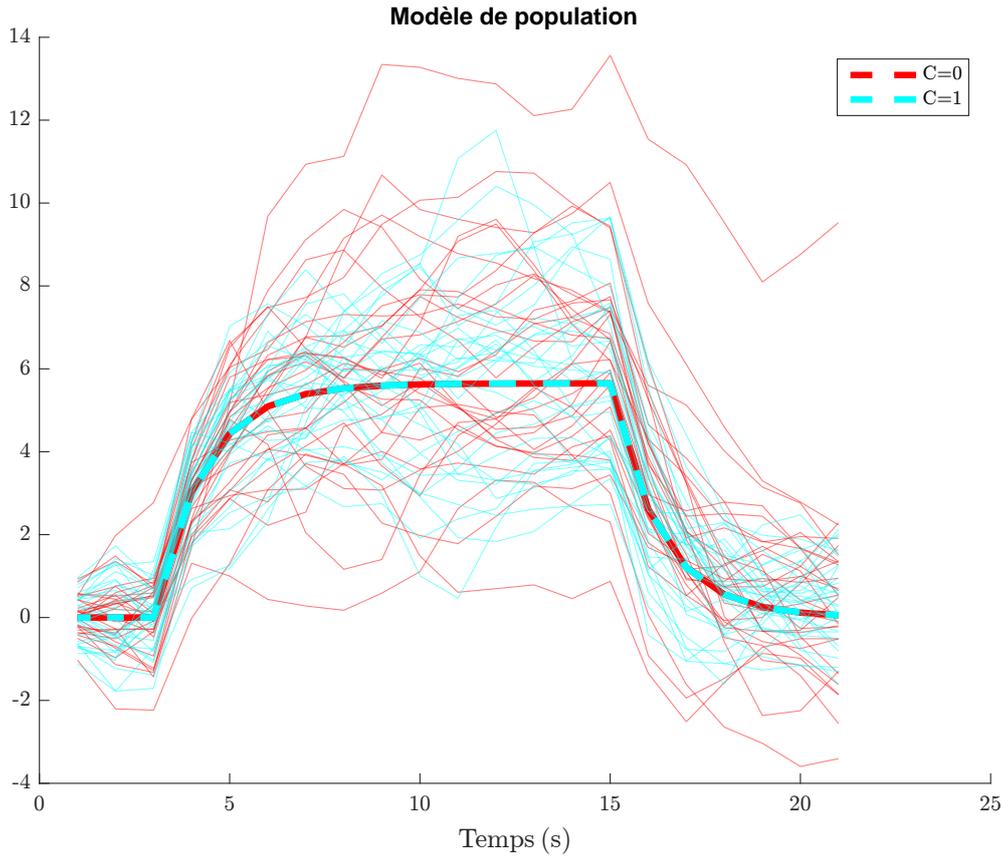


FIGURE 4.10 – Affichage des modèles de groupes avec  $e_i(k)$  mis à 0 de sorte à pouvoir valider qualitativement la structure du modèle vis-à-vis des signaux de mesure et de voir les différences entre les groupes.

Cette prédiction va permettre de juger si l'individu en particulier est un individu qui se détache de son groupe ou non.  $\hat{y}_{i,\text{Groupe}}(k, \theta_{ref} + C_i\beta)$  doit rester plutôt proche de  $y_i$ . Cela peut varier en fonction de la norme de  $\Omega$  et de l'important du modèle de bruit dans l'adéquation du modèle aux données.

- **La prédiction individuelle sans réalisation du bruit.** il s'agit d'utiliser les paramètres individuelles en mettant la composante de bruit à zéro.

$$\hat{y}_{i,\text{Sans bruit}}(k, \theta_i) = \frac{B_i(q)}{F_i(q)A_i(q)}u_i(k). \quad (4.50)$$

Ce tracé permet de discerner si la structure déterministe est bien à l'origine du comportement principal de la réponse ou si au contraire la partie stochastique absorbe toute l'information. Dans ce cas, une des hypothèses est que la structure de modèle choisie n'est pas adaptée aux données.

- **La prédiction du groupe.** Cette fois-ci on utilise les paramètres du groupe et seulement l'entrée individuelle. Il est important d'utiliser l'entrée individuelle car elle peut être différente entre les individus.

$$\hat{y}_{i,\text{Groupe,Sans bruit}}(k, \theta_{ref} + C_i\beta) = \frac{B_i(q)}{F_i(q)A_i(q)}u_i(k). \quad (4.51)$$

Ce tracé permet de mesurer le positionnement des données individuelles  $y_i$  par rapport aux données de son groupe dans un cas parfait où le bruit est mis à zéro.

La figure 4.11 présente ces résultats pour six individus de l'exemple précédent. On peut souligner que le modèle individuel suit fidèlement les données, celui sans bruit colle bien à la forme générale des données mais il existe une réelle différence entre les individus au sein d'un même groupe car les lignes en pointillé bleu sont parfois éloignées des vertes.

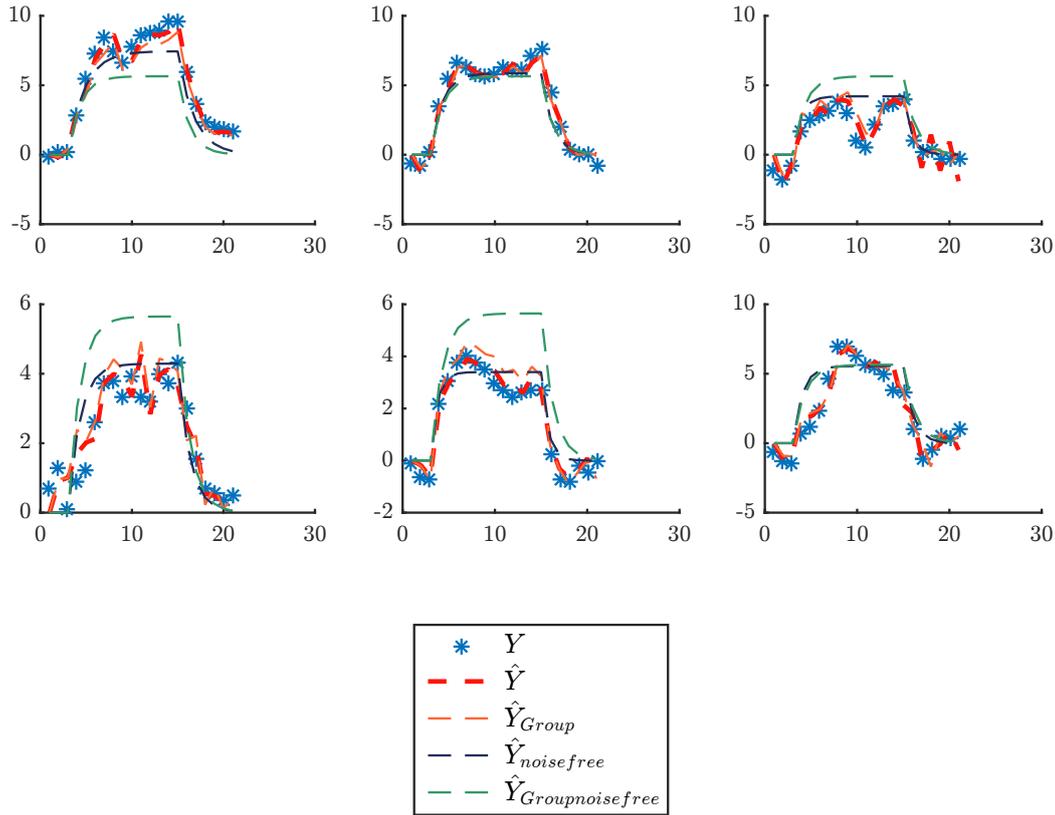


FIGURE 4.11 – Représentation des différents modèles individuels.

### 4.8.3 Prédictions *vs* observations

Il existe deux types de prédictions intéressantes à comparer aux observations.

- **Les prédictions individuelles**,  $\hat{y}_i(k, \theta_i)$ , avec l'objectif d'avoir les prédictions individuelles les plus proches possibles des observations et donc le plus proche possible de la première bissectrice comme indiqué à la figure 4.12.
- **Les prédictions individuelles de groupe**,  $\hat{y}_{i, \text{Groupe}}(k, \theta_{ref} + C_i \beta)$ , l'objectif est d'avoir les prédictions individuelles de groupe centrées par rapport aux observations. Ceci revient à vérifier que les nuages de points sont bien centrés sur la bissectrice 4.13. Dans le cas opposé, cela signifie que le modèle ne capte pas toute la complexité des données.

### 4.8.4 Pôles, zéros et gain

Il est aussi possible d'étudier les variabilités d'autres macro-paramètres comme les pôles, zéros et gain des fonctions de transfert, classiquement utilisés en automatique pour analyser les systèmes dynamiques, voir 1.4.2.2. Sur notre exemple, figure 4.14, nous observons que les racines de  $C(q)$  sont sur la partie gauche du cercle unité correspondant à un comportement de type intégrateur sur la composante de bruit. Tous les pôles sont à l'intérieur du cercle unité mais les racines de  $D(q)$  sont plus proches de l'extrémité du cercle pour le groupe rouge que pour le groupe bleu. Cela signifie que l'on va avoir une mémoire plus importante du bruit passé. C'est effectivement la différence que l'on retrouve sur les données, figure 4.10, puisqu'on observe que les courbes rouges sont beaucoup plus affectées par le bruit que les courbes bleues.

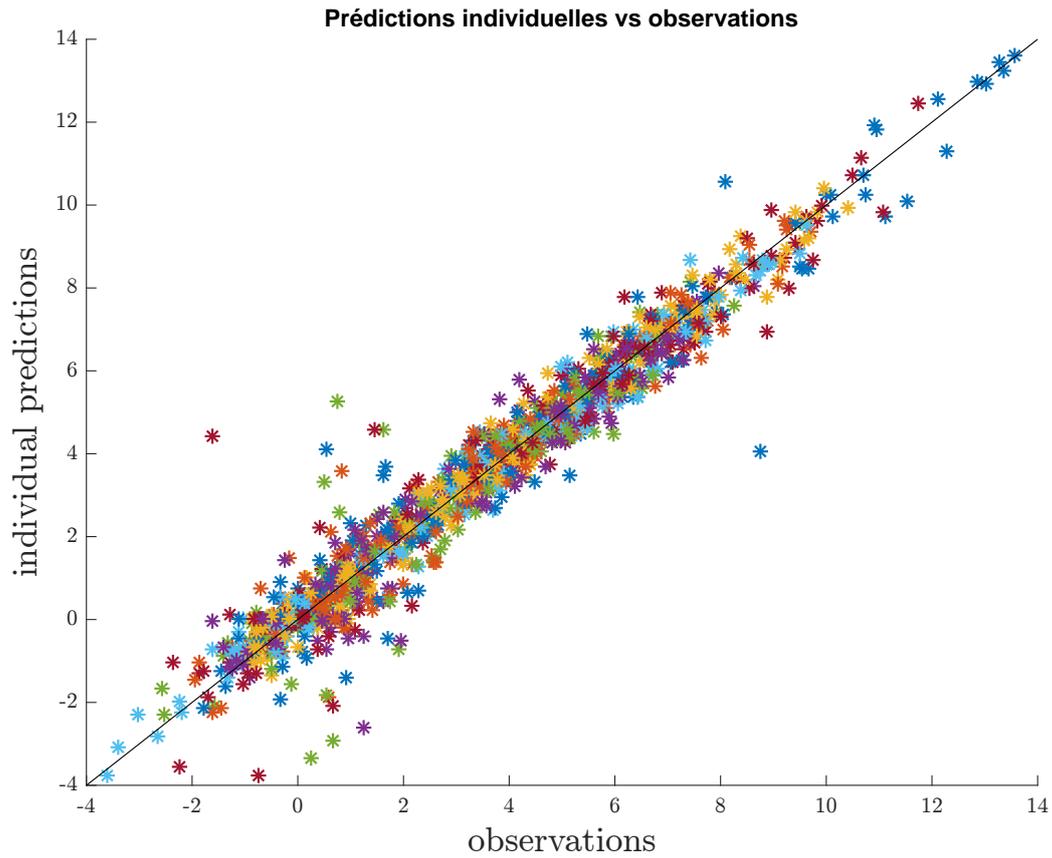
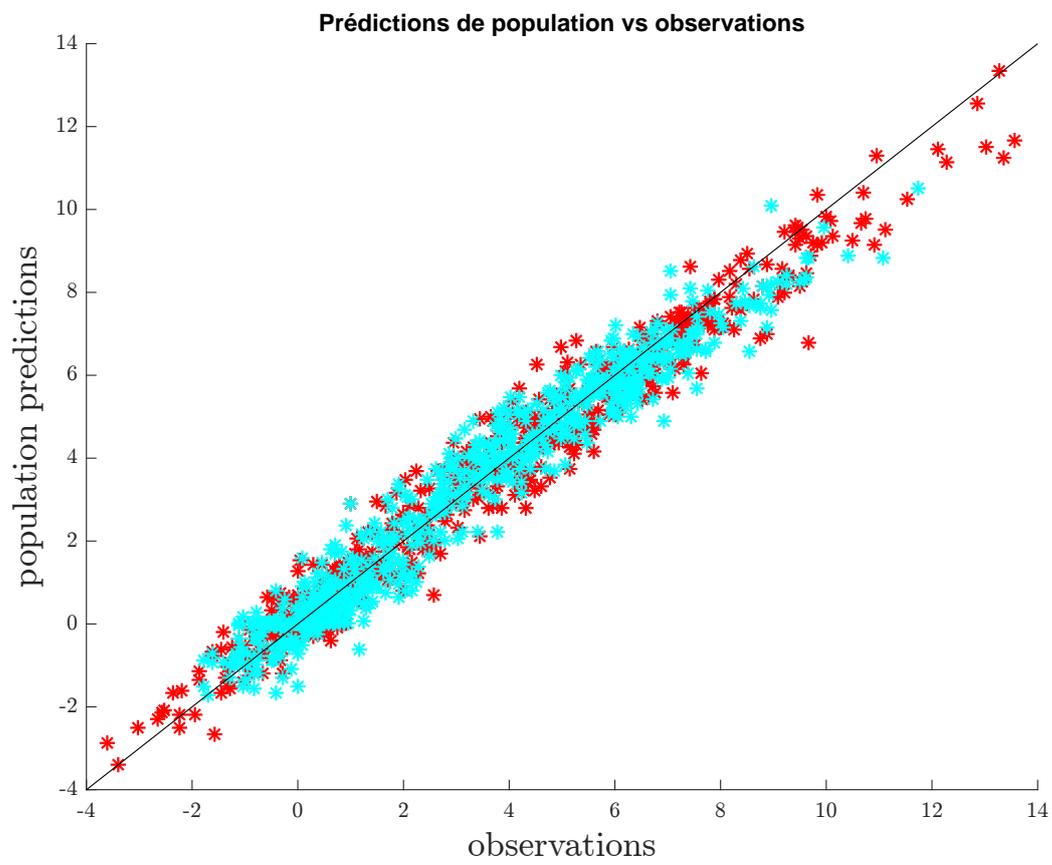


FIGURE 4.12 – Prédictions individuelles vs observations.

#### 4.8.5 Distribution des paramètres

Enfin, il est intéressant de regarder la distribution des paramètres et de comparer  $\theta$  avec  $\theta + \beta$  pour pouvoir apprécier visuellement s'il existe ou non une différence significative entre les paramètres des groupes. Dans notre exemple, la covariable sur  $\theta_3$ , correspondant au pôle de  $D(q)$ , provoque un décalage de ce paramètre vers la gauche de manière significative.

FIGURE 4.13 – Prédictions de population *vs* observations.

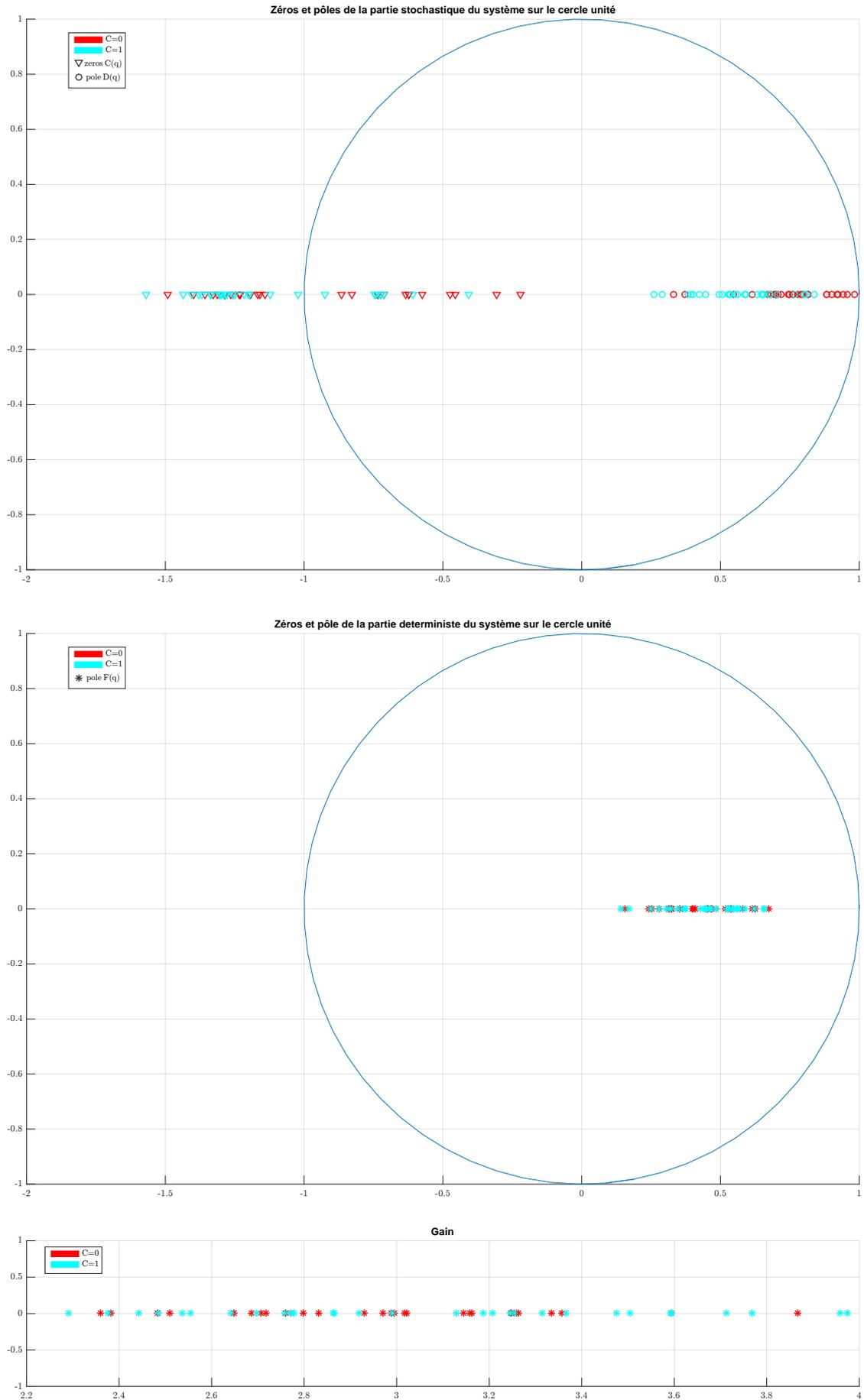
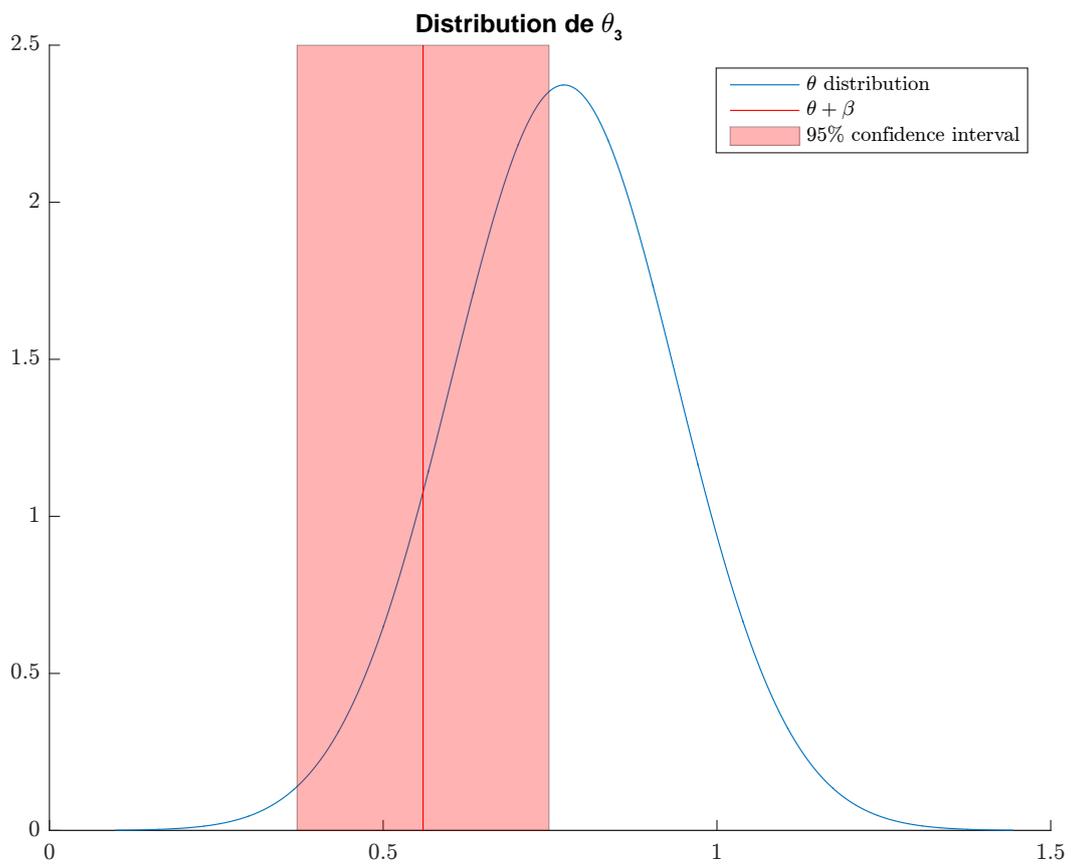


FIGURE 4.14 – Lieu des pôles et des zéros (haut) et diagramme du gain (bas).

FIGURE 4.15 – Distribution de  $\theta_3$  et positionnement de la covariable associée.

## 4.9 Discussion

Bien que la distribution de  $\theta_i|y_i$  soit difficile à obtenir pour les structures de modèle autres que ARX, les outils statistiques de simulation de densités complexes telles que les méthodes MCMC permettent d'obtenir des statistiques suffisantes pour l'estimation des hyper-paramètres au sein de l'algorithme SAEM. Le fait que ce soit un algorithme itératif rend le problème d'estimation chronophage. La stratégie de l'approximation stochastique permet de réduire le temps d'estimation et d'obtenir un algorithme fonctionnel et utilisable dans le cadre de l'identification de modèles à effet mixtes. Ici, nous avons utilisé cette solution algorithmique pour permettre l'identification de modèles boîtes noires à effets mixtes de population de systèmes. Les résultats de simulation confirment l'intérêt de cette approche comparativement à une identification usuelle et répétée en matière de précision et de puissance statistique des tests sur les paramètres. Cette approche peut aussi être utilisée pour détecter des écarts sur des caractéristiques classiques en automatique comme le gain, les pôles et les zéros du modèle, au lieu des coefficients des polynômes afin d'avoir des paramètres les plus indépendants possibles les uns des autres. Nous avons validé l'implémentation au travers un exemple et montré encore une fois l'intérêt d'utiliser de tels modèles à deux niveaux dans une démarche de test statistiques.

# Chapitre 5

## Applications à trois cas d'études

### 5.1 Analyse GAP-FRAP

#### 5.1.1 Introduction

Développée dans les années 70, la technique du recouvrement de fluorescence après photoblanchiment (*Fluorescence Recovery After Photobleaching*, FRAP) est basée sur l'augmentation progressive de l'intensité de fluorescence dans une zone photoblanchie après illumination par une source LASER. Cette augmentation correspond à l'arrivée graduelle de molécules fluorescentes dans la zone ciblée [88]. Cette méthode, largement utilisée, est principalement dédiée à l'étude de la mobilité de constituants fluorescents (comme les protéines fluorescentes chimériques) dans la membrane cellulaire et le cytoplasme à une échelle microscopique [89]. Des méthodes exhaustives d'analyse du FRAP ont été présentées par Carrero *et al.* [90]. Des modèles à diffusion pour l'utilisation de microscope à fluorescence par balayage ou non ont déjà été proposés dans la littérature [91, 92] et des modèles à deux ou trois dimensions ont été développés pour des applications de microscopie confocale à balayage [93, 94].

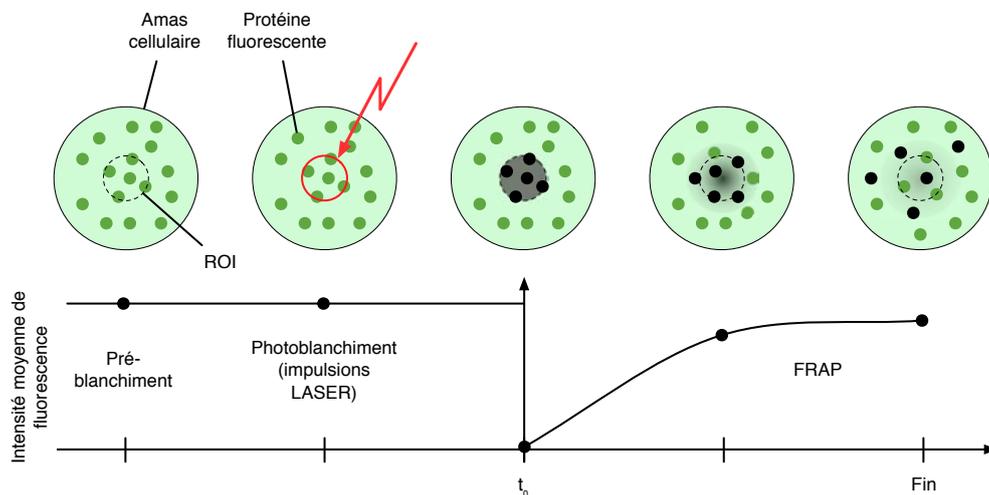


FIGURE 5.1 – Illustration du transfert de molécules fluorescentes par GJIC. (ROI : *Region of Interest*)

Le Gap-FRAP élargit la technique du FRAP pour étudier la fonctionnalité des canaux de communication intercellulaire par jonction Gap (*Gap Junctional Intercellular Communication*, GJIC) dans un contexte *in vitro*, [95], d'après un protocole expérimental illustré à la figure 5.1. Dans le cas du Gap-FRAP, la taille, les propriétés chimiques et biophysiques des molécules fluorescentes définissent la capacité de communication qui permettent de quantifier cette fonctionnalité. La plupart des cellules des organismes multicellulaires possèdent des GJIC. Il s'agit en fait de la forme la plus courante de contact entre le cytoplasme de cellules adjacentes. Chaque jonction Gap est constituée de douze sous-unités protéiniques appelées connexines (Cx). La famille des connexines est composée de 21 types

de protéines classées suivant leur poids moléculaire [96]. On suppose que les GJIC ont une grande importance dans les phénomènes de régulation du développement, de différenciation et de croissance des cellules.

Jusqu'à maintenant, différents modèles mathématiques de FRAP ont été utilisés dans un large spectre d'études biologiques [90]. Ils sont quasiment tous basés sur différents types d'équations de réaction-diffusion [97–101]. Dans le cadre de la thèse de J.-B. Tylcz [102], il a été proposé pour la première fois d'utiliser des techniques d'identification de modèles dynamiques appliquées à des données de Gap-FRAP dans le but de discriminer la fonctionnalité des canaux de communication intercellulaire par jonction Gap de deux lignées de cellules cancéreuses. L'identification reposait sur un modèle boîte-noire à temps continu à deux paramètres et avait montré des résultats satisfaisants. Plus précisément, les résultats d'estimation avaient montré des différences significatives entre les gains statiques des fonctions de transfert pour les deux lignées testées. Dans ce but des tests de Student avait été utilisés et appliqués sur les jeux de paramètres estimés pour les deux groupes de cellules. Toutefois, le faible nombre de reproduction de ces expériences peut rapidement limiter la puissance statistique de ces tests. Notre objectif est donc d'évaluer la pertinence des méthodes d'identification de population appliquées à ce cas d'étude.

### 5.1.2 Expérimentation *in vitro*

Deux lignées cellulaires de carcinomes humains (tête et cou) ont été utilisées. La première (KB) exprime les connexines (lignée positive) alors que la deuxième (FaDu) ne les exprime pas (lignée négative). De plus, chaque lignée a été testée en culture *in vitro* monocouche et sphéroïde. Chaque combinaison a été répétée six fois.

### 5.1.3 Lignées cellulaires, culture monocouche et sphéroïde

Le matériel nécessaire aux cultures cellulaires a été acheté chez Costar (Dutscher, Brumath, France). Les milieux de culture ainsi que les additifs ont été obtenus chez Life Technologies (Gibco BRL, Cergy-Pontoise, France), sauf pour le sérum fœtal de veau (FCS) pris chez Costar. La calcéine-AM a été obtenue chez Sigma (St. Quentin Fallavier, France). L'anti-Cx43 ainsi que l'anticorps polyclonal de lapin (71-0500) ont été fournis par les laboratoires Zymed (Clinisciences, Montrouge, France). Le sérum d'immunoglobuline chèvre anti lapin conjugué à l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) a été acheté chez BD Biosciences (Le Pont de Claix, France). Tous les autres produits chimiques ont été achetés chez Sigma et sont de grade biologie moléculaire.

Les cellules de FaDu et KB, des carcinomes de la tête et du cou humains, ont été obtenus par le Professeur A. Hanauske par le biais du programme d'échange EORTC *Preclinical Therapeutic Models Group*. Les cellules cancéreuses se sont développées dans des flacons de culture tissulaire de 75 cm<sup>2</sup> avec un complément de RPMI 1640 avec 9 % de FCS, 1 % de Glutamine et 1 % de pénicilline/streptomycine dans une atmosphère maintenue à 37°C et 5 % de CO<sub>2</sub>.

Les sphéroïdes (voir figure 5.2) ont étéensemencés avec  $5 \times 10^4$  cellules cancéreuses dans des flacons tissulaires de 75 cm<sup>2</sup> préalablement enduits avec de l'agarose à 1 %. Après trois jours, les agrégats ont été transférés dans des flacons spinner de 250 mL (Integra Biosciences, Cergy-Pontoise, France) contenant 100 mL de médium de culture. Les flacons ont ensuite été placés sur un plateau magnétique (Integra Biosciences, Cergy-Pontoise, France) réglé à 75 tours par minutes dans une atmosphère humidifiée à 37°C et 5 % de CO<sub>2</sub>. Le médium de culture des sphéroïdes a été changé tous les deux jours. Lorsque les sphéroïdes ont atteint 500 µm de diamètre elles ont été utilisées pour les expériences.

#### 5.1.3.1 Gap-Fluorescence Recovery After Photobleaching (Gap-FRAP)

Pour les cultures en monocouche, les lignées cellulaires ont été placées dans des plaques 8 puits à une concentration de  $3 \times 10^4$  cellules/mL 72 heures avant de réaliser les expériences. Les cellules ont été maintenues 30 minutes à 37°C avec 0.5 µM de calcéine AM. Comme décrit par Wartenberg *et al.*, l'incorporation de la calcéine AM dans les sphéroïdes a été améliorée par une incubation froide [103]. Pour les sphéroïdes, les cultures ont été placées à 4°C pendant deux heures avec 0.5 µM de calcéine AM puis rincées et incubées à 37°C pendant 30 minutes. Les sphéroïdes ont été observées dans des

plaques 4 puits. Le FRAP a été réalisé sur des régions d'intérêt de  $50\ \mu\text{m}$  de diamètre dans des zones confluentes pour les cultures 2D et sur des bords proliférants pour les sphéroïdes. Pour ce faire, un microscope confocal à balayage LASER constitué d'un microscope inversé équipé d'une source LASER argon émettant à  $488\ \text{nm}$  a été utilisé.

Le signal d'intensité de fluorescence a été mesuré entre  $500$  et  $560\ \text{nm}$  (par le biais d'un filtre passe-bande d'émission) avec un objectif  $10\times$  ( $0.3\ \text{NA}$  à sec). La puissance de sortie du LASER a été ajustée pour une période de pré-blanchiment de  $30$  secondes puis répétée  $15$  fois afin d'obtenir un photoblanchiment suffisant pour pouvoir observer un recouvrement de la fluorescence sans pour autant causer de dommage visible. Les mesures de FRAP ont été réalisées pendant  $900$  secondes avec une prise d'images toutes les  $15$  secondes.

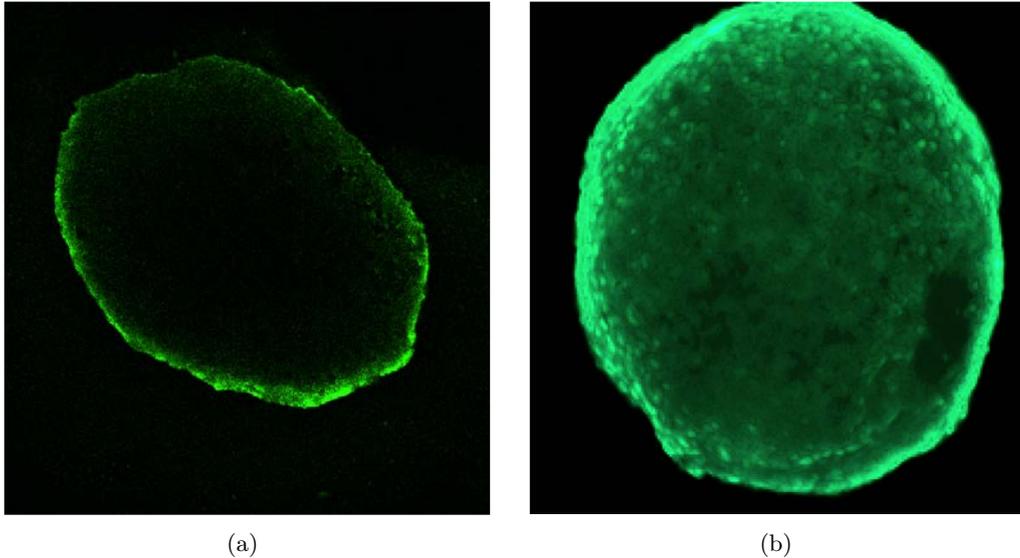


FIGURE 5.2 – (a) Image de fluorescence par microscopie confocale d'une section de sphéroïde ( $5\ \mu\text{m}$  d'épaisseur) de cellules KB chargées avec  $0.5\ \mu\text{M}$  de calcéine AM et (b) observation macroscopique d'un sphéroïde entier de FaDu

#### 5.1.4 Caractérisation du Gap-FRAP par identification de populations

Dans ce paragraphe, nous allons appliquer la méthode d'identification de populations de systèmes dynamiques développée dans les deux chapitres précédents. L'ensemble de la procédure de traitement des données comprend la planification d'expériences *in vitro*, le traitement d'images et de données, l'identification d'un modèle ARX/BJ à effets mixtes et pour finir une analyse statistique des résultats, comme décrit à la figure 5.3.

##### 5.1.4.1 Prétraitement des données

Comme montré à la figure 5.4, la variable d'entrée  $u(k)$  a été choisie comme étant un signal échelon déclenché par la fin de la phase de photoblanchiment (il s'agit d'un signal binaire complémentaire du signal LASER utilisé pour le photoblanchiment de la zone ROI). Elle décrit la période pendant laquelle le FRAP se produit, il s'agit d'une variable tout-ou-rien.

Pour chaque expérience, une zone de référence a été choisie en bordure du champs du microscope afin de prendre en compte la photodégradation induite par les acquisitions d'images successives ainsi que l'élimination naturelle du fluorophore. L'intensité de fluorescence moyenne est mesurée dans cette zone et est considérée comme le signal de référence  $y_{ref}(k)$ . Puisque cette zone de référence n'est pas affectée par le blanchiment LASER, le rapport décrit par (5.1) nous permet de corriger le signal afin d'éliminer les changements parasites dans l'intensité de fluorescence, dus principalement au

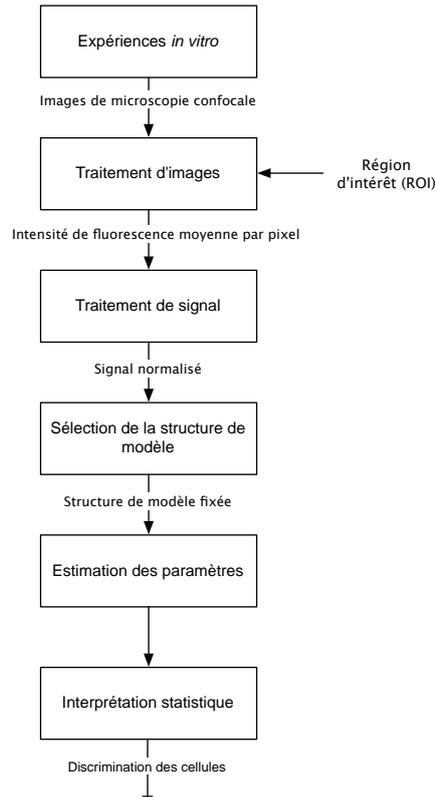
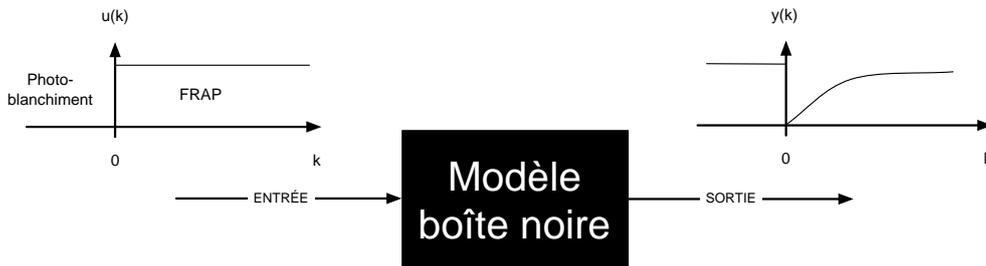

 FIGURE 5.3 – Processus de discrimination, de l'expérimentation *in vitro* aux résultats finaux.


FIGURE 5.4 – Description entrée/sortie du phénomène de Gap-FRAP

photoblanchiment induit par l'exposition du champs entier à la source lumineuse d'excitation, [104].

$$y(k) = \frac{y_{\text{ROI}}(k) - y_{\text{ROI}}(0^+)}{y_{\text{ref}}(k)} \quad (5.1)$$

où  $y(k)$  correspond à la valeur moyenne et normalisée de l'intensité de fluorescence dans la région d'intérêt et  $y_{\text{ROI}}(k)$  est l'intensité de fluorescence moyenne à l'intérieur du ROI. L'argument  $0^+$  définit l'instant juste après la phase de photoblanchiment. Les données sont présentées en figure 5.5.

#### 5.1.4.2 Identification ARX à effets mixtes

Dans un premier temps, la structure de modèle choisie est un ARX du premier ordre, définie sur l'individu  $i$  par :

$$y_i(k)|\theta_i = q^{-1}K_i \frac{1}{(q - a_i)} u(k) + \frac{1}{(q - a_i)} e(k), \quad (5.2)$$

$K_i$  étant le gain sur l'entrée et  $a_{1,i}$  le pôle du système. On cherche à examiner l'influence de deux covariables sur ces deux paramètres. La première covariable est le changement de lignées cellulaires

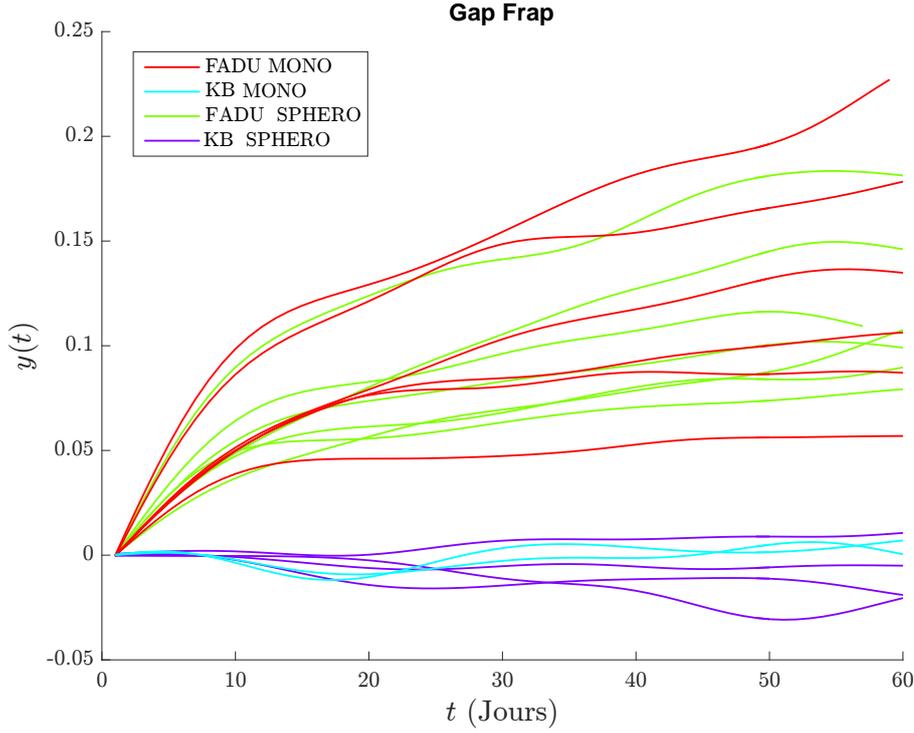


FIGURE 5.5 – Données issues des mesures Gap-FRAP

(KB *vs* FADU) et la seconde le mode de culture cellulaire (2D : monocouche *vs* 3D : sphéroïde). Précisons que ces deux covariables sont indépendantes l'une de l'autre. La distribution des paramètres individuels est considérée comme Gaussienne d'espérance  $C_i \Upsilon$ . La partie supérieure de  $\Upsilon$  est composée des paramètres du groupe de référence  $K_{ref}$  et  $a_{ref}$ . Le groupe de référence a une lignée cellulaire de type FADU cultivée en monocouche (2D). Viennent ensuite se concaténer en dessous des paramètres de référence les paramètres reflétant l'effet du changement de lignée cellulaire ainsi que l'effet du changement de type de culture :

$$\Upsilon = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \beta_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_{ref} \\ a_{ref} \\ \delta K_{KB} \\ \delta a_{KB} \\ \delta K_{SPHERO} \\ \delta a_{SPHERO} \end{bmatrix}. \quad (5.3)$$

Comme nous avons deux covariables à deux modalités, la matrice  $C_i$  possède 3 blocs de deux colonnes. Le premier correspond au groupe de référence. Pour le désigner,  $C_i$  s'écrit :

$$C_i = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (5.4)$$

Les deux autres blocs correspondent respectivement au codage des effets de la lignée et du mode de culture. Par exemple, pour le groupe KB en culture sphéroïde,  $C_i$  devient :

$$C_i = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \quad (5.5)$$

Pour rappel, le nombre de lignes de  $C_i$  correspond au nombre de paramètres du modèle ARX potentiellement affectés par les covariables. Après estimation avec l'algorithme EM on obtient les résultats présentés à la table 5.1. Pour le groupe de référence on a en moyenne un faible gain sur l'entrée et un pôle proche de 1 ce qui signifie que la réponse à un échelon sera une montée très douce avant de tendre

Paramètres		Valeur estimée	S.E	R.S.E (%)	p-valeur
$\Upsilon$	$\theta_1$	0.0083	0.0007	9	
	$\theta_2$	0.9299	0.0075	1	
	$\beta_1$	-0.0079	0.0010	12	2.25e-16
	$\beta_2$	0.0615	0.0103	17	2.05e-09
	$\beta_3$	-0.0007	0.0009	123	0.417
	$\beta_4$	0.0014	0.0095	682	0.883
$\omega^2$		3.706e-06	1.212e-06	33	
		0.00039	0.000159	41	
$\sigma_e^2$		6.12e-07	2.64e-08	4	

TABLE 5.1 – Identification du modèle (5.2) sur les données Gap-FRAP

vers un plateau. Au regard des paramètres  $\beta$ , il est clair que  $\beta_1$  et  $\beta_2$  sont différents de zéros alors qu'aucune différence significative n'a été détectée pour les paramètres  $\beta_3$  et  $\beta_4$ . Cela confirme que la lignée cellulaire a un impact significatif sur la réponse. En revanche il n'en est rien pour le mode de culture (2D *vs* 3D).

Aux résultats du test statistique s'ajoutent les analyses qualitatives en commençant par l'observation des réponses moyennes de groupes présentées à la figure 5.6. On remarque notamment aucun écart de réponse (réponses verte et rouge) du changement du mode de culture pour la lignée FADU mais un écart important pour celles (courbes cyan et magenta) de la lignée KB. Une question se pose alors : est-ce une interaction lignée-culture à intégrer dans notre structure de modèle ou un biais d'estimation dû à une structure ARX inadaptée aux données disponibles ? Sur la figure 5.7 on peut remarquer que les répartitions du gain et du pôle sont séparables en deux catégories : cyan-magenta (KB) d'un côté et vert-rouge de l'autre côté (FADU). Cela confirme la différence connue de fonctionnalité des jonctions communicantes entre les deux lignées. Toutefois au sein d'une même lignée, il est difficile de discriminer l'effet du mode de culture. On peut effectuer la même remarque sur les distributions marginales présentées à la figure 5.8 où on observe très clairement des intervalles de confiance à 95% (en vert) de l'effet du changement de lignée éloignés de la distribution estimée du groupe de référence et ceci pour les deux paramètres du modèle. En revanche, les intervalles de confiance à 95% (en rouge) de l'effet du changement de mode de culture sont presque centrés sur la distribution estimée du groupe de référence, représentée en bleu. Ainsi on peut conclure que la lignée cellulaire influence très probablement la réponse alors que le type de culture ne semble pas être un facteur significatif dans les études de type Gap-FRAP, sous réserve d'une possible interaction avec le type de lignée. Pour vérifier ce dernier point, dans le prochain paragraphe, nous allons changer de structure de modèle et comparer les résultats obtenus.

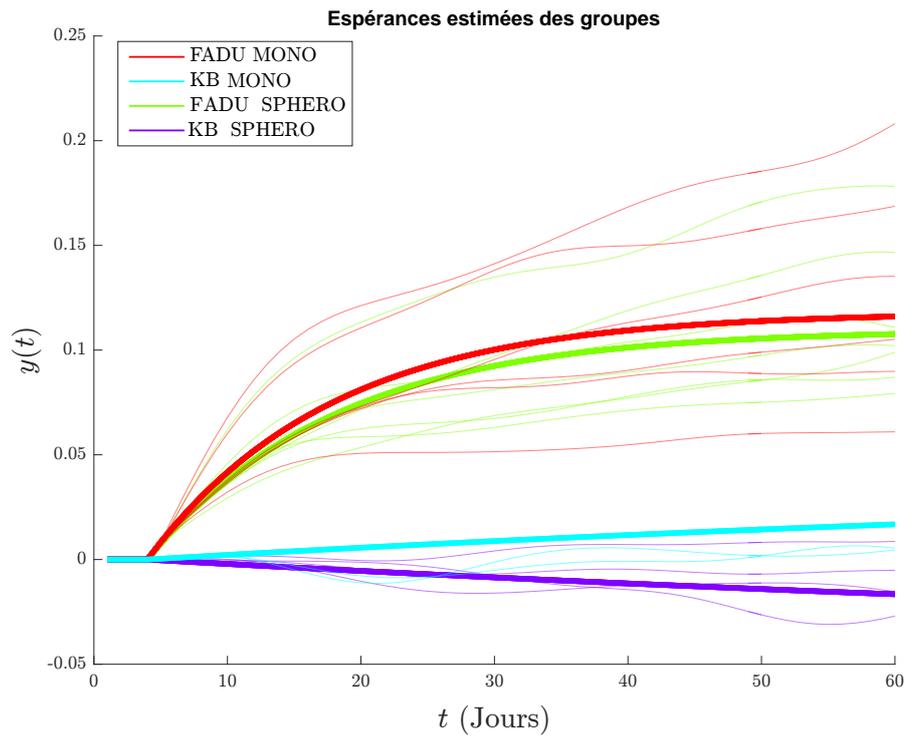


FIGURE 5.6 – Réponses moyennes de chaque groupe obtenues avec une structure ARX

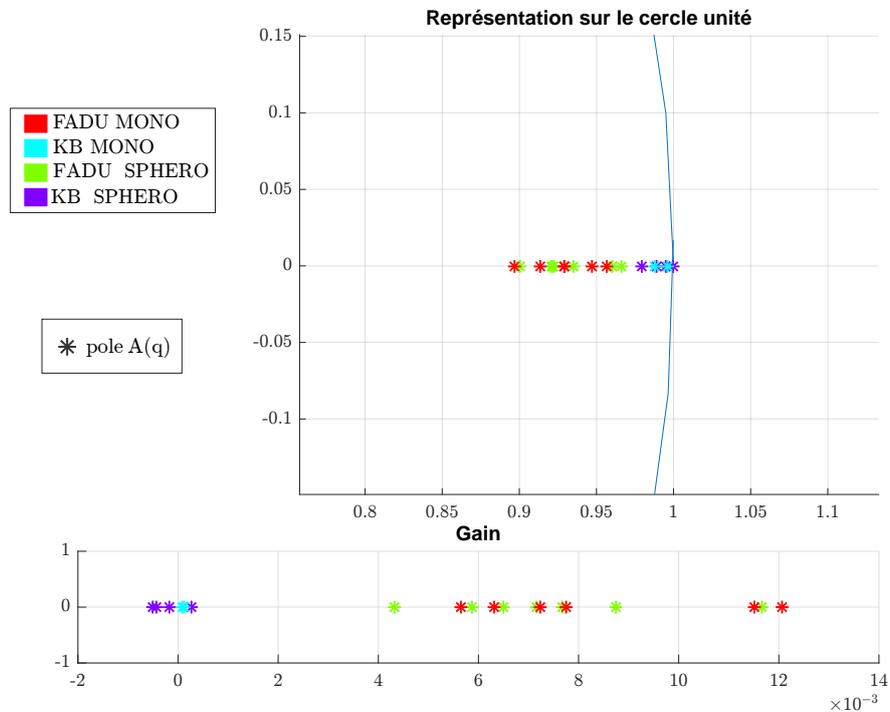


FIGURE 5.7 – Lieu des pôles et diagramme du gain des modèles ARX identifiés

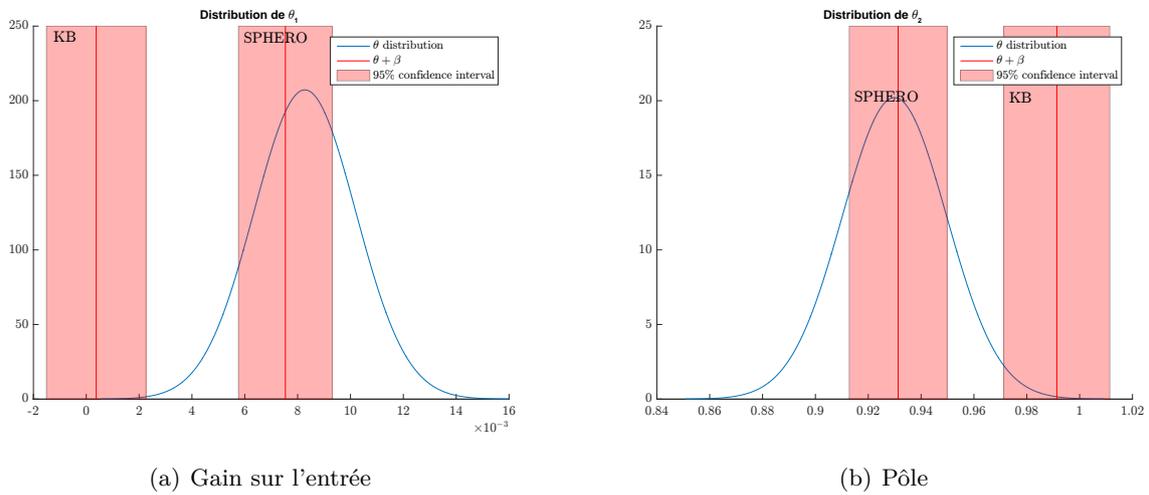


FIGURE 5.8 – Distribution des paramètres de  $\Upsilon$  pour une structure ARX. En bleu, distribution estimée du groupe de référence (FADU-2D). En rouge : la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe 3D ainsi que la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe KB.

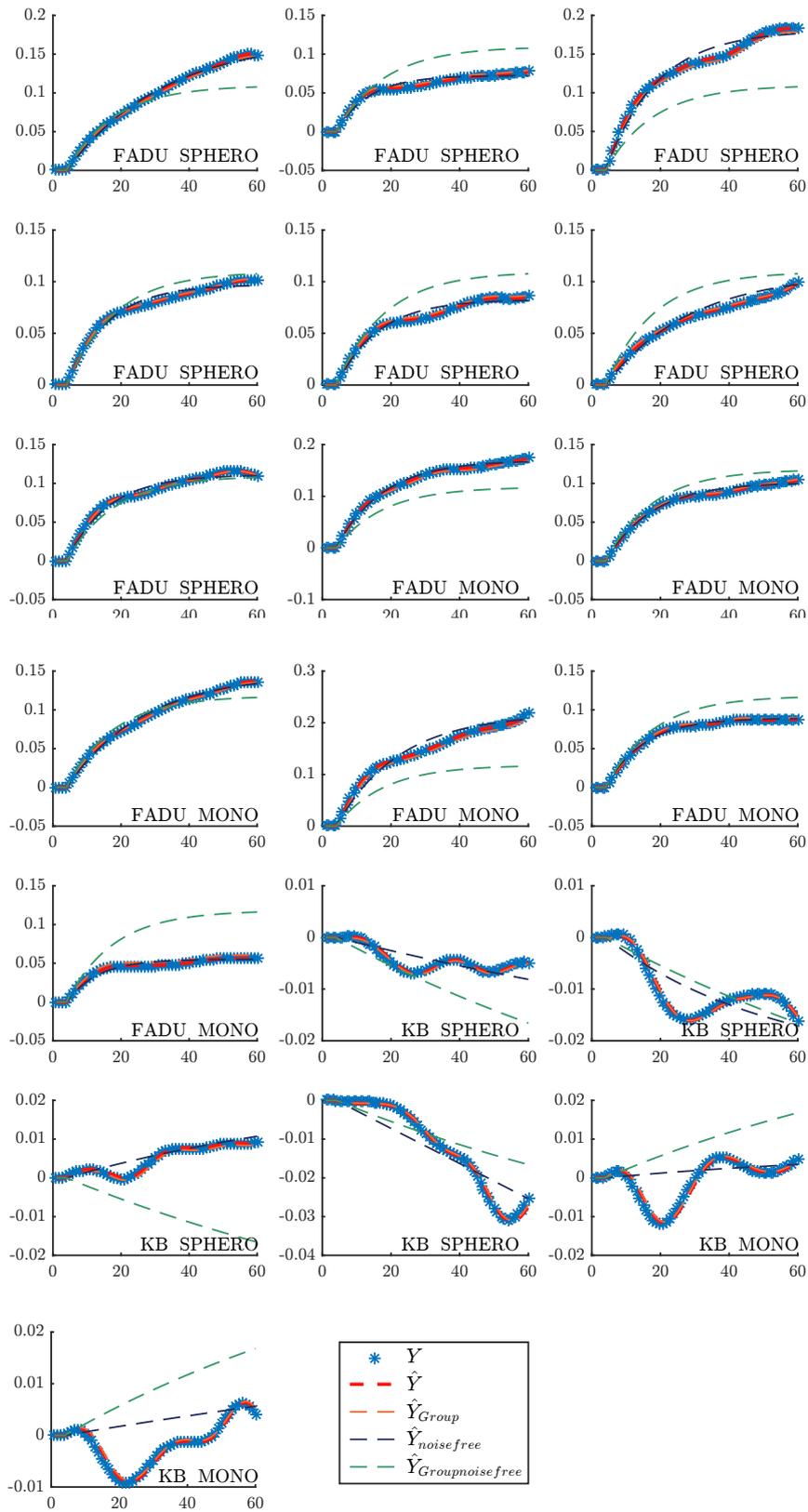


FIGURE 5.9 – Réponses prédites individuellement pour une structure ARX

### 5.1.4.3 Identification BJ à effets mixtes

L'inconvénient de la structure ARX est qu'elle sous-entend que les parties déterministe et stochastique du modèle partagent la même dynamique représentée par le polynôme  $A(q)$ . Afin de s'abstraire de cette hypothèse, il est possible d'utiliser deux filtres indépendants  $D(q)$  et  $F(q)$ . Dans ce cas, le modèle des mesures pour un individu  $i$  devient :

$$y_i(k)|\theta_i = q^{-1}K_i \frac{1}{(q - f_i)} u(k) + \frac{1}{(q - d_i)} e(k). \quad (5.6)$$

Cette nouvelle structure possède désormais trois paramètres au lieu de deux auparavant. Le nouveau vecteur des paramètres de population  $\Upsilon$  est augmenté comme suit :

$$\Upsilon = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \theta_3 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \beta_4 \\ \beta_5 \\ \beta_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_{ref} \\ f_{ref} \\ d_{ref} \\ \delta K_{KB} \\ \delta f_{KB} \\ \delta d_{KB} \\ \delta K_{SPHERO} \\ \delta f_{SPHERO} \\ \delta d_{SPHERO} \end{bmatrix}. \quad (5.7)$$

Les nouveaux résultats fournis par l'algorithme SAEM sont présentés dans le tableau 5.2.

Nous retrouvons globalement les mêmes résultats à savoir un effet significatif de la lignée cellulaire mais pas d'influence notable du mode de culture. En revanche, la nouvelle structure permet de répondre à notre interrogation concernant une différence de réponse moyenne observée précédemment entre les deux modes de culture (2D/3D) de la lignée KB. Désormais, cette différence n'est quasiment plus visible comme on peut le constater à la figure 5.10. Il s'agissait donc bien d'un biais de structure et non pas d'un effet d'interaction entre les deux facteurs.

Outre ces principales remarques, on observe aussi sur les figures 5.11 et 5.12 une séparation bien plus importante entre les pôles de  $F(q)$  correspondant aux deux types de lignées que pour l'étude précédente. Les pôles de KB sont proches de 0 ce qui signifie que la partie déterministe du système a peu de mémoire de son passé. Il est aussi intéressant de remarquer que les pôles de la partie stochastique sont à l'extérieur du cercle unité. Cela signifie qu'une part importante des données est inexpliquée. Cette dérive est plus forte pour la lignée FADU que KB et semble être en rapport avec l'amplitude des réponses. Ceci est peut être dû à une erreur de modélisation du bruit, qui n'est peut-être pas additif mais multiplicatif par exemple. En tous cas, pour la lignée KB, c'est la partie stochastique qui explique tout le comportement des données, figure 5.13, tandis que pour la lignée FADU, la partie déterministe explique une grande partie de la variabilité des réponses.

### 5.1.5 Discussion

Nous avons utilisé deux types de modèles dynamiques de population pour décrire et analyser des données Gap-FRAP. Le premier repose sur une structure ARX à effets mixtes et le second sur une structure Box-Jenkins à effets mixtes. Les deux confirment globalement les résultats attendus notamment sur l'influence de la lignée. En revanche le mode de culture n'est pas significativement influent. Sur le plan des méthodes, l'approche fondée sur le modèle BJ-EM montre des résultats plus discriminants alors que le modèle ARX-EM peut présenter des biais d'estimation et conduire à des conclusions confuses.

TABLE 5.2 – Résultats d'estimation de la méthode SAEM appliquée à la structure (5.6) à effets mixtes.

Paramètres		Valeur estimée	S.E	R.S.E (%)	p-valeur
$\Upsilon$	$\theta_1$	0.0092	0.0009	10	
	$\theta_2$	0.9082	0.0113	1	
	$\theta_3$	1.0364	0.0052	1	
	$\beta_1$	-0.0084	0.0012	15	1.38e-11
	$\beta_2$	-0.9514	0.0252	3	0
	$\beta_3$	-0.0209	0.0065	31	0.00134
	$\beta_4$	-0.0008	0.0012	154	0.515
	$\beta_5$	-0.0024	0.0150	617	0.871
	$\beta_6$	-0.0017	0.0074	440	0.82
$\omega^2$		5.922e-06	2.021e-06	34	
		0.000802	0.000293	37	
		9.32e-05	7.18e-05	77	
$\sigma_e^2$		3.68e-07	1.58e-08	4	

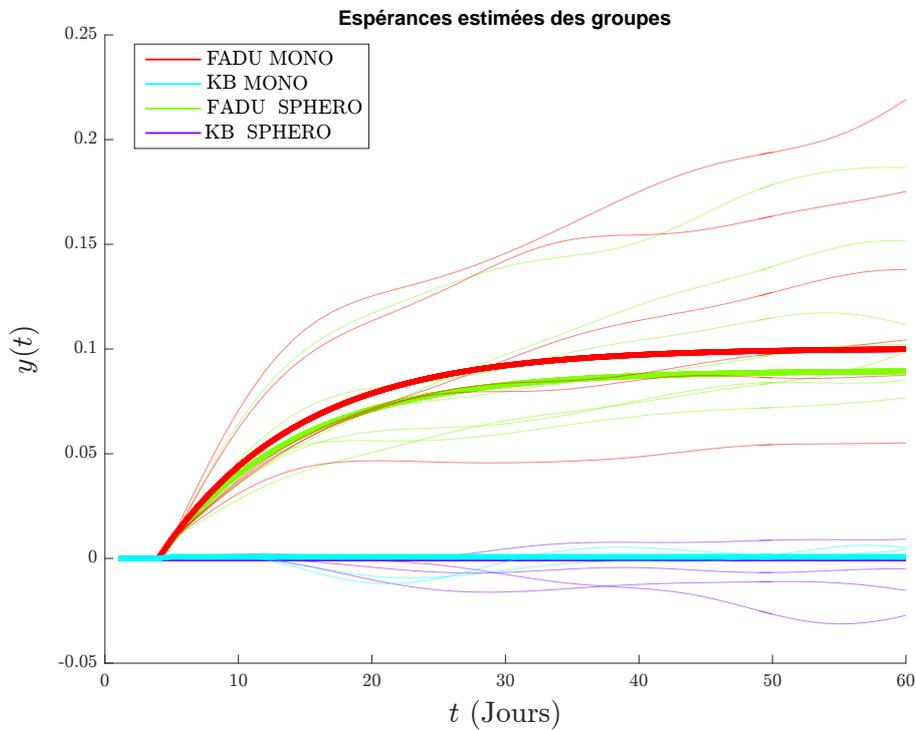


FIGURE 5.10 – Réponses moyennes de chaque groupe obtenues avec une structure BJ-EM

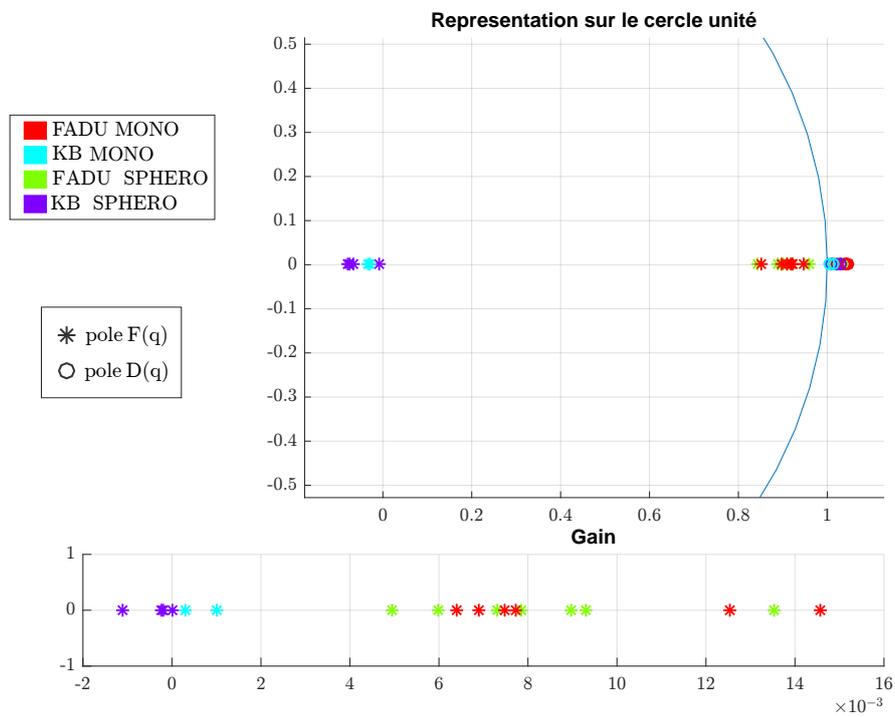
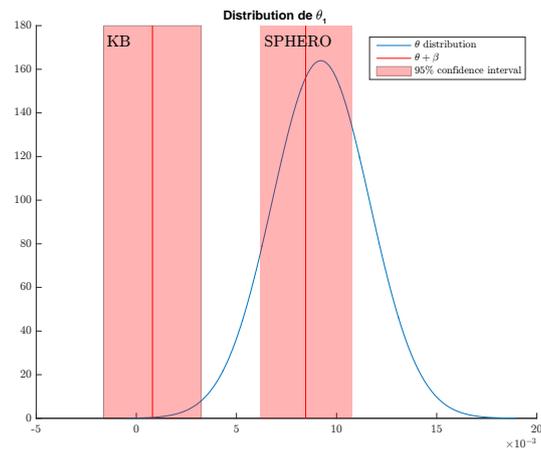
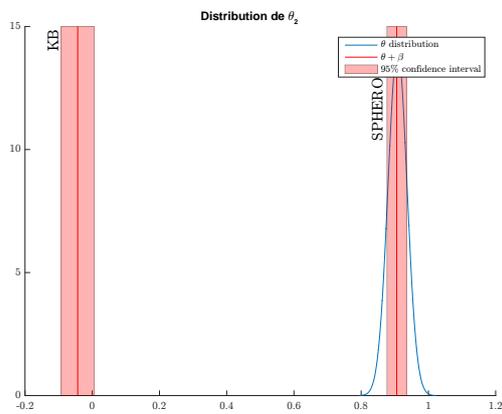


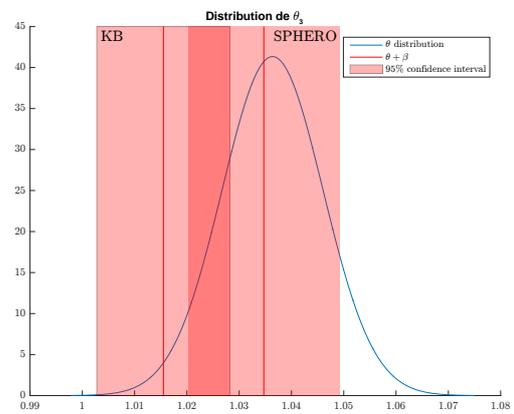
FIGURE 5.11 – Représentation des pôles et des gains des modèles BJ-EM



(a)



(b)



(c)

FIGURE 5.12 – Distribution des paramètres de  $\Upsilon$  pour une structure ARX. En bleu, distribution estimée du groupe de référence (FADU-2D). En rouge : la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe 3D ainsi que la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe KB.

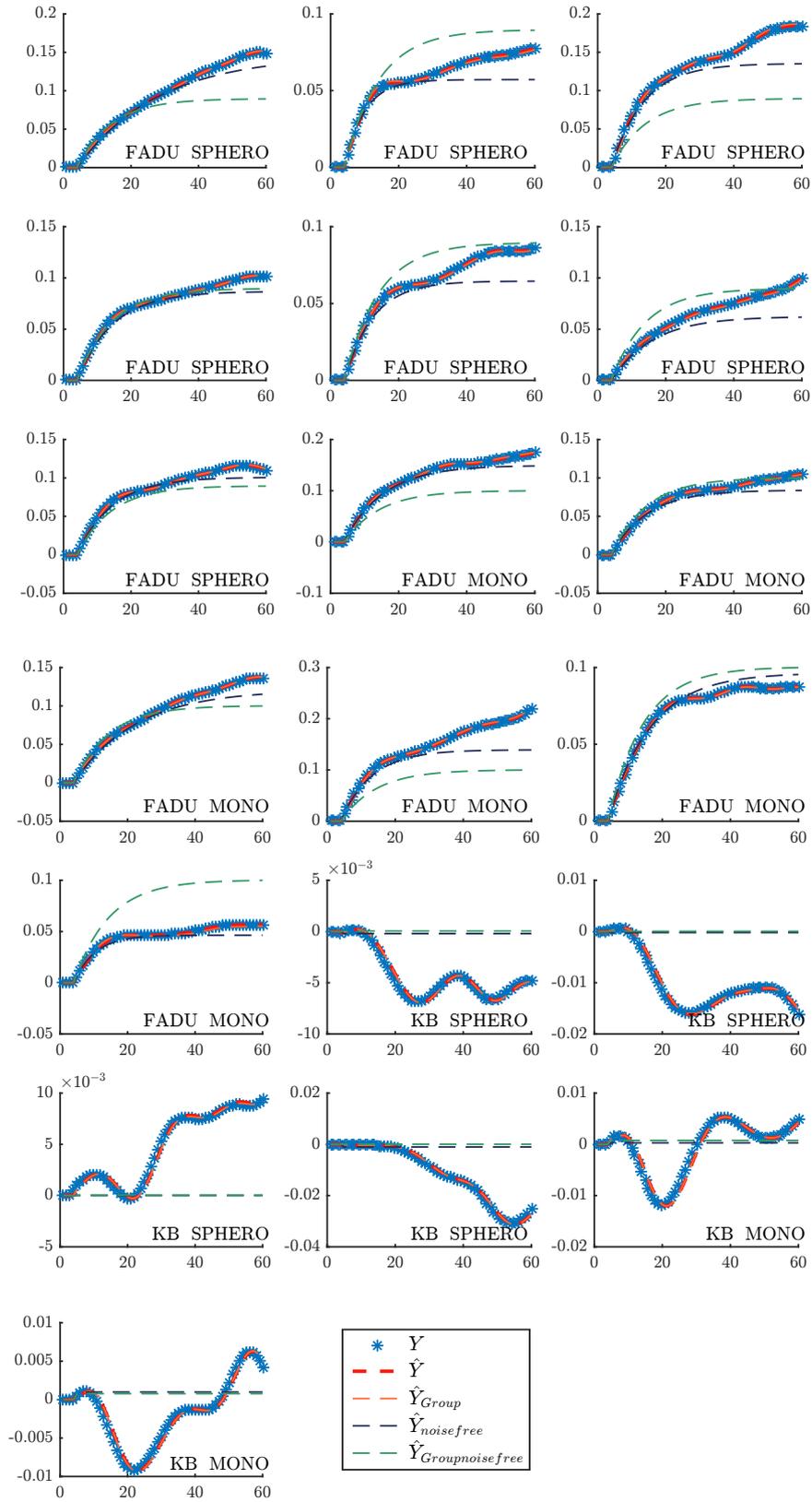


FIGURE 5.13 – Réponses prédites individuellement pour une structure BJ-EM

## 5.2 Analyse de la contractilité de cardiomyocytes

### 5.2.1 Introduction

Les nouvelles technologies de mesure *in vitro* sans marquage permettent un enregistrement de l'activité temporelle des cellules et notamment leurs réponses en contact avec des composés pharmaceutiques dans le cadre du développement pré-clinique de nouveaux médicaments. Une de ces technologies repose sur la mesure de l'impédance cellulaire. Au fond de puits de culture sont placées des électrodes, le courant électrique passe entre elles grâce aux ions contenus dans le milieu de culture. Lorsque des cellules viennent adhérer au fond du puits, elles s'opposent au passage du courant. En mesurant les variations temporelles de cette impédance, il est possible d'avoir une mesure indirecte de trois phénomènes cellulaires conjugués. En effet, la variation d'impédance peut être le résultat d'une augmentation du nombre de cellules (prolifération), de leur force d'adhésion au substrat (étalement des cellules sur la surface) ou/et de leur taille (gonflement cellulaire). En pratique, la mesure fournie par les constructeurs est une transformation de l'impédance mesurée en une grandeur intitulée indice cellulaire. La relation précisant cette transformation est généralement très difficile à obtenir de la part des constructeurs. En utilisant l'impédancemétrie sur des cellules cardiaques (plus exactement cardiomyocytes), avec une fréquence d'échantillonnage suffisante il est possible d'observer les contractions cellulaires. Ces contractions sont soit spontanées soit provoquées par un train d'impulsions électriques au niveau des électrodes. Les enregistrements sont effectués par fenêtre de 20 secondes, figure 5.14, répétées en générale toutes les 5 minutes pendant une semaine sur des plaques de culture pouvant contenir jusqu'à 384 puits.

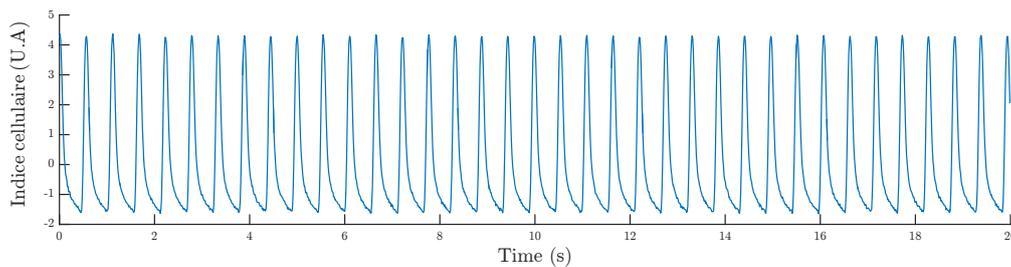


FIGURE 5.14 – Une fenêtre d'enregistrement par impédancemétrie de la contractilité de cardiomyocytes.

Chaque fenêtre peut contenir des formes de battement qui diffèrent selon différents paramètres [105, 106]. Une analyse manuelle de chaque enregistrement reviendrait à traiter près de 140 000 jeux de données par semaine pour une plaque de 96 puits. Pour réduire cette dimension, il est possible de résumer chaque enregistrement par les cinq paramètres suivants :

- fréquence : la fréquence moyenne de battement exprimée en (bpm : battements par minute) ;
- amplitude : amplitude pic-à-pic moyenne des battements sur la fenêtre d'enregistrement ;
- forme : score caractérisent la symétrie horizontale moyenne des battements ;
- tendance : la valeur moyenne de l'indice cellulaire sur la fenêtre d'enregistrement ;
- irrégularité : score indiquant si le battement est régulier ou non au sein de la fenêtre.

Dans cette étude on s'intéresse plus particulièrement à la variation de l'amplitude sur l'ensemble des enregistrements de la semaine d'expérience. Après l'ajout d'un médicament, il y a un changement transitoire de ce paramètre alors que sur le contrôle il n'existe pas. La question est de savoir si ce changement est dû aux médicaments testés ou bien s'il est le résultat de la manipulation de la plaque par le biologiste. La technique d'administration est la même quelque soit la concentration du médicament. Donc s'il existe une différence entre deux concentrations, alors il s'agit d'une réaction transitoire des cellules au médicament.

Les données sont présentées à la figure 5.15 après normalisation par soustraction de la moyenne du contrôle. On peut remarquer une différence entre les deux groupes, sans pouvoir affirmer si elle est statistiquement significative.

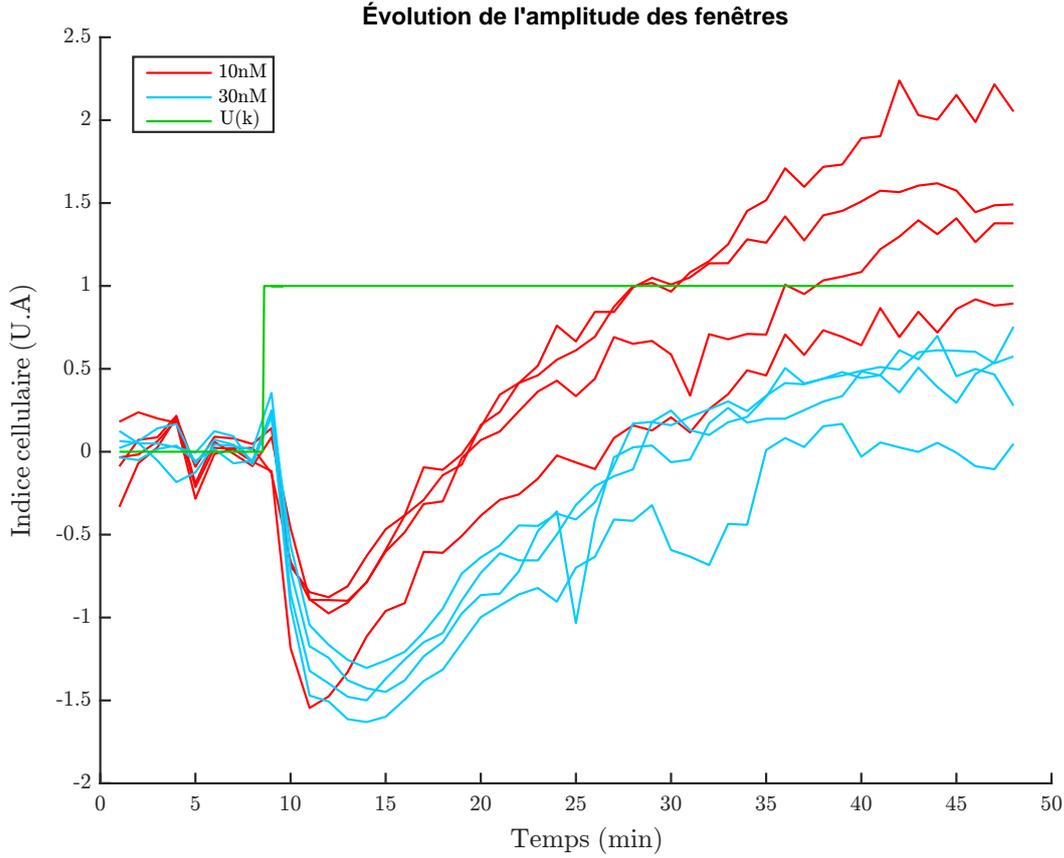


FIGURE 5.15 – Données d'amplitude normalisées de la contractilité des cardiomyocytes mesurée par impédancemétrie suite à l'administration d'un médicament avec deux concentrations différentes. En rouge : quatre puits avec une concentration du composé avec une concentration de 10  $nM$  et en bleu avec une concentration de 30  $nM$ .  $U$  désigne le signal d'administration du composé dans les puits.

## 5.2.2 Modélisation et estimation

Le modèle des mesures choisi pour répondre à cette question est de la forme :

$$y_i(k)|\theta_i = q^{-1}K_i \frac{q - b_{1,i}}{(q - f_{1,i})(q - f_{2,i})} u(k) + e(k), \quad (5.8)$$

ce qui correspond à un modèle OE d'ordre 2 et un zéro. Le vecteur des paramètres de population associé est de la forme :

$$\Upsilon = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \theta_3 \\ \theta_4 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \beta_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_{1,ref} \\ f_{1,ref} \\ f_{2,ref} \\ K_{ref} \\ \delta b_1 \\ \delta f_1 \\ \delta f_2 \\ \delta K \end{bmatrix}. \quad (5.9)$$

La covariable utilisée est la concentration du médicament avec deux modalités : 10 et 30 nM, sachant que la valeur de référence est la concentration la plus faible. Comme nous avons deux covariables à une modalité, la matrice  $C_i$  possède 2 blocs de quatre colonnes. Le premier correspond au groupe

TABLE 5.3 – Résultats d'estimation de l'algorithme SAEM sur une structure OE appliquée aux données d'amplitude de l'activité de cellules cardiaques soumises à deux concentrations d'un composé pharmaceutique.

Paramètres		Valeur estimée	S.E	R.S.E (%)	p-valeur
$\Upsilon$	$\theta_1$	1.0780	0.0090	1	
	$\theta_2$	0.4600	0.0175	4	
	$\theta_3$	0.9427	0.0124	1	
	$\theta_4$	-0.7596	0.0546	7	
	$\beta_1$	-0.0568	0.0127	22	7.8e-06
	$\beta_2$	0.2243	0.0205	9	6.91e-28
	$\beta_3$	-0.0287	0.0176	61	0.104
	$\beta_4$	0.0244	0.0761	312	0.748
$\omega^2$		0.0003212	0.0001622	51	
		0.000687	0.000376	55	
		0.00061	0	0	
		0.0111	0.00452	41	
$\sigma_e^2$		0.0136	0.00103	8	

avec une concentration de 10 *mM*. Pour le désigner,  $C_i$  s'écrit :

$$C_i = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (5.10)$$

Le second groupe correspond au groupe ayant reçu 30 *mM*,  $C_i$  devient :

$$C_i = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \quad (5.11)$$

L'estimation par l'intermédiaire de l'algorithme SAEM donne les résultats présentés à la table 5.3

La figure 5.16 permet de valider la structure de modèle choisie. Il en va de même avec les figures 5.17 de comparaison des prédictions avec les observations. En effet, les prédictions individuelles sont bien localisées sur la première bissectrice. On observe également que les prédictions des modèles de groupe engendrent deux nuages de points bien centrés sur la bissectrice.

Puisque l'entrée est codée par un échelon unitaire quelque soit la concentration de médicament, on pourrait penser qu'augmenter la concentration du médicament testé implique une variation du gain sur l'entrée. Pourtant, après analyse des résultats du tableau 5.3 et de la figure 5.18, aucune différence n'a été détectée sur le paramètre gain entre les deux groupes. Il faut souligner aussi que  $K$  est le paramètre le plus variant d'un individu à l'autre, ce qui peut expliquer sa non détection. On observe également que l'amplitude après administration du médicament est finalement supérieure à l'amplitude avant l'ajout. Nous avons remarqué ceci plusieurs fois, ce phénomène est expliqué par les biologistes comme le résultat d'un processus de défense des cellules, qui sous le stress, vont battre plus fortement.

En revanche, au numérateur c'est le zéro de  $B(q)$  qui est détecté comme significativement différent. Il est estimé comme étant supérieur à 1 pour tous les individus. C'est ce paramètre, en plus du gain négatif, qui va permettre de créer cette réponse d'un système à phase non minimale.  $b_1$  permet de quantifier ce phénomène qui apparaît de manière plus accentuée pour le groupe 10nM que pour celui de 30nM.

A propos des deux pôles du polynôme  $F(q)$ , figure 5.19, ils sont tous à l'intérieur du cercle unité. On remarque que le pôle proche de 1 n'est pas détecté comme étant significativement différent pour les

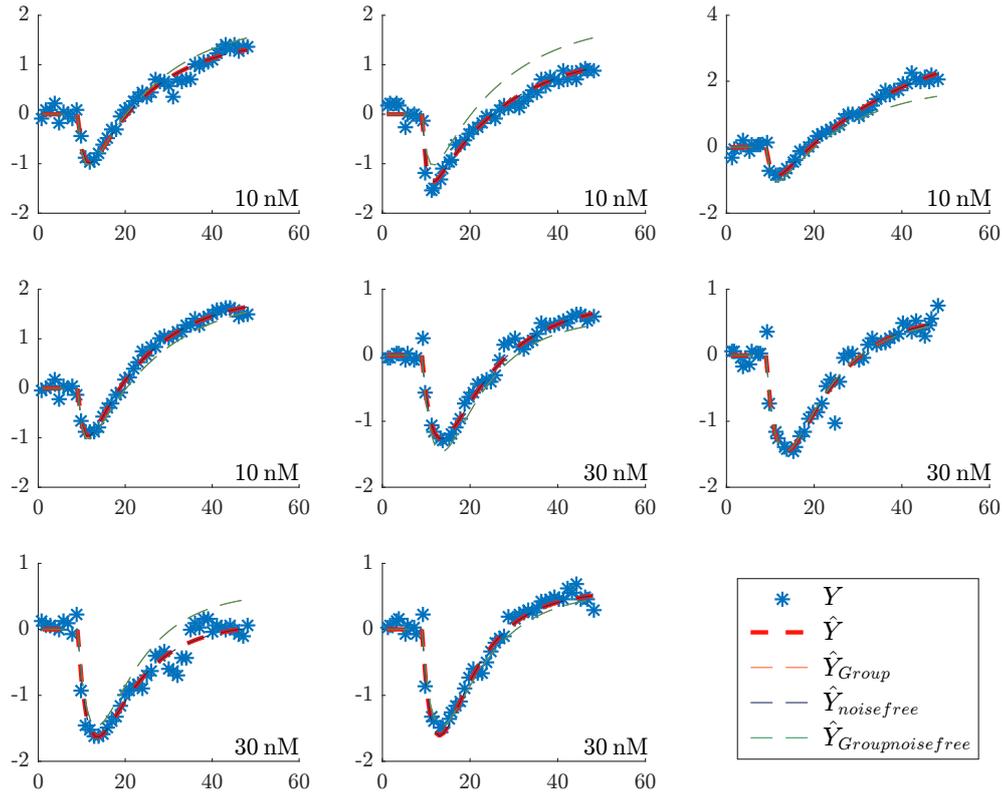


FIGURE 5.16 – Tracés individuels des prédictions par une structure OE

deux groupes alors que l'autre pôle est très significativement différent. La constante de temps rapide pour les deux groupes diffère tandis que la constante lente ne diffère pas. Cela se traduit par un temps de réponse à l'ajout du médicament plus rapide pour la concentration 10 nM que pour le groupe à 30 nM. Tous ces phénomènes sont clairement perceptibles sur les réponses moyennes présentées à la figure 5.20.

### 5.2.3 Discussion

Dans cette étude, une structure de modèle OE à effets mixtes a été mise en oeuvre et a permis de mettre en évidence des effets significatifs de la concentration d'un médicament sur des variations transitoires de l'amplitude des battements de cardiomyocytes. Cette application souligne l'intérêt d'utiliser des modèles dynamiques pour pouvoir détecter des variations significatives sur des phénomènes transitoires rapides. Une fois cette détection réalisée, leur interprétation nécessite l'expertise d'un électrophysiologiste cardiaque.

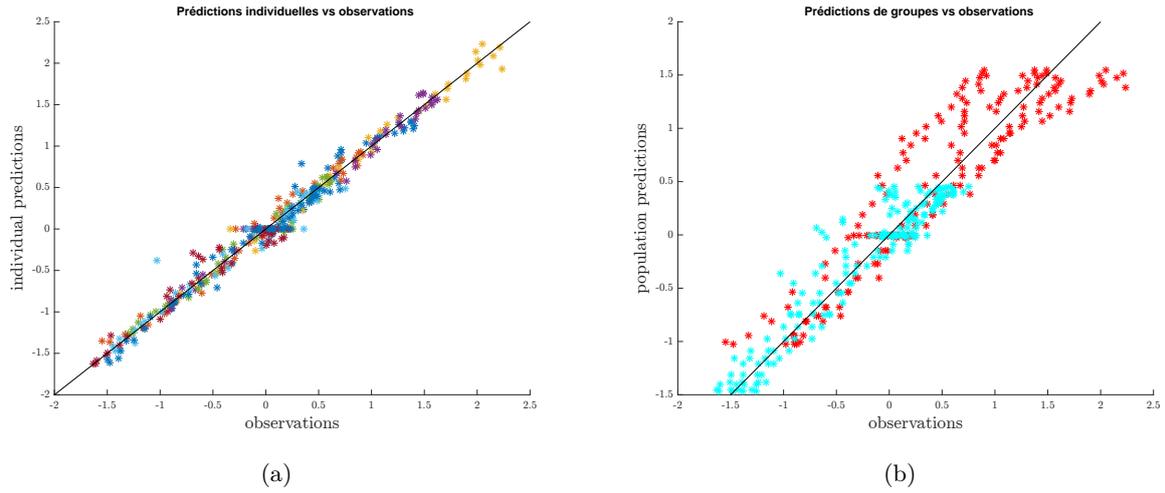


FIGURE 5.17 – Predictions vs observations OE

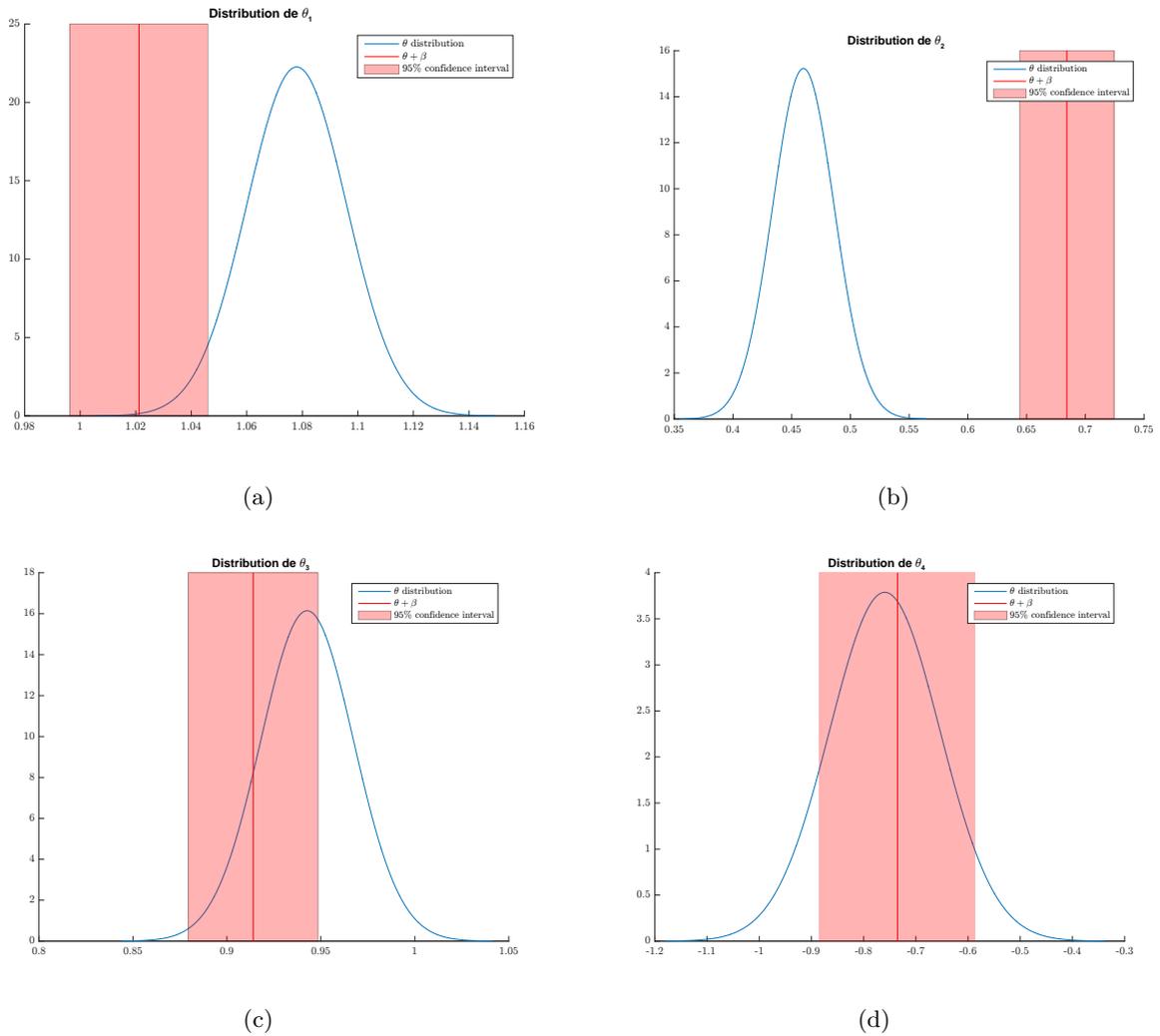


FIGURE 5.18 – Distribution des paramètres de  $\Upsilon$  pour une structure OE. En bleu, distribution estimée du groupe de référence (10nM). En rouge : la moyenne et l'intervalle d'incertitude à 95% du groupe 30nM. a :  $\delta b_1$ , b :  $\delta f_1$ , c :  $\delta f_2$ , d :  $\delta K$

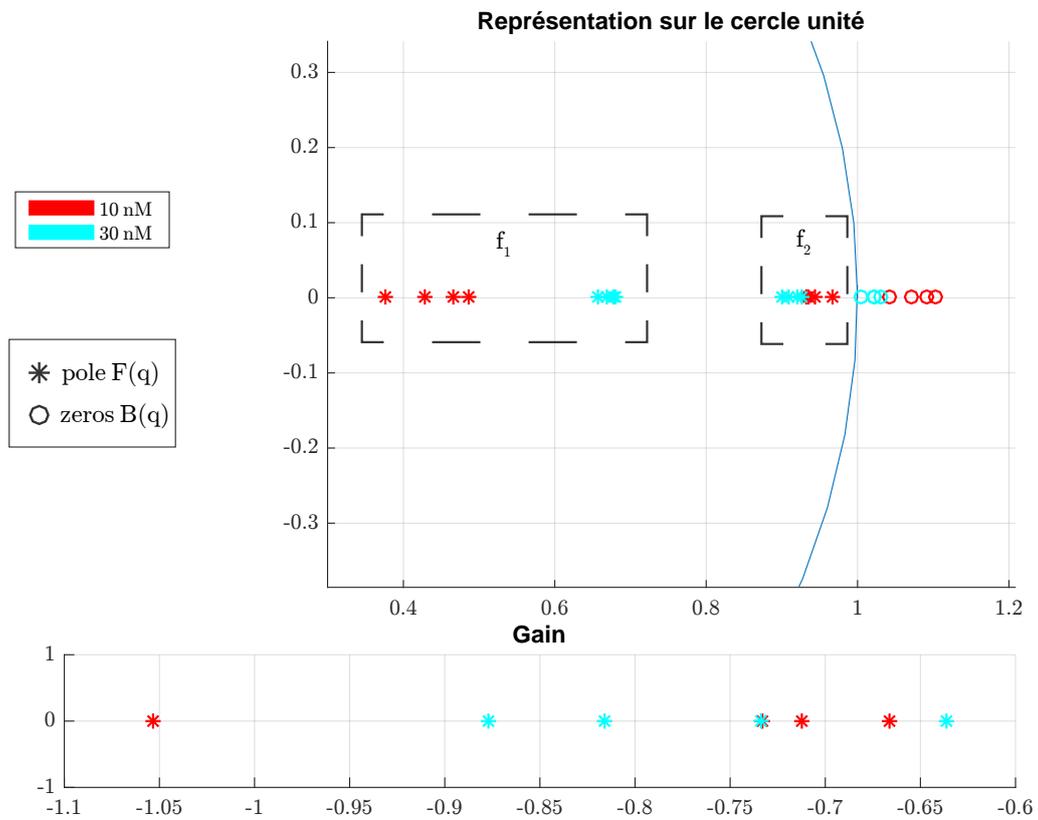


FIGURE 5.19 – Lieu des pôles et des zéros des modèles OE identifiés

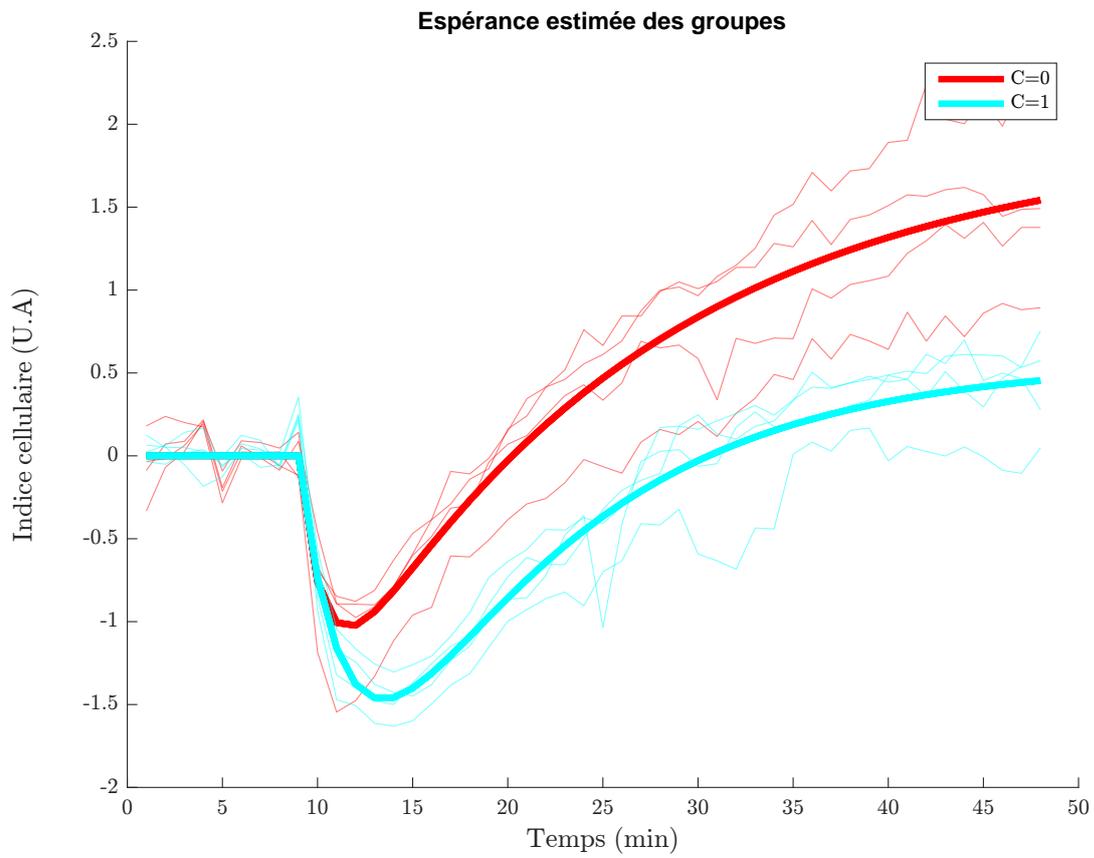


FIGURE 5.20 – Réponses moyennes de chaque groupe obtenues avec une structure OE

## 5.3 Croissance tumorale

### 5.3.1 Introduction

Dans cette nouvelle application, nous allons tester l'applicabilité des méthodes d'identification de populations de systèmes dynamiques à la planification d'expériences à réponses fonctionnelles. Le contexte expérimental est celui d'essais sur des souris de laboratoire de deux composés pharmaceutiques pour évaluer l'efficacité anti-cancéreuse d'une virothérapie dans le cadre d'une collaboration avec l'entreprise Transgène<sup>18</sup>. Les deux facteurs thérapeutiques à tester sont :

- un virus oncolytique : TG6002 administré selon quatre modalités de concentration : (0, dose 1, dose 2 et dose 3) par ordre de quantité injectée ;
- un promédicament : 5-FC utilisé en deux modalités : absence/présence.

Le plan d'expériences utilisé est un plan factoriel complet, présenté au tableau 5.4, reproduit sur 13 souris pour chacune des huit conditions d'expériences.

Groupe	TG6002	5-FC
1	0	avec
2	0	sans
3	dose 1	avec
4	dose 1	sans
5	dose 2	avec
6	dose 2	sans
7	dose 3	avec
8	dose 3	sans

TABLE 5.4 – Plan factoriel complet appliqué pour tester deux facteurs thérapeutiques utilisés dans une virothérapie anti-cancéreuse.

Les 104 cinétiques de réponse du diamètre des tumeurs mesurées sont présentées à la figure 5.21. Classiquement, les biologistes ont l'habitude de résumer ces réponses par deux statistiques ponctuelles [107] :

- le retard de croissance (temps de quadruplement tumoral en jours) ;
- et le volume tumoral relatif (tumeur traitée/tumeur non traitée).

Par ponctuelle, nous entendons des valeurs caractérisant des évènements locaux plutôt que la globalité de la réponse. Pour remédier à ce manque de caractérisation de la réponse, plusieurs modèles ont été proposés [108–110]. Ces derniers peuvent être utilisés conjointement avec des effets mixtes pour évaluer l'impact des deux facteurs sur chaque paramètre du modèle choisi. C'est cette stratégie qui a été mise en oeuvre avec succès dans [111, 112]. Toutefois, on peut également décrire ces réponses comme les valeurs d'une variable de sortie d'un système, la mesure serait le diamètre de la tumeur et la variable d'entrée serait un échelon associé à instant d'administration de deux composés. Ce cas d'étude est donc compatible avec les méthodes d'identification développées dans cette thèse. Les deux facteurs présentés précédemment seront nos deux covariables impliquées dans une structure de modèle Box-Jenkins dans laquelle seuls les polynômes  $F$  et  $D$  ont été utilisés.

### 5.3.2 Modélisation et estimation des croissances tumorales

Dans cette application, nous avons choisi volontairement un modèle simpliste pour tenter de capter l'information principale. La structure de modèle choisie pour répondre à cette question est de la forme :

$$y_i(k)|\theta_i = q^{-1}K_i \frac{1}{q - f_i} u(k) + \frac{1}{q - d_i} e(k). \quad (5.12)$$

18. <https://www.transgene.fr/?lang=fr>

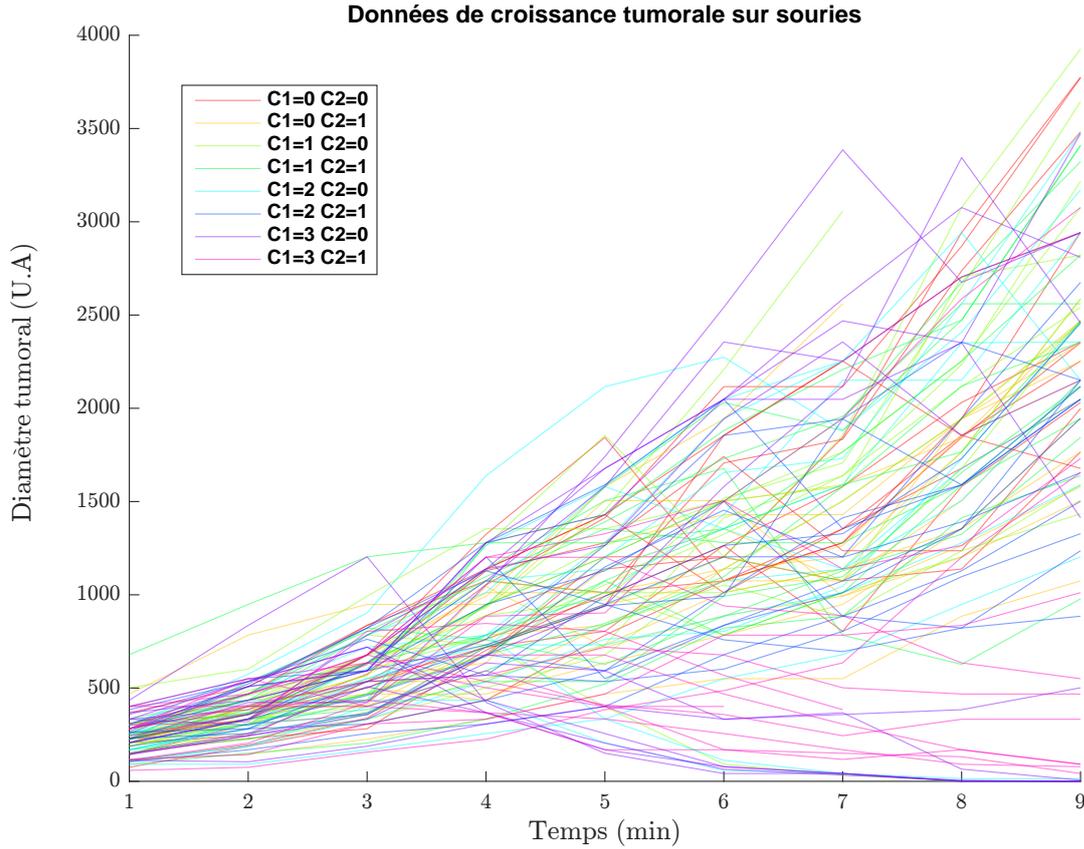


FIGURE 5.21 – Données de croissance tumorale sur 104 souris et 8 traitements différents

Le choix d'introduire un pôle sur le polynôme  $D(q)$  est important pour justifier qu'au sein d'un même groupe les réponses peuvent être très différentes. On peut s'attendre à avoir ce paramètre proche de 1, ce qui va permettre des divergences des individus par rapport à l'espérance de son groupe. Le vecteur des paramètres de population associé est de la forme :

$$\Upsilon = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \theta_3 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \beta_4 \\ \beta_5 \\ \beta_6 \\ \beta_7 \\ \beta_8 \\ \beta_9 \\ \beta_{10} \\ \beta_{11} \\ \beta_{12} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_{ref} \\ f_{ref} \\ d_{ref} \\ \delta K_{dose\ 1} \\ \delta f_{dose\ 1} \\ \delta d_{dose\ 1} \\ \delta K_{dose\ 2} \\ \delta f_{dose\ 2} \\ \delta d_{dose\ 2} \\ \delta K_{dose\ 3} \\ \delta f_{dose\ 3} \\ \delta d_{dose\ 3} \\ \delta K_{avec\ 5-FC} \\ \delta f_{avec\ 5-FC} \\ \delta d_{avec\ 5-FC} \end{bmatrix}. \quad (5.13)$$

Les souris de référence n'ont reçu aucun traitement, les autres groupes ont au moins reçu un virus oncolytique ou un promédicament. L'estimation par l'intermédiaire de l'algorithme SAEM donne les résultats présentés à la table 5.5. Avant d'aller plus loin dans l'analyse des résultats, on peut s'arrêter sur la figure 5.23 qui met en évidence que la structure de modèle ne permet pas de capter toute la complexité des données car les nuages sont relativement épais. Toutefois, on observe aussi que les

TABLE 5.5 – Résultats d'estimation de l'algorithme SAEM sur une structure BJ appliquée aux données de réponses tumorales de souris soumises à différents traitements de virothérapie.

Paramètres		Valeur estimée	S.E	R.S.E (%)	p-valeur
$\Upsilon$	$\theta_1$	166.5933	15.7933	9	
	$\theta_2$	1.1251	0.0315	3	
	$\theta_3$	0.8047	0.0680	8	
	$\beta_1$	-18.0917	23.9720	133	0.45
	$\beta_2$	0.0312	0.0609	195	0.608
	$\beta_3$	0.1149	0.1417	123	0.418
	$\beta_4$	18.3888	19.0052	103	0.333
	$\beta_5$	-0.0622	0.0425	68	0.144
	$\beta_6$	-0.0350	0.2553	730	0.891
	$\beta_7$	88.7086	33.9990	38	0.00908
	$\beta_8$	-0.2984	0.0448	15	2.72e-11
	$\beta_9$	0.0835	0.0856	103	0.33
	$\beta_{10}$	-12.8796	13.9063	108	0.354
	$\beta_{11}$	-0.0755	0.0283	37	0.00761
	$\beta_{12}$	0.1282	0.0966	75	0.185
$\omega^2$		3540	0	0	
		0.0172	0.00486	28	
		0.0942	0.0248	26	
$\sigma_e^2$		5.36e+04	3.12e+03	6	

prédictions de chaque groupe sont centrées sur la bissectrice mettant en évidence que la réponse du modèle de groupe est elle-même bien centrée sur les données de ses individus. Au regard des valeurs estimées sur le groupe de référence, on remarque que le pôle de la partie déterministe du modèle est supérieur à 1, ce qui traduit une instabilité dans le modèle moyen de ce groupe. Ce résultat est cohérent avec la réalité car la première partie de la croissance tumorale normale s'apparente à une progression exponentielle. Les covariables « dose 3 de TG6002 » et « présence de 5-FC » permettent à elles seules de stabiliser le système. L'effet est plus fort pour la « dose 3 » avec une valeur de -0.2984 ce qui ramène le pôle  $f$  centré sur 0.8267. Il est possible de combiner les deux covariables pour augmenter l'effet. Les autres doses n'ont pas d'effet détecté comme significativement différent de 0. En revanche, aucune des covariables n'a d'effet significatif sur le pôle de la partie stochastique  $d$ . Cette information est intéressante car elle nous informe que le modèle de bruit est relativement le même pour tous les groupes. C'est bien la partie déterministe du modèle qui capte l'effet des covariables. On retrouve les mêmes informations sur la figure 5.22 qui illustre les réponses des parties déterministes associées à chaque groupe.

### 5.3.3 Discussion

Dans cette nouvelle étude sur des données de croissance tumorale de souris, nous avons utilisé un modèle à effets mixtes avec une structure simpliste face à la complexité des données. L'introduction d'un modèle de bruit avec mémoire en introduisant un pôle sur le polynôme  $D(q)$  a permis de s'abstraire de la grande variabilité intra-groupe en autorisant quelques dérives. Avec cette structure BJ à effets mixtes, nous avons pu détecter et caractériser les effets des deux covariables thérapeutiques. Plus précisément, les résultats montrent que le meilleur traitement consiste à associer la troisième dose pour le virus en plus du promédicament. Cette application confirme l'intérêt pratique de notre méthode dans le cadre d'analyse de plan d'expériences à réponses fonctionnelles.

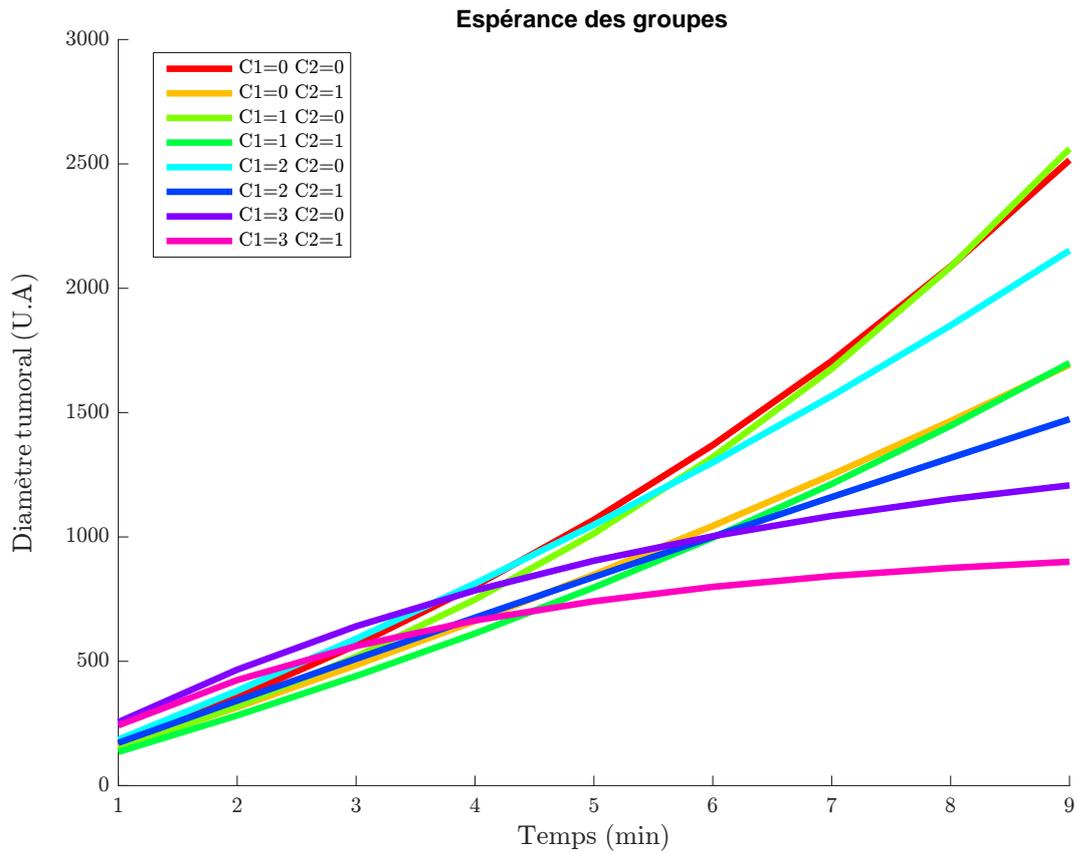
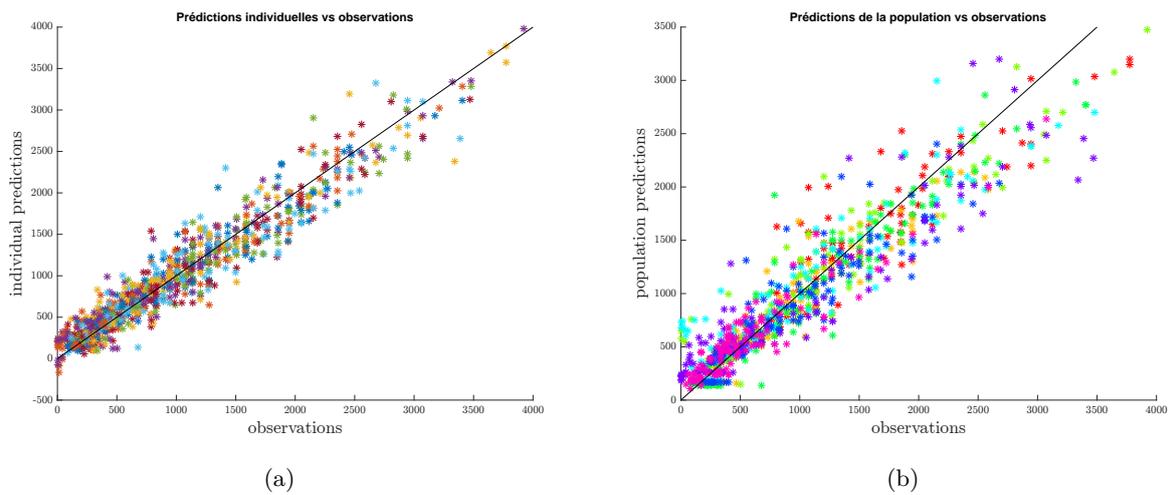


FIGURE 5.22 – Réponses moyennes des groupes

FIGURE 5.23 – Prédictions *vs* observations sur les données de croissance tumorale. A gauche : prédictions des réponses individuelles et à droite : celles des réponses moyenne de groupe.



# Conclusions générales et perspectives

L'émergence de nouvelles biotechnologies a permis ces dix dernières années de mesurer l'activité temporelle de systèmes biologiques à l'échelle cellulaire. L'accès à ces données ouvre de nouvelles perspectives pour caractériser, comparer, prédire et diagnostiquer des événements biologiques en pharmacologie et médecine. Elle ouvre également un nouveau champ d'application des techniques d'identification de systèmes car une culture cellulaire est un processus dynamique avec ses propres entrées-sorties.

Une autre conséquence des progrès technologiques est l'automatisation des analyses biologiques donnant lieu aux études dites « à moyen et haut débits ». Ces études posent un nouveau problème générique : celui de l'identification de populations de systèmes dynamiques. Comparativement aux problèmes habituellement rencontrés en automatique, celui-ci est caractérisé par quatre différences principales :

- alors qu'en automatique les objectifs sont plus souvent liés au contrôle ou au diagnostic des systèmes, l'application des modèles biologiques que nous cherchons à déterminer est la caractérisation et la comparaison des effets biologiques de composés pharmaceutiques ;
- dans ce domaine d'application, l'identifiabilité pratique n'est pas toujours assurée en raison des contraintes expérimentales limitant les degrés de liberté sur le protocole d'expérimentation ;
- dans le contexte des analyses à haut débit, on est souvent amené à identifier un grand nombre de systèmes testés simultanément ;
- en plus des variables d'entrées usuelles, il s'agit de tester les effets de covariables qualitatives associées le plus souvent au type de cellules, de milieu ou de molécules.

Pour répondre à ce nouveau challenge, cette thèse propose une nouvelle méthode d'identification de systèmes biologiques intégrant des effets mixtes représentés par des structures de modèles à deux niveaux. Le niveau supérieur correspondant au modèle de mesure est constitué de structures de modèles dynamiques couramment utilisées en identification de systèmes dynamiques. Il s'agit de structures polynomiales de type ARX, ARMAX, OE, BJ, etc. utilisées notamment dans la méthode PEM (*Prediction Error Method*) [1]. Dans ces modèles, les relations entre les paramètres et les covariables qualitatives sont représentées au niveau inférieur par un modèle des paramètres individuels fondé sur des structures linéaire à effets fixes. Le terme d'effets fixes est associé à des covariables qualitatives dont il faut caractériser les influences sur les réponses par l'intermédiaire de mesures indirectes de leurs effets en les séparant des autres sources de variabilité sans intérêt vis-à-vis des objectifs de l'étude.

Pour estimer les paramètres de ces structures de modèles à deux niveaux, nous avons développé des méthodes d'estimation fondées sur le maximum de vraisemblance et dont la mise en oeuvre repose sur une adaptation de l'algorithme SAEM [69]. Nous avons d'abord établi la preuve de concept sur la base d'une structure ARX à effets mixtes puis nous avons généralisé l'approche à des structures polynomiales plus complexes comme celle de Box Jenkins. Outre l'estimation des paramètres, nous avons résolu le problème de la détermination de la matrice d'information de Fisher nécessaire d'une part à la description de l'incertitude sur les paramètres et d'autre part à la méthode de test appliquée aux variations des paramètres associés aux covariables qualitatives. Notons également que l'estimateur développé permet de prendre en compte des distributions non Gaussiennes pour les variables aléatoires du modèle et des connaissances *a priori* sur les paramètres comme leur positivité ou leur appartenance à un interval réduit de valeur.

Des études de simulation ont été mises en oeuvre pour évaluer les performances des méthodes d'identification développées et les comparer aux méthodes traditionnelles. Les résultats montrent une

puissance statistique nettement accrue avec les modèles à deux niveaux. Deux explications peuvent être avancées pour expliquer ces résultats. La première est la réduction du nombre de paramètres à estimer dans la partie stochastique du modèle dynamique. En effet, l'approche traditionnelle consiste à répéter une étape d'identification autant de fois ( $N_S$ ) qu'il y a de systèmes (puits de culture) à caractériser. Cette approche a un inconvénient majeur : elle estime autant de fois des paramètres qui n'ont pas lieu de changer d'un modèle à un autre car tous les systèmes sont testés en même temps dans le même contexte expérimental. Quand on sait que  $N_S$  peut prendre des valeurs allant de quelques centaines à quelques milliers, on se rend compte plus facilement de l'intérêt à éviter cet accroissement inutile du nombre de paramètres à estimer en vue d'augmenter le nombre de degrés de liberté dans la phase d'estimation. Ce dernier peut également être élevé en élargissant le nombre de données disponibles. L'avantage d'utiliser des structures à effets mixtes permet de regrouper l'ensemble des données collectées sur tous les puits en une seule phase d'estimation alors qu'une approche classique utilise les données d'entrée-sortie de chaque puits séparément dans des identifications répétées.

Une autre contribution de mon travail fut l'application et l'évaluation des performances des méthodes d'identification développées dans trois cas d'études en biologie cellulaire et animale. Le premier exemple concerne l'analyse d'effets dans des études de recouvrement de fluorescence après photoblanchiment, la seconde application analyse les variations d'amplitude de battements de cardiomyocytes en contact avec des composés pharmaceutiques dont on veut estimer *in fine* les risques de cardiotoxicité, et la dernière application est réalisée sur des réponses animales d'un traitement anti-cancéreux. Dans ces trois applications, les résultats soulignent l'intérêt, l'efficacité et la pertinence de l'approche développée. Par le biais de ces applications, nous montrons aussi que ces méthodes constituent une solution au problème des plans d'expériences à réponses fonctionnelles.

Les différents résultats ont été présentés dans deux conférences internationales IEEE/IFAC : EMBC'2015 [113] & World IFAC [114], trois conférences en statistiques et calcul numérique : PAGE'2016 [115], SAC-ACM'2016 [116] & SMB'2017 [112, 117], et deux conférences internationales dans les secteurs de la biomédecine et de la pharmacologie : CinC'2017 [118] & SPS'2017 [119–122]. A cela on peut ajouter une conférence nationale à comité de lecture GRETSI [123] et une autre en chimométrie [124]. Ces travaux ont permis d'initier plusieurs collaborations : notamment avec L. Guo (NIH/NCI, USA), F. Atienzar, A. Delaunois et J.-P. Valentin (UCB Biopharma, B), B. Bastien (Transgène, F), P. Voiriot et A. Durand-Salmon (CardiaBase, F), M. Beckler et L. Doerr (Nanion, D). Enfin un article a été soumis en 2017 au journal : Biomedical Signal Processing & Control [125].

Dans les perspectives à court-terme, nous souhaitons mettre en œuvre et perfectionner ces méthodes en électrophysiologie cardiaque et en optogénétique. Sur un plan méthodologique, la méthode proposée a l'inconvénient de reposer sur une structure paramétrée qui doit permettre de représenter toutes les formes de réponse du système étudié. Cette contrainte est donc relativement forte et une alternative de développement à plus long terme serait d'étudier des approches sans modèle tout en préservant le caractère parcimonieux des analyses.

# Annexe A

## Fonctions génératrices des moments

### A.1 Fonction génératrices des moments

La fonction génératrice des moments d'une variable aléatoire (v.a.) est définie comme suit :

$$M_X(t) = \mathbb{E}(e^{tX}), t \in \mathbb{R} \quad (\text{A.1})$$

$$= \int_{-\infty}^{+\infty} e^{tx} p(x) dx \quad (\text{A.2})$$

où  $X$  est une variable aléatoire et  $f(x)$  sa densité de probabilité. Cette fonction, si elle existe, permet d'obtenir les différents moments associés à la v.a.  $X$ . Ainsi, le moment d'ordre  $k$  est défini comme suit :

$$\left. \frac{\partial^k M_X(t)}{\partial t^k} \right|_{t=0} = \mathbb{E}(X^k) \quad (\text{A.3})$$

#### A.1.1 Exemple de la loi exponentielle

Soit  $X$  une variable aléatoire suivant une loi exponentielle :

$$p(x) = \lambda e^{-\lambda x}, \forall x \geq 0. \quad (\text{A.4})$$

On sait que la moyenne et la variance de  $X$  sont  $1/\lambda$  et  $1/\lambda^2$ , respectivement. La fonction génératrice de moments s'écrit dans ce cas :

$$M_X(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} e^{tx} \lambda e^{-\lambda x} \mathbb{1}_{\{0, +\infty\}} dx \quad (\text{A.5})$$

$$= \int_0^{+\infty} \lambda e^{(t-\lambda)x} dx \quad (\text{A.6})$$

$$= \lambda \left[ \frac{1}{t-\lambda} e^{(t-\lambda)x} \right]_0^{+\infty}, \quad (\text{A.7})$$

pour  $t < \lambda$

$$M_X(t) = \frac{\lambda}{\lambda - t}. \quad (\text{A.8})$$

La moyenne peut être obtenue de la façon suivante :

$$\mathbb{E}(X) = \left. \frac{\partial M_X(t)}{\partial t} \right|_{t=0} \quad (\text{A.9})$$

$$= \left. \frac{\lambda}{(\lambda - t)^2} \right|_{t=0} \quad (\text{A.10})$$

$$= \frac{1}{\lambda}. \quad (\text{A.11})$$

De même pour la variance :

$$\text{var}(X) = \mathbb{E}(X^2) - \mathbb{E}(X)^2 \quad (\text{A.12})$$

$$= \left. \frac{\partial^2 M_X(t)}{\partial t^2} \right|_{t=0} - \frac{1}{\lambda^2} \quad (\text{A.13})$$

$$= \left. \frac{2\lambda}{(\lambda - t)^3} \right|_{t=0} - \frac{1}{\lambda^2} \quad (\text{A.14})$$

$$= \frac{2}{\lambda^2} - \frac{1}{\lambda^2} \quad (\text{A.15})$$

$$= \frac{1}{\lambda^2}. \quad (\text{A.16})$$

### A.1.2 Fonction caractéristique d'une variable aléatoire

La fonction caractéristique d'une variable aléatoire est la transformée de Fourier de sa densité de probabilité à un facteur  $-2\pi$  près.

$$\phi_X(t) = \mathbb{E} \left[ e^{itX} \right] = \int_{\mathbb{R}} f_X(x) e^{itx} dx. \quad (\text{A.17})$$

De part sa construction, elle est fortement liée à la fonction génératrice des moments. Évaluée en zéro, les dérivations successives de cette fonction permettent, de la même manière, d'obtenir les différents moments de la v.a. L'avantage réside dans le fait que la somme de v.a s'étudie par la somme des fonctions caractéristiques alors qu'il s'agit d'une convolution des densités de probabilités.

## A.2 Cas de la loi normale bivariée

Soit un couple de variables aléatoires distribuées comme suit :

$$\begin{bmatrix} X \\ Y \end{bmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \sigma_{XX}^2 & \sigma_{XY}^2 \\ \sigma_{XY}^2 & \sigma_{YY}^2 \end{bmatrix} \right). \quad (\text{A.18})$$

La fonction génératrice des moments de cette loi est :

$$M_{X,Y}(t_1, t_2) = \exp \left( \begin{bmatrix} t_1 & t_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{bmatrix} + \frac{1}{2} \begin{bmatrix} t_1 & t_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sigma_{XX}^2 & \sigma_{XY}^2 \\ \sigma_{XY}^2 & \sigma_{YY}^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} t_1 \\ t_2 \end{bmatrix} \right). \quad (\text{A.19})$$

Grâce à cette fonction, et en l'utilisant comme précédemment, il est facile de trouver des résultats importants pour le calcul de l'information de Fisher pour un modèle ARX à effets-mixtes :

$$\mathbb{E}(X) = \mu_1 \quad (\text{A.20})$$

$$\mathbb{E}(X^2) = \mu_1^2 + \sigma_{XX}^2 \quad (\text{A.21})$$

$$\mathbb{E}(XY) = \mu_1\mu_2 + \sigma_{XY}^2 \quad (\text{A.22})$$

$$\mathbb{E}(X^2Y) = \mu_1^2\mu_2 + 2\sigma_{XY}^2\mu_1 + \sigma_{XX}^2\mu_2 \quad (\text{A.23})$$

$$\mathbb{E}(X^2Y^2) = \mu_1^2\mu_2^2 + 4\sigma_{XY}^2\mu_1\mu_2 + \sigma_{XX}^2\mu_2^2 + \sigma_{YY}^2\mu_1^2 + 2\sigma_{XY}^4 + \sigma_{XX}^2\sigma_{YY}^2. \quad (\text{A.24})$$

En utilisant  $\text{var}(Z) = \mathbb{E}(Z^2) - \mathbb{E}(Z)^2$  on trouve :

$$\text{cov}(X, Y) = \sigma_{XY}^2 \quad (\text{A.25})$$

$$\text{cov}(X^2, Y) = 2\sigma_{XY}^2\mu_1 \quad (\text{A.26})$$

$$\text{cov}(X^2, Y^2) = 2\sigma_{XY}^4 + 4\sigma_{XY}^2\mu_1\mu_2 \quad (\text{A.27})$$

## Annexe B

### Annexe à l'exemple 2.5.2.1

#### B.1 Mélange de deux gaussiennes (suite)

La matrice d'information des données complètes pour une loi de Bernoulli-Gauss peut être obtenue comme suit :

$$\begin{cases} \frac{\partial^2 l_\theta(\lambda)}{\partial \lambda^2} &= -\sum_i \left[ \frac{\theta_i}{\lambda^2} + \frac{1-\theta_i}{(1-\lambda)^2} \right] \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_1^2} &= -\sum_i \frac{\theta_i}{v_1} \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_2^2} &= -\sum_i \frac{1-\theta_i}{v_2} \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial v_1^2} &= \sum_i \frac{\theta_i}{2v_1^2} - \frac{\theta_i}{v_1^3} (y_i - m_1)^2 \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial v_2^2} &= \sum_i \frac{1-\theta_i}{2v_2^2} - \frac{1-\theta_i}{v_2^3} (y_i - m_2)^2 \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_1 v_1} &= -\sum_i \frac{\theta_i}{v_1^2} (y_i - m_1) \\ \frac{\partial^2 l_{\mathbf{y}|\theta}(\mathbf{m}, \mathbf{v})}{\partial m_2 v_2} &= -\sum_i \frac{1-\theta_i}{v_2^2} (y_i - m_2) \end{cases} \quad (\text{B.1})$$

soit :

$$\mathcal{I}_{\mathbf{y}, \theta} = \sum_i \mathbb{E}_{\theta|y} \begin{bmatrix} \frac{\theta_i}{\lambda^2} + \frac{1-\theta_i}{(1-\lambda)^2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\theta_i}{v_1} & 0 & \frac{\theta_i(y_i - m_1)}{v_1^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1-\theta_i}{v_2} & 0 & \frac{(1-\theta_i)(y_i - m_2)}{v_2^2} \\ 0 & \frac{\theta_i(y_i - m_1)}{v_1^2} & 0 & \frac{\theta_i(y_i - m_1)^2 - \theta_i v_1}{2v_1^3} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{(1-\theta_i)(y_i - m_2)}{v_2^2} & 0 & \frac{(1-\theta_i)(y_i - m_2)^2 - (1-\theta_i)v_2}{2v_2^3} \end{bmatrix}. \quad (\text{B.2})$$

Pour obtenir l'expression de l'information manquante, il faut calculer la variance du gradient de la log-vraisemblance, soit :

$$\mathcal{I}_\theta = \text{cov}_{\theta|y} \begin{bmatrix} \frac{\partial l_\theta(\lambda)}{\partial \lambda} \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m, v)}}{\partial m_1} \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m, v)}}{\partial m_2} \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m, v)}}{\partial v_1} \\ \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m, v)}}{\partial v_2} \end{bmatrix}. \quad (\text{B.3})$$

avec la variance de  $\theta_i$  conditionnellement à  $y_i$  donnée par :

$$\text{var}_{\theta|y} = \frac{\lambda(1-\lambda)g_1(y; \Theta)g_2(y; \Theta)}{[\lambda g_1(y; \Theta) + (1-\lambda)g_2(y; \Theta)]^2}. \quad (\text{B.4})$$

On a :

$$\text{var}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\theta}(\lambda)}{\partial \lambda} \right) = \text{var}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \left[ \frac{\theta_i}{\lambda} - \frac{1 - \theta_i}{1 - \lambda} \right] \right) = \sum_i \left[ \frac{\text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i)}{\lambda^2(1 - \lambda)^2} \right] \quad (\text{B.5})$$

$$\text{var}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial m_1} \right) = \sum_i \frac{\text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i)}{v_1^2} (y_i - m_1)^2 \quad (\text{B.6})$$

$$\text{var}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial m_2} \right) = \sum_i \frac{\text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i)}{v_2^2} (y_i - m_2)^2 \quad (\text{B.7})$$

$$\text{var}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial v_1} \right) = \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \left( -\frac{1}{2v_1} + \frac{(y_i - m_1)^2}{2v_1^2} \right)^2 \quad (\text{B.8})$$

$$\text{var}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial v_2} \right) = \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \left( -\frac{1}{2v_2} + \frac{(y_i - m_2)^2}{2v_2^2} \right)^2 \quad (\text{B.9})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\theta}(\lambda)}{\partial \lambda}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial m_1} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \left[ \frac{\theta_i - \lambda}{\lambda(1 - \lambda)} \right], \sum_i \frac{\theta_i}{v_1} (y_i - m_1) \right) \quad (\text{B.10})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \frac{y_i - m_1}{\lambda(1 - \lambda)v_1} \quad (\text{B.11})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\theta}(\lambda)}{\partial \lambda}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial m_2} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \left[ \frac{\theta_i - \lambda}{\lambda(1 - \lambda)} \right], \sum_i \frac{1 - \theta_i}{v_2} (y_i - m_2) \right) \quad (\text{B.12})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \frac{y_i - m_2}{\lambda(1 - \lambda)v_2} \quad (\text{B.13})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\theta}(\lambda)}{\partial \lambda}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial v_1} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \left[ \frac{\theta_i - \lambda}{\lambda(1 - \lambda)} \right], \sum_i -\frac{\theta_i}{2v_1} + \frac{\theta_i}{2v_1^2} (y_i - m_1)^2 \right) \quad (\text{B.14})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \frac{1}{\lambda(1 - \lambda)} \left( -\frac{1}{2v_1} + \frac{(y_i - m_1)^2}{2v_1^2} \right) \quad (\text{B.15})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\theta}(\lambda)}{\partial \lambda}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial v_2} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \left[ \frac{\theta_i - \lambda}{\lambda(1 - \lambda)} \right], \sum_i -\frac{1 - \theta_i}{2v_2} + \frac{1 - \theta_i}{2v_2^2} (y_i - m_2)^2 \right) \quad (\text{B.16})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \frac{1}{\lambda(1 - \lambda)} \left( -\frac{1}{2v_2} + \frac{(y_i - m_2)^2}{2v_2^2} \right) \quad (\text{B.17})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial m_1}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial m_2} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \frac{\theta_i}{v_1} (y_i - m_1), \sum_i \frac{1 - \theta_i}{v_2} (y_i - m_2) \right) \quad (\text{B.18})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \frac{(y_i - m_1)(y_i - m_2)}{v_1 v_2} \quad (\text{B.19})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial m_1}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial v_1} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \frac{\theta_i}{v_1} (y_i - m_1), \sum_i -\frac{\theta_i}{2v_1} + \frac{\theta_i}{2v_1^2} (y_i - m_1)^2 \right) \quad (\text{B.20})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \frac{y_i - m_1}{v_1} \left( -\frac{1}{2v_1} + \frac{(y_i - m_1)^2}{2v_1^2} \right) \quad (\text{B.21})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial m_1}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta}(m, v)}{\partial v_2} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \frac{\theta_i}{v_1} (y_i - m_1), \sum_i -\frac{1 - \theta_i}{2v_2} + \frac{1 - \theta_i}{2v_2^2} (y_i - m_2)^2 \right) \quad (\text{B.22})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \frac{y_i - m_1}{v_1} \left( -\frac{1}{2v_2} + \frac{(y_i - m_2)^2}{2v_2^2} \right) \quad (\text{B.23})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial m_2}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial v_1} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \frac{1-\theta_i}{v_2} (y_i - m_2), \sum_i -\frac{\theta_i}{2v_1} + \frac{\theta_i}{2v_1^2} (y_i - m_1)^2 \right) \quad (\text{B.24})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \frac{y_i - m_2}{v_2} \left( -\frac{1}{2v_1} + \frac{(y_i - m_1)^2}{2v_1^2} \right) \quad (\text{B.25})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial m_2}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial v_2} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i \frac{1-\theta_i}{v_2} (y_i - m_2), \sum_i -\frac{1-\theta_i}{2v_2} + \frac{1-\theta_i}{2v_2^2} (y_i - m_2)^2 \right) \quad (\text{B.26})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \frac{y_i - m_2}{v_2} \left( -\frac{1}{2v_2} + \frac{(y_i - m_2)^2}{2v_2^2} \right) \quad (\text{B.27})$$

$$\text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial v_1}, \frac{\partial l_{\mathbf{y}|\theta(m,v)}}{\partial v_2} \right) = \text{cov}_{\theta|\mathbf{y}} \left( \sum_i -\frac{\theta_i}{2v_1} + \frac{\theta_i}{2v_1^2} (y_i - m_1)^2, \sum_i -\frac{1-\theta_i}{2v_2} + \frac{1-\theta_i}{2v_2^2} (y_i - m_2)^2 \right) \quad (\text{B.28})$$

$$= \sum_i \text{var}_{\theta|\mathbf{y}}(\theta_i) \left( -\frac{1}{2v_1} + \frac{(y_i - m_1)^2}{2v_1^2} \right) \left( -\frac{1}{2v_2} + \frac{(y_i - m_2)^2}{2v_2^2} \right). \quad (\text{B.29})$$



## Annexe C

# Distribution des données complètes pour un modèle OE à effets-mixtes

Après le développement d'un algorithme EM pour identifier les paramètres d'un modèle ARX à effets-mixtes, j'ai cherché à transposer cette démarche au modèle OE. Malheureusement, le calcul analytique de l'espérance dans l'étape de E n'est pas trivial, ce qui m'a conduit à considérer des algorithmes stochastiques pour échantillonner des densités complexes. Pour illustrer ce propos, prenons un exemple très simple : un modèle OE d'ordre 1 défini par la relation :

$$y_i(k) = \frac{1}{1 - f_{1,i}q^{-1}}u(k-1) + e_i(k) \quad (\text{C.1})$$

$$= w_i(k) + e_i(k). \quad (\text{C.2})$$

Il est toujours possible de donner les distributions permettant d'accéder à la distribution des données complètes :

$$p(y_i, \theta_i; \Theta) = p(y_i|\theta_i; \Theta)p(\theta_i; \Theta) \quad (\text{C.3})$$

$$y_i|\theta_i; \Theta \sim \mathcal{N}(\Phi(\theta_i)\theta_i, \sigma_e^2) \quad (\text{C.4})$$

$$\theta_i; \Theta \sim \mathcal{N}(\Upsilon, \Omega), \quad (\text{C.5})$$

$\theta_i$  étant uniquement composé de  $f_{1,i}$ , et donc  $\Upsilon$  contient uniquement l'espérance de  $f_1$  et  $\Omega$  sa variance. Dans ce cas la principale différence avec la structure ARX est que  $\Phi$  n'est pas connu parfaitement, mais fait intervenir des signaux reconstruits par l'intermédiaire des paramètres estimés. En l'occurrence, ici  $\Phi = [w_iq^{-1}]$  avec  $w_iq^{-1} = \frac{q^{-1}}{1-f_{1,i}q^{-1}}u(k-1)$ . Mais ceci n'est pas un problème puisqu'il s'agit de la distribution de  $y_i$  sachant  $\theta_i$ , de ce fait l'écriture de la vraisemblance reste la même en remplaçant  $\Phi$  par  $\Phi(\theta)$  et l'étape de maximisation ne change donc pas. Par contre, pour ce qui est de l'étape d'espérance et du calcul de  $\mathbb{E}(\theta_i|y_i)$ , l'écriture de la distribution  $p(\theta_i|y_i)$  devient compliquée voire impossible. En effet, s'il est possible de calculer la distribution de  $\theta_i|y_i$  étant donné les distributions marginales de  $\theta_i$  et  $y_i$  lorsque celle-ci sont Gaussiennes et que le lien entre ces deux quantités est linéaire, il n'en est pas de même lorsque, comme nous, ce lien n'est plus linéaire. En reprenant l'exemple, on a :

$$w_i(k) = f_{1,i}w_i(k-1) + u(k-1) \quad (\text{C.6})$$

$$= f_{1,i}^k w_i(0) + \sum_{n=1}^k f_{1,i}^{n-1} u(k-n). \quad (\text{C.7})$$

Comme  $f_{1,i}$  suit une loi normale,  $w_i(k)$  est une variable aléatoire de distribution complexe. On peut évidemment chercher à simplifier le problème, par exemple en choisissant un signal d'excitation simple  $w(0) = 0$ ,  $u(0) = 1$  et  $u(k) = 0, \forall k \neq 0$ . On obtient dans ce cas :

$$w_i(k) = f_{1,i}^{k-1} u(0) \quad (\text{C.8})$$

Il est alors possible d'obtenir la moyenne et la variance de  $w_i(k)$  mais la distribution requiert un calcul d'intégrale complexe même pour ce modèle volontairement simplifié. Cette approche fondée sur la reconstruction de  $w_i(k)$  nécessite une grande force de calcul et elle est non réutilisable.

On peut également chercher la distribution de  $y_i(k)$  sans faire appel à  $w_i(k)$ . Pour notre exemple on peut écrire :

$$y_i(k) = f_{1,i}y(k-1) + u(k-1) + e_i(k) - f_{1,i}e_i(k-1). \quad (\text{C.9})$$

Hormis le fait que  $y_i(k)$  soit une suite, le produit des variables aléatoires normales  $f_{1,i}e(k-1)$  est un frein à d'autres développements.

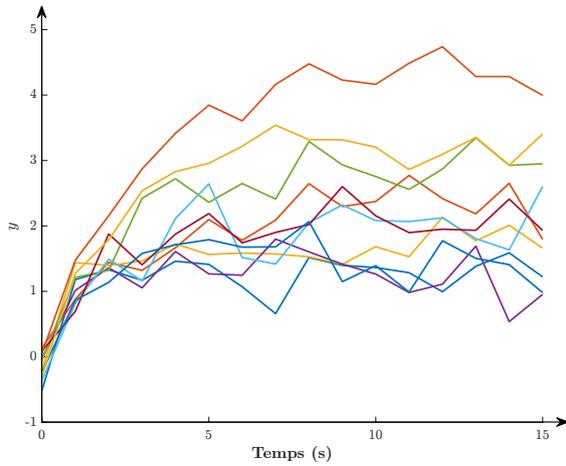
On peut essayer d'approcher la distribution de  $y_i(k)$  par une loi normale de moyenne et de variance :

$$\mathbb{E}(y_i(k)|\theta_i, y_i(k-1)) = f_1 y_i(k-1) + u(k-1) \quad (\text{C.10})$$

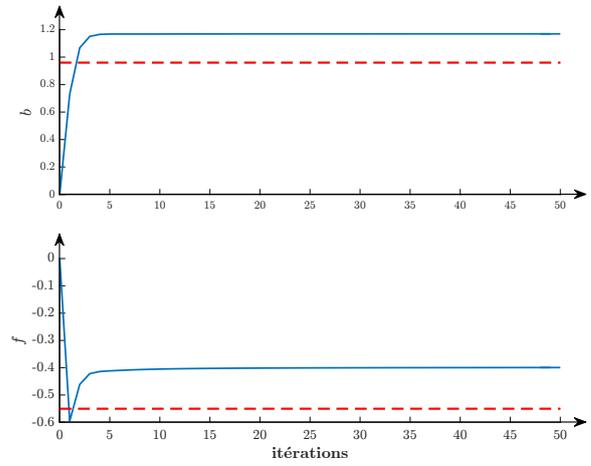
$$\text{var}(y_i(k)|\theta_i, y_i(k-1)) = (1 + f_1^2 + \omega_{f_1}^2)\sigma_e^2 \quad (\text{C.11})$$

où  $\omega_{f_1}^2$  est le paramètre de  $\Omega$  associé à la variance de  $f_1$ .

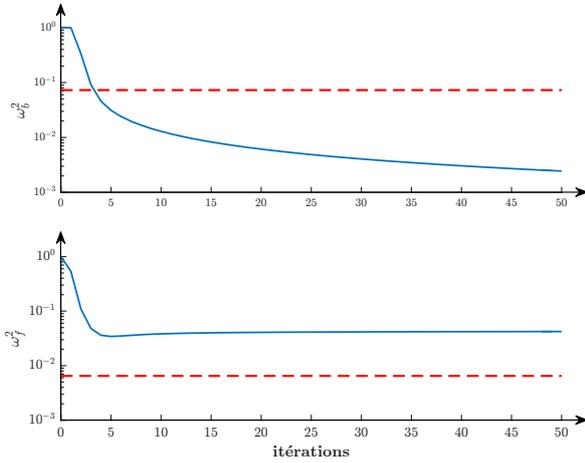
Lorsque l'on implante l'algorithme de cette façon, les résultats perdent leur précision lorsque la variance du bruit augmente, et lorsque le signal d'excitation est trop monotone, figure C.1.



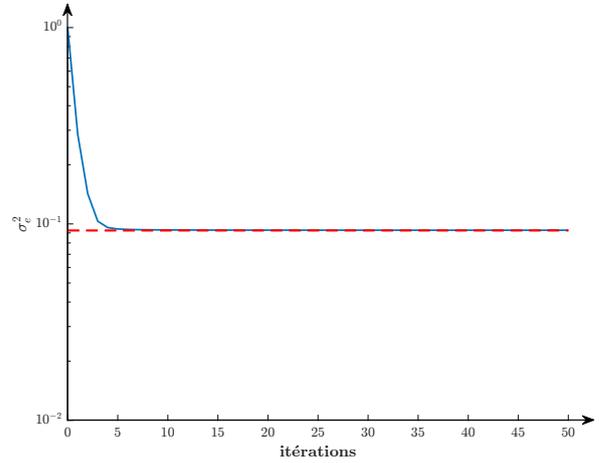
(a) Les données de simulations en réponse à un échelon



(b) Estimation de  $\Upsilon$



(c) Estimation de  $\Omega$



(d) Estimation de  $\sigma_e^2$

FIGURE C.1 – Estimation des paramètres d'un système OE simple en utilisant l'approximation de la loi de  $\theta_i|y$  par une loi normale dont l'espérance et la variance est décrite par (C.10) et (C.11)

On ne peut donc pas se permettre d'utiliser une telle approximation, il est nécessaire d'effectuer les calculs sur la distribution réelle des données. On va alors utiliser des outils statistiques pour générer des variables aléatoires issues de distributions complexes, ces méthodes nécessitent de grandes connaissances sur les algorithmes stochastiques, les méthodes de Monte-Carlo, etc.. Et leur implementation est très intriquée d'où la nécessité d'accorder un nouveau chapitre pour les structures autres qu'ARX.

# Bibliographie

- [1] L. Ljung, *System Identification : Theory For The User*. Englewood Cliffs, NJ : Prentice Hall, 1987.
- [2] M. Lavielle, “Les modèles non linéaires à effets mixtes. algorithmes et applications,” in *Séminaire de Statistique et Santé Publique*, Bordeaux, France, Février 2006.
- [3] E. Walter, *Identifiability of Parametric Models*. Pergamon, Oxford, 1987.
- [4] S. Dobre, “Analyses de sensibilité et d’identifiabilité globales. application à l’estimation des paramètres en thérapie photodynamique,” Ph.D. dissertation, Université Henri Poincaré, Nancy 1, 22 juin 2010.
- [5] A. Barraud, “L’identification : une technique d’un autre type ?” *RAIRO Automatique Productive Informatique Industrielle*, vol. 20, no. 5, pp. 433–454, 1986.
- [6] L. A. Zadeh, “From circuit theory to system theory,” in *Proc. of the IRE*, vol. 50, 1962, pp. 856–865.
- [7] M. Gevers, “A personal view of the development of system identification. a 30-year journey through an exciting field,” *IEEE Control Systems Magazine*, pp. 93–105, December 2006.
- [8] B. L. Ho and R. E. Kalman, “Effective construction of linear state-variable models from input/output data,” in *Third Annual Alberton Conference on Circuit and System Theory*, 1965.
- [9] —, “Markov parameters, the moment problem, and minimal realizations,” *J. Control (SIAM)*, vol. 4, 1965.
- [10] K. J. Åström and T. Bohlin, “Numerical identification of linear dynamic systems from normal operating records,” in *IFAC Symp. Self-Adaptive Systems*, Teddington, U.K., 1965, pp. 96–111.
- [11] —, “Numerical identification of linear dynamic systems from normal operating records,” in *PH Hammond : Theory of Self-Adaptive Control Systems*. Plenum Press, 1966, pp. 96–111.
- [12] G. Box and G. Jenkins, *Time series analysis : forecasting and control*. Oakland, CA : Holden-Day, 1970.
- [13] K. J. Åström and P. Eykhoff, “System identification – A SURVEY,” *Automatica*, vol. 7, pp. 123–162, 1971.
- [14] B. Anderson, J. Moore, and R. Hawkes, “Model approximations via prediction error identification,” *Automatica*, vol. 14, no. 6, pp. 615–622, 1978.
- [15] P. Faure, *Identification par Minimisation d’une Représentation Markovienne de Processus Aleatoire*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1970, pp. 85–107. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1007/BFb0066677>
- [16] H. Akaike, “Stochastic theory of minimal realizations,” *IEEE Trans. on Automatic Control*, vol. 19, pp. 667–674, 1974.
- [17] W. E. Larimore, “System identification, reduced-order filtering and modelling via canonical variate analysis,” in *Proc. of the American Control Conference*, New York, USA, 1983, pp. 445–451.
- [18] L. Ljung and P. Caines, “Asymptotic normality of prediction error estimators for approximative system models,” *Stochastics*, vol. 3, pp. 29–46, 1979.
- [19] I. Gustavsson, L. Ljung, and T. Söderström, “Identification of processes in closed loop—identifiability and accuracy aspects,” *Automatica*, vol. 13, no. 1, pp. 59–75, 1977.

- [20] P. E. Wellstead, "Reference signals for closed-loop identification," *Int. J. Control*, vol. 26, pp. 945–962, 1977.
- [21] M. Gevers and L. Ljung, "Optimal experiment designs with respect to the intended model application," *Automatica*, vol. 22, no. 5, pp. 543–554, September 1986.
- [22] B. De Moor and J. Vanderwalle, "A geometrical strategy for the identification of state space models of linear multivariable systems with singular value decomposition," in *Proc. of the 3rd International Symposium on Applications of Multivariable Systems Techniques*, Plymouth, U.K., 1987, pp. 59–68.
- [23] T. Bohlin, "Grey-box model calibrator and validator," in *13th IFAC Symposium on System Identification*, Rotterdam, Netherland, August 2003.
- [24] M. Gevers, "Connecting identification and robust control," in *The Modeling of Uncertainty in Control Systems*. Springer, 1994, pp. 35–37.
- [25] H. Unbehauen and G. P. Rao, "Continuous-time approaches to system identification - a survey," *Automatica*, vol. 26, no. 1, pp. 23–35, 1990.
- [26] H. Garnier and L. Wang, Eds., *Identification of continuous-time models from sampled data*. London : Springer-Verlag, 2008.
- [27] R. Pintelon and J. Schoukens, *System identification : a frequency domain approach*. John Wiley & Sons, 2012.
- [28] E. Walter, *Méthodes numériques et optimisation, un guide du consommateur*. Paris : Fluctuant Nec Merguntur, 2015.
- [29] M. Thomassin, "Estimation de retard dans des conditions expérimentales passives - application à l'identification de bief de rivière," Ph.D. dissertation, Université Henri Poincaré, Nancy 1, Juin 2005.
- [30] K. Glover and J. Willems, "Parametrizations of linear dynamical systems : Canonical forms and identifiability," *IEEE Transactions on Automatic Control Engineering Practice*, vol. 19, no. 6, pp. 640–646, 1974.
- [31] M. S. Grewal and K. Glover, "Relationships between identifiability and input selection," *IEEE Conf. Decision and Contr.*, pp. 526–528., 1975.
- [32] —, "Identifiability of linear and nonlinear dynamical systems," *IEEE Trans. on Automatic Control*, vol. 21(6), pp. 833–837, 1976.
- [33] R. Bellman and K. J. Åström, "On structural identifiability," *Mathematical Biosciences*, vol. 7, pp. 329–339, 1970.
- [34] K. Martensson, "Least-square identifiability of dynamic systems," Dept. Electr. Eng., U.S.C. Los Angeles, Tech. Rep., 1973.
- [35] E. Tse and J. Anton, "On the identifiability of parameters," *IEEE Trans. Automat. Control*, vol. 17, pp. 637–646, 1972.
- [36] L. Ljung, "On consistency and identifiability," *Mathematical Programming Study*, vol. 5, pp. 169–190, 1976.
- [37] S. Diop and M. Fliess, "Nonlinear observability, identifiability and persistent trajectories," *Proceedings of the 30th Conference on Decision and Control*, pp. 714–719, 1991.
- [38] E. Walter and L. Pronzato, *Identification de modèles paramétriques à partir de données expérimentales*. Masson, Paris, 1994.
- [39] V. V. Nguyen and E. F. WOOD, "Review and unification of linear identifiability concepts," *SIAM Review*, vol. 24, pp. 34–51, 1982.
- [40] E. Walter, *Identifiability of parametric models*. Pergamon Press, Oxford, 1987.
- [41] C. Noiret, "Utilisation du calcul formel pour l'identifiabilité de modèles paramétriques et nouveaux algorithmes en estimation de paramètres," Ph.D. dissertation, Université de Technologie de Compiègne, 2000.

- 
- [42] K. Godfrey, *Perturbation signals for system identification*. Hertfordshire, UK, UK : Prentice Hall International (UK) Ltd., 1993.
- [43] J. Schoukens and R. Pintelon, *Identification of linear systems : a practical guideline to accurate modeling*. Pergamon Press, Oxford, New York, 1991.
- [44] M. Thomassin, T. Bastogne, and A. Richard, “Identification of a managed river reach by a Bayesian approach,” *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 17, no. 2, pp. 353–365, 2009.
- [45] R. A. Fisher, “The arrangement of field experiments.” *Journal of the Ministry of Agriculture of Great Britain*, vol. 33, pp. 503–513, 1926.
- [46] G. E. P. Box and N. R. Draper, *Empirical Model-Building and Response Surfaces*. Wiley, 1987.
- [47] G. A. Lewis, D. Mathieu, and R. Phan-Tan-Luu, *Pharmaceutical Experimental Design*. Marcel Dekker, 2005.
- [48] J. Goupy, *La méthode des plans d’expériences - Optimisation du choix des essais et de l’interprétation des résultats*. Dunod, Paris, 1988.
- [49] —, *Introduction aux plans d’expériences*, 2nd ed. Dunod, Paris, 2001.
- [50] A. Saltelli, M. Ratto, T. Andres, F. Campolongo, J. Cariboni, D. Gatelli, M. Saisana, and S. Tarantola, *Global Sensitivity Analysis - The Primer*. Wiley, 2008.
- [51] G. C. Goodwin and R. L. Payne, “Dynamic system identification : experiment design and data analysis,” *Automatica*, vol. 26, no. 1, pp. 23–35, 1977.
- [52] E. Walter and L. Pronzato, “Optimal experiment design for nonlinear models subject to large prior uncertainties,” *AJP - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 253, no. 3, pp. 530–534, 1987.
- [53] —, “Qualitative and quantitative experiment design for phenomenological models – a survey,” *Automatica*, vol. 26, no. 2, pp. 195–213, 1990.
- [54] L. Pronzato, “Optimal experimental design and some related control problems,” *Automatica*, vol. 44, pp. 303–325, 2008.
- [55] M. S. Grewal and K. Glover, “Relationships between identifiability and input selection,” in *IEEE Conf. Decision and Contr.*, 1975, pp. 526–528.
- [56] J. J. I. DiStefano and F. Mori, “Parameter identifiability and experiment design : thyroid hormone metabolism parameters,” *Am. J. Physiol.*, vol. 233, no. (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2), R134-R144, 1977.
- [57] E. Walter and L. Pronzato, *Identifiability of Parametric Models*. Pergamon Press, 1987, ch. Robust experiment design : between qualitative and quantitative identifiabilities.
- [58] B. Petersen, “Calibration, identifiability and optimal experimental design of activated sludge models,” Ph.D. dissertation, Universiteit Gent, 2000.
- [59] M. Lavielle and L. Aarons, “What do we mean by identifiability in mixed effects models?” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 43, no. 1, pp. 111–122, 2016. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1007/s10928-015-9459-4>
- [60] M. G. Kendall, *The advanced theory of statistics*. Charles Griffin, 1945, vol. I.
- [61] G. Saporta, *Probabilités, analyse des données et statistique*. Editions Technip, 2006. [Online]. Available : <https://books.google.fr/books?id=rprNjztQYPAC>
- [62] H. Scheffe, “Alternative models for the analysis of variance,” *Ann. Math. Statist.*, vol. 27, no. 2, pp. 251–271, 06 1956. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1214/aoms/1177728258>
- [63] S. Searle, G. Casella, and C. McCulloch, *Variance Components*, ser. Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley, 2009. [Online]. Available : <https://books.google.fr/books?id=mkCSOOzHMngC>
- [64] C. R. Henderson, “Estimation of variance and covariance components,” *Biometrics*, vol. 9, no. 2, pp. 226–252, 1953. [Online]. Available : <http://www.jstor.org/stable/3001853>

- [65] H. O. Hartley and J. N. Rao, "Maximum-likelihood estimation for the mixed analysis of variance model," *Biometrika*, vol. 54, no. 1-2, pp. 93–108, 1967.
- [66] A. P. Dempster, N. M. Laird, and D. B. Rubin, "Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm," *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodological)*, vol. 39, no. 1, pp. 1–38, 1977.
- [67] H. D. Patterson and R. Thompson, "Recovery of inter-block information when block sizes are unequal," *Biometrika*, vol. 58, no. 3, pp. pp. 545–554, 1971. [Online]. Available : <http://www.jstor.org/stable/2334389>
- [68] C. R. Rao and J. Kleffe, "Estimation of variance components," *Handbook of statistics*, vol. 1, pp. 1–40, 1980.
- [69] M. Lavielle, *Mixed Effects Models for the Population Approach. Models, Tasks, Methods & Tools.*, C. . H. B. Series, Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, 2014.
- [70] E. Lehmann and G. Casella, *Theory of Point Estimation*. Springer Verlag, 1998.
- [71] S. Kullback, *Information Theory And Statistics*. Dover Pubns, 1997.
- [72] J. Jacod and P. Protter, *L'essentiel en théorie des probabilités*. Cassini, 2003, collection Enseignement des mathématiques n°16. [Online]. Available : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00104956>
- [73] G. Saporta, *Probabilités, analyse des données et statistique*. Gulf Publishing Company, 1990.
- [74] N. M. Laird and J. H. Ware, "Random-effects models for longitudinal data," *Biometrics*, pp. 963–974, 1982.
- [75] C. B. Do and S. Batzoglou, "What is the expectation maximization algorithm?" *Nature Biotechnology*, vol. 26, no. 8, pp. 897–899, Aug. 2008. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1406>
- [76] T. A. Louis, "Finding the observed information matrix when using the em algorithm," *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, vol. 44, no. 2, pp. pp. 226–233, 1982. [Online]. Available : <http://www.jstor.org/stable/2345828>
- [77] T. Orchard and M. A. Woodbury, "A missing information principle : theory and applications," in *Proceedings of the 6th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, vol. 1. University of California Press Berkeley, CA, 1972, pp. 697–715.
- [78] D. Feng, S. C. Huang, Z. Wang, and D. Ho, "An unbiased parametric imaging algorithm for non-uniformly sampled biomedical system parameter estimation," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 15, no. 4, pp. 512–518, 1996.
- [79] T. Bastogne, L. Tirand, D. Bechet, M. Barberi-Heyob, and A. Richard, "System identification of photosensitiser uptake kinetics in photodynamic therapy," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. Elsevier, pp. pp.217–225, 2007. [Online]. Available : [10.1016/j.bspc.2007.07.008](https://doi.org/10.1016/j.bspc.2007.07.008)
- [80] J.-B. Tylcz, D. Bechet, T. Bastogne, H. Garnier, and M. Barberi-Heyob, "System identification of the intrabrain tumoral uptake of multifunctional nanoparticles," in *8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems, IFAC BMS 2012*, Budapest, Hungary, Aug. 2012, p. CDROM. [Online]. Available : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00753965>
- [81] R. H. Jones and L. M. Ackerson, "Serial correlation in unequally spaced longitudinal data," *Biometrika*, vol. 77, no. 4, pp. pp. 721–731, 1990. [Online]. Available : <http://www.jstor.org/stable/2337095>
- [82] E. M. Chi and G. C. Reinsel, "Models for longitudinal data with random effects and ar(1) errors," *Journal of the American Statistical Association*, vol. 84, no. 406, pp. pp. 452–459, 1989. [Online]. Available : <http://www.jstor.org/stable/2289929>
- [83] T. Funatogawa, I. Funatogawa, and M. Takeuchi, "An autoregressive linear mixed effects model for the analysis of longitudinal data which include dropouts and show profiles approaching asymptotes," *Statistics in Medicine*, vol. 27, no. 30, pp. 6351–6366, 2008. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1002/sim.3417>

- 
- [84] G. Verbeke and G. Molenberghs, *Linear mixed models for longitudinal data*. Springer Science & Business Media, 2009.
- [85] A. Samson, M. Lavielle, and F. Mentré, “The SAEM algorithm for group comparison tests in longitudinal data analysis based on non-linear mixed-effects model.” *Statistics in Medicine*, vol. 26, no. 27, pp. 4860–4875, 2007.
- [86] B. Delyon, M. Lavielle, and E. Moulines, “Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm,” *Annals of Statistics*, vol. 27, pp. 94–128, 1999.
- [87] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, and M. P. Vecchi, “Optimization by simulated annealing,” *Science*, vol. 220, no. 4598, pp. 671–680, 1983. [Online]. Available : <http://science.sciencemag.org/content/220/4598/671>
- [88] E. Reits and J. Neefjes, “From fixed to frap : measuring protein mobility and activity in living cells,” *Nat. Cell Biol.*, vol. 3, no. 6, pp. E145–7, 2001.
- [89] J. Lippincott-Schwartz and G. Patterson, “Development and use of fluorescent protein markers in living cells,” *Science*, vol. 300, no. 5616, pp. 87–91, 2003.
- [90] G. Carrero, D. McDonald, E. Crawford, G. de Vries, and M. Hendzel, “Using frap and mathematical modeling to determine the in vivo kinetics of nuclear proteins,” *Methods*, vol. 29, no. 1, pp. 14–28, Jan. 2003.
- [91] D. Axelrod, D. Koppel, J. Schlessinger, E. Elson, and W. Webb, “Mobility measurement by analysis of fluorescence photobleaching recovery kinetics,” *Biophys. J.*, vol. 16, no. 9, pp. 1055–69, Sept. 1976.
- [92] U. Kubitscheck, P. Wedekind, and R. Peters, “Lateral diffusion measurement at high spatial resolution by scanning microphotolysis in a confocal microscope,” *Biophys. J.*, vol. 67, no. 3, pp. 948–56, Sept. 1994.
- [93] P. Wedekind, U. Kubitscheck, and R. Peters, “Scanning microphotolysis : a new photobleaching technique based on fast intensity modulation of a scanned laser beam and confocal imaging,” *J Microsc.*, vol. 176, no. Pt1, pp. 23–33, Oct. 1994.
- [94] R. Peters and U. Kubitscheck, “Scanning microphotolysis : Three-dimensional diffusion measurement and optical single-transporter recording,” *Methods*, vol. 18, no. 4, pp. 508–17, Aug. 1999.
- [95] M. Wade, J. Trosko, and M. Schindler, “A fluorescence photobleaching assay of gap junction-mediated communication between human cells,” *Science*, vol. 232, pp. 525–8, 1986.
- [96] G. Söhl and K. Willecke, “Gap junctions and the connexin protein family,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 62, pp. 228–232, 2004.
- [97] A. Halavatyi, P. Nazarov, Z. Al Tanoury, V. Apanasovich, M. Yatskou, and E. Friederich, “A mathematical model of actin filament turnover for fitting frap data,” *European Biophysics Journal*, vol. 39, pp. 669–677, 2010. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1007/s00249-009-0558-2>
- [98] F. Mueller, D. Mazza, T. J. Stasevich, and J. G. McNally, “Frap and kinetic modeling in the analysis of nuclear protein dynamics : what do we really know?” *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 22, no. 3, pp. 403 – 411, 2010, <ce :title>Nucleus and gene expression</ce :title>. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955067410000268>
- [99] J. Mai, S. Trump, R. Ali, R. L. Schiltz, G. Hager, T. Hanke, I. Lehmann, and S. Attinger, “Are assumptions about the model type necessary in reaction-diffusion modeling? a frap application,” *Biophysical Journal*, vol. 100, no. 5, pp. 1178 – 1188, 2011. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000634951100124X>
- [100] V. Gonzalez-Perez, B. Schmierer, C. S. Hill, and R. P. Sear, “Studying smad2 intranuclear diffusion dynamics by mathematical modelling of frap experiments,” *Integr. Biol.*, vol. 3, pp. 197–207, 2011. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1039/C0IB00098A>

- [101] J. Flourey, M.-N. Madec, F. Waharte, S. Jeanson, and S. Lortal, “First assessment of diffusion coefficients in model cheese by fluorescence recovery after photobleaching (frap),” *Food Chemistry*, vol. 133, no. 2, pp. 551 – 556, 2012. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814612000635>
- [102] J. B. Tylcz, “Identification et contrôle de systèmes biologiques. application à la thérapie photodynamique.” Ph.D. dissertation, Université de Lorraine (confidential report), December 2013.
- [103] M. Wartenberg and H. Acker, “Quantitative recording of vitality patterns in living multicellular spheroids by confocal microscopy,” *Micron*, vol. 26, no. 395-404, 1995.
- [104] L. Soroceanu, J. T. J. Manning, and H. Sontheimer, “Reduced expression of connexin-43 and functional gap junction coupling in human gliomas,” *Glia*, vol. 33, pp. 107–117, 2001.
- [105] M. K. B. Jonsson, Q.-D. Wang, and B. Becker, “Impedance-Based Detection of Beating Rhythm and Proarrhythmic Effects of Compounds on Stem Cell-Derived Cardiomyocytes,” *ASSAY AND DRUG DEVELOPMENT TECHNOLOGIES*, vol. 9, no. 6, pp. 589–599, DEC 2011.
- [106] B. Xi, T. Wang, N. Li, W. Ouyang, W. Zhang, J. Wu, X. Xu, X. Wang, and Y. A. Abassi, “Functional Cardiotoxicity Profiling and Screening Using the xCELLigence RTCA Cardio System,” *JALA*, vol. 16, no. 6, SI, pp. 415–421, DEC 2011.
- [107] P. J. Houghton, C. L. Morton, C. Tucker, D. Payne, E. Favours, C. Cole, R. Gorlick, E. A. Kolb, W. Zhang, R. Lock, H. Carol, M. Tajbakhsh, C. P. Reynolds, J. M. Maris, J. Courtright, S. T. Keir, H. S. Friedman, C. Stopford, J. Zeidner, J. Wu, T. Liu, C. A. Billups, J. Khan, S. Ansher, J. Zhang, and M. A. Smith, “The pediatric preclinical testing program : Description of models and early testing results,” *Pediatr Blood Cancer*, vol. 49, pp. 928–940, 2007.
- [108] J. J. Fischer, “Mathematical simulation of radiation theory of solid tumors. I. Calculations,” *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, vol. 10, p. 73, 1971.
- [109] E. B. Cox, M. A. Woodburry, and L. E. Meyers, “A new model for tumor growth analysis based on a postulated inhibitory substance,” *Comp. Biomed. Res.*, vol. 13, p. 437, 1980.
- [110] G. W. Swan, *Cancer Modeling*. Dekker, 1987, ch. Tumor Growth Models and Cancer Chemotherapy, pp. 91–179.
- [111] T. Bastogne, A. Samson, P. Vallois, S. Wantz-Mézières, S. Pinel, D. Bechet, and M. Barberi-Heyob, “Phenomenological modeling of tumor diameter growth based on a mixed effects model,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 262, no. 3, pp. 544 – 552, 2010. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519309004834>
- [112] L. Batista, B. Bastien, T. Bastogne, P. Erbs, and J. Folope, “Analysis of in vivo responses by mixed-effect models,” in *8-th International Meeting on Statistical Methods in Biopharmacy*, Paris, France, 2017.
- [113] L. Batista, T. Bastogne, and E.-H. Djermoune, “Identification of dynamical biological systems based on random effects models,” in *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2015*, 2015.
- [114] L. Batista, E.-H. Djermoune, and T. Bastogne, “Identification of dynamical systems population described by a mixed effect arx model structure,” in *The 20th World Congress of the International Federation of Automatic Control*, 2017.
- [115] L. Batista, T. Bastogne, and E.-H. Djermoune, “Parameters identification of a population of systems based on em algorithm,” in *The population approach group meeting - PAGE 2016*, 2016.
- [116] —, “Identification of dynamical biological systems based on mixed-effect models,” in *ACM - SAC 2016*, 2016.
- [117] L. Batista, Y. Kolasa, and T. Bastogne, “i-Cellulo : a SaaS platform for the automatic statistical analysis of cell impedance signals,” in *8-th International Meeting on Statistical Methods in Biopharmacy*, Paris, France, 2017.
- [118] P. Guyot, L. Batista, E. Djermoune, J.-M. Moureaux, L. Doerr, M. Beckler, and T. Bastogne, “Comparison of compression solutions for impedance and field potential signals of cardiomyocytes,” in *Proc of the 44-th Annual Conf. Computing in Cardiology*, Rennes, France, September 24-27 2017.

- 
- [119] L. Batista, T. Bastogne, F. Atienzar, A. Delaunoy, and J.-P. Valentin, “A data-driven modeling method to analyze cardiomyocyte impedance data,” in *Proc of the SPS Annual Meeting*, Berlin, Germany, September 24-27 2017.
- [120] L. Batista, L. Doerr, M. Beckler, N. Fertig, and T. Bastogne, “Coupled impedance & field potential data analysis of in vitro cardiomyocyte assays,” in *Proc of the SPS Annual Meeting*, Berlin, Germany, September 24-27 2017.
- [121] L. Guo, M. Furniss, J. Hamre, L. Batista, T. Bastogne, Z. Yan, J. Wu, S. Eldridge, and M. Davis, “Assessing functional and structural cardiotoxicity in cultured human ipsc-cardiomyocytes,” in *Proc of the SPS Annual Meeting*, Berlin, Germany, September 24-27 2017.
- [122] P. Guyot, P. Voiriot, S. Papelier, L. Batista, and T. Bastogne, “A comparison of methods for delineation of wave boundaries in 12 lead ECG,” in *Proc of the SPS Annual Meeting*, Berlin, Germany, September 24-27 2017.
- [123] L. Batista, T. Bastogne, and E.-H. Djermoune, “Identification de systèmes dynamiques à effets aléatoires,” in *XXVe Colloque GRETSI Traitement du Signal & des Images, GRETSI 2015*, 2015.
- [124] —, “Classification des réponses de cellules cancéreuses fondée sur l’analyse de signaux d’impédancemétrie cellulaire,” in *Congrès Chimiométrie XVI*, 2015.
- [125] L. Batista, T. Bastogne, A. Delaunoy, J.-P. Valentin, and F. Atienzar, “A statistical signal processing method to rank drug effects in cardiomyocyte impedance assays.” *submitted to Biomedical Signal Processing and Control*, 2017.



## Résumé

L'identification de systèmes dynamiques est une approche de modélisation fondée uniquement sur la connaissance des signaux d'entrée et de sortie de plus en plus utilisée en biologie. Dans ce même domaine d'application, des plans d'expériences sont souvent appliqués pour tester les effets de facteurs qualitatifs sur la réponse et chaque expérience est répétée plusieurs fois pour estimer la reproductibilité des résultats. Dans un objectif d'inférence, il est important de prendre en compte dans la procédure de modélisation les variabilités expliquées (effets fixes) et inexpliquées (effets aléatoires) entre les réponses individuelles. Une solution consiste à utiliser des modèles à effets mixtes mais jusqu'à présent il n'existe aucune approche similaire dans la communauté automatique de l'identification de systèmes. L'objectif de la thèse est de combler ce manque grâce à l'utilisation de structures de modèle hiérarchiques introduisant des effets mixtes au sein des représentations polynomiales boîtes noires de systèmes dynamiques linéaires. Une nouvelle méthode d'estimation des paramètres adaptée aussi bien à des structures simples comme ARX qu'à des structures plus complètes comme celle de Box-Jenkins est développée. Une solution au calcul de la matrice d'information de Fisher est également proposée. Finalement, une application à trois cas d'étude en biologie a permis de valider l'intérêt pratique de l'approche d'identification de populations de systèmes dynamiques.

**Mots-clés:** Identification de systèmes, systèmes dynamiques, effets mixtes, modèles hiérarchiques, biologie

## Abstract

System identification is a data-driven input-output modeling approach more and more used in biology and biomedicine. In this application context, methods of experimental design are often used to test effects of qualitative factors on the response and each assay is always replicated to estimate the reproducibility of outcomes. The inference of the modeling conclusions to the whole population requires to account within the modeling procedure for the explained variability (fixed effects) and the unexplained variabilities (random effects) between the individual responses. One solution consists in using mixed effects models but up to now no similar approach exists in the system identification literature. The objective of this thesis is to fill this gap by using hierarchical model structures introducing mixed effects within polynomial black-box representations of linear dynamical systems. A new method is developed to estimate parameters of model structures such as ARX or Box-Jenkins. A solution is also proposed to compute the Fisher's matrix. Finally, three application studies are carried out and emphasize the practical relevance of the proposed approach to identify populations of dynamical systems.

**Keywords:** System identification, dynamical systems, mixed effects, hierarchical models, biology

