

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA**

**Faculté des Sciences Exactes**  
Département de Mathématiques

**MEMOIRE DE MAGISTER**

en mathématiques

Option : Recherche opérationnelle

**CONTROLE OPTIMAL DES SYSTEMES COMPARTIMENTAUX**  
**NON LINEAIRES PAR LA METHODE COMBINEE ADOMIAN /**  
**ALIENOR**

Par

**Karima ATTALAH**

Devant le jury composé de:

F. HANNANE	Maître de conférences, U. de Blida	Président
A. BERRACHEDI	Professeur, USTHB	Examineur
H. SALHI	Maître de conférences, U. de Blida	Examineur
M. BLIDIA	Maître de conférences, U. de Blida	Examineur
S. MANSEUR	Chargé de cours, U. de Blida	Encadreur

Blida, Mai 2005

## RESUME

La modélisation mathématique des systèmes biologiques conduit souvent à un système d'équations en général non linéaires, qu'il faudrait contrôler afin d'aboutir à un but précis (stabilisation, minimisation d'un critère, etc...). Généralement, le contrôle des systèmes non linéaires peut être résolu par des méthodes classiques telles le principe de Pontriaguine ou la programmation dynamique, ces méthodes sont souvent assez difficiles à implémenter et exigent des calculs mathématiques volumineux.

Notre objectif, est l'utilisation des méthodes Adomian et Alienor pour la résolution du problème du contrôle optimal des systèmes non linéaires, en particulier, les systèmes compartimentaux. La première méthode permet de résoudre analytiquement le système non linéaire sous forme de série convergente et explicitement dépendante des paramètres du modèle, la deuxième consiste à remplacer par des transformations réductrices, un problème d'optimisation d'une fonction à plusieurs variables par un problème d'optimisation d'une fonction à une seule variable. La combinaison des deux méthodes permet de ramener le problème de contrôle optimal à un problème de minimisation d'une fonction à une seule variable. Comme application, notre choix s'est porté sur le système immunitaire du virus HIV et le système de la chimiothérapie du cancer tout en établissant un programme en Maple.

## ملخص

غالبا ما تقود النمذجة الرياضية للجمل البيولوجية إلى جملة معادلات و التي تكون عموما غير خطية، بحيث يجب التحكم فيها من أجل الوصول إلى هدف معين (الاستقرارية، خفض معيار الخ.....) في العموم، تحل إشكالية التحكم الأمثل للجمل غير الخطية بواسطة الطرق الكلاسيكية كمبدأ Pontriaguine أو البرمجة الديناميكية، و التي هي في حد ذاتها صعبة البرمجة و تستدعي حساب رياضي ضخم.

هدفنا هو استعمال الطرق Adomian و Alienor من أجل إشكالية التحكم الأمثل للجمل غير الخطية، بالخصوص الجمل التقسيمية. الطريقة الأولى تسمح بالحل التحليلي للجمل غير الخطية على شكل سلاسل متقاربة تتعلق بشكل واضح بثوابت النموذج. الطريقة الثانية (Alienor) تستبدل إشكالية تحسين دالة ذات عدة متغيرات بإشكالية تحسين دالة ذات متغير واحد.

مزوجة هاتين الطريقتين تسمح بالمرور من إشكالية التحكم الأمثل إلى إشكالية خفض دالة ذات متغير واحد. لتطبيق النظرية المعروضة، وقع اختيارنا على الجملة المناعية لفيروس السيدا HIV و جملة المعالجة الكيماوية للسرطان، كما اعدنا برنامج بلغة MAPLE و طبق من أجل محاكاة المسائل المعتمدة.

## ABSTRACT

Mathematical modeling of biological systems lead often to a system of nonlinear equations, which are subject to control limit in order to get a precise objectif (stabilisation, minimisation of critirion,...). Generaly, the control of nonlinear systems can be solved by classical methods such Pontriaguine principale or dynamic programming, these methods are difficile to implement and require very complicated mathematical calculation.

Our objectif, is to use the Adomian and Alienor methods for the resolution of optimal control of nonlinear systems, in partical, compartmental systems. The first method, can be used to solve analytically nonlinear systms using convergent series,which explicetely depend on model parameters. The second method, consist by replacing, using reducing transformati- ons, an optimisation problem of a function of several variables by an optimisation problem of a function of one variable. Combining these methods can lead from an optimal control prob- lem to the minimisation of a function with one variable.

For application, our choice is directed on the immune system of the HIV virus and the chemotherapy systm of cancer. A machine language (Maple) has been set ap to applied for the simulation of these problems.

## **REMERCIEMENTS**

Je tiens en premier lieu à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur Saleh MANSEUR, chargé de cours à l'université Saad Dahleb Blida, pour m'avoir offert l'opportunité d'effectuer ce mémoire. Ses idées fécondes et brillantes ont été un élément essentiel à l'aboutissement de cette étude.

Je remercie très sincèrement Monsieur Farouk HANNANE, Maître de conférences à l'université Saad Dahleb Blida, pour avoir accepté d'être président du jury.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur Abdelhafid BERRACHEDI, professeur à l'USTHB, Mr Hassen SALHI et Mr Mostafa BLIDIA, Maîtres de conférences à l'université, Saad Dahleb Blida, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Je remercie enfin toutes les personnes qui m'ont aidé par leur soutien et leur confiance à accomplir ce travail.

## TABLE DES MATIERES

RESUME	1
REMERCIEMENT	4
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ILLUSTRATIONS ET GRAPHIQUES	7
INTRODUCTION	8
1. LES SYSTEMES COMPARTIMENTAUX	12
1.1. Introduction	12
1.2 .Le système compartimental	12
1.3. Formulation mathématique d'un système compartimental	13
1.3.1. Systèmes compartimentaux linéaires	14
1.3.2. Systèmes compartimentaux non linéaires	17
1.4. Conclusion	18
2. LA METHODE DE DECOMPOSITION D'ADOMIAN	19
2.1. Introduction	19
2.2. Principe de la méthode de décomposition d'Adomian	20
2.3. Principe de la méthode décompositionnelle pour une équation différentielle	26
2.3.1 Convergence de la méthode décompositionnelle dans le cas général	30
2.3.2 Polynômes d'Adomian pour une fonction à une seule variable	31
2.3.3 Polynômes d'Adomian pour une fonction à deux variables	33
2.4. Principe de la méthode décompositionnelle pour un système différentiel	36
2.5. La méthode décompositionnelle et le système compartimental non linéaire	39
2.5.1 Application de la méthode d'Adomian pour deux échanges, linéaire et non linéaire	40
2.5.2 Application de la méthode d'Adomian aux échanges de Michaelis-Menten	45
2.5.3 Application de la méthode d'Adomian aux échanges de Langmuir	50
2.6. Discussion et suggestion	57
3. LA METHODE ALIENOR	61
3.1. Introduction	61
3.2. Historique et idée de base de la méthode Alienor	61
3.3. Principe de la méthode Alienor	62

4. CONTROLE OPTIMAL DES SYSTEMES BIOLOGIQUES	71
4.1. Introduction	71
4.2. Détermination de la commande optimale	72
4.2.1 Principe du maximum de Pontriaguine	72
4.2.2 Contrôle optimal des systèmes compartimentaux	74
4.3. Application des méthodes Adomian et Alienor au problème de contrôle optimal des systèmes biologiques	76
5. APPLICATION DE LA METHODE COMBINEE AUX SYSTEMES BIOLOGIQUES	80
5.1. Le modèle biologique HIV	80
5.1.1 Application de la méthode décompositionnelle au modèle HIV	81
5.1.2 Détermination du contrôle optimal	89
5.1.3 Résultats numériques	90
5.1.4 Implémentation en Maple de la méthode combinée	92
5.1.5 Procédure de résolution du modèle HIV par la méthode combinée	93
5.1.6 Comparaison avec les résultats obtenus par le principe de Pontriaguine	96
5.2. Le modèle bicompartimental de la chimiothérapie du cancer	97
5.2.1 La dynamique du modèle bicompartimental	98
5.2.2 Application de la méthode décompositionnelle au modèle de la chimiothérapie du cancer	100
5.2.3 Le problème du contrôle optimal	103
5.2.4 Résultats numériques	104
5.2.5 Conclusion	106
CONCLUSION	108
APPENDICE	110
Liste des abréviations et symboles	110
REFERENCES	111

## LISTE DES ILLUSTRATIONS ET GRAPHIQUES

Figure (1.1)	Les interactions possibles entre deux compartiments	13
Figure (1.2)	Système compartimental fermé	15
Figure (1.3)	Système compartimental ouvert	16
Figure (1.4)	Echange de type Michaelis-Menten	17
Figure (2.1)	Modèle 1 (échange linéaire et Michaelis-Menten)	40
Figure (2.2)	Solution graphique du modèle 1 obtenue par Adomian et Runge-Kutta	45
Figure (2.3)	Modèle 2 (deux échanges de type Michaelis-Menten)	46
Figure (2.4)	Solution du modèle 2 obtenue par Adomian et Runge-Kutta	50
Figure (2.5)	Modèle 3.1 (deux échanges, linéaire et Langmuir)	51
Figure (2.6)	Modèle 3.2 (deux échanges, Langmuir et Michaelis-Menten)	54
Figure (2.7)	Modèle 3.3 (deux échanges de type Langmuir)	55
Figure (2.8)	Solution du modèle 3.1 obtenue par Adomian et Runge-Kutta	56
Figure (2.9)	Solution du modèle 3.2 obtenue par Adomian et Runge-Kutta	56
Figure (2.10)	Solution du modèle 3.3 obtenue par Adomian et Runge-Kutta	57
Figure (2.11)	Recollement des solutions obtenues par la méthode d'Adomian	59
Figure (2.12)	Comparaison avec la solution obtenue par Runge-Kutta	60
Figure (3.1)	Transformation réductrice d'Alienor	67
Figure (3.2)	Transformation réductrice du chaos déterministe	70
Figure (5.1)	Evolution des cellules CD4 par la méthode d'Adomian	91
Figure (5.2)	Evolution des cellules infectées par la méthode d'Adomian	91
Figure (5.3)	Evolution des virus par la méthode d'Adomian	91
Figure (5.4)	Contrôle des cellules saines par le Principe de Pontriaguine	96
Figure (5.5)	Contrôle des cellules infectées par le Principe de Pontriaguine	96
Figure (5.6)	Contrôle des virus par le Principe de Pontriaguine	96
Figure (5.7)	Evolution des cellules cancéreuses dans le compartiment 1	105
Figure (5.8)	Evolution des cellules filles cancéreuses dans le compartiment 2	105
Figure (5.9)	Solution graphique du modèle de cancer obtenue par Adomian (sans contrôle)	106
Figure (5.10)	Solution graphique du modèle de cancer obtenue par Adomian (avec contrôle)	106



## INTRODUCTION

De très longue date, les modèles mathématiques sont utilisés pour la description des processus que l'homme observe et qui sont fondamentalement de nature physique. Il y'a peu d'années que des chercheurs ont ressenti la nécessité d'aborder la modélisation du vivant. Cela a été possible grâce aux importants progrès dont ont bénéficié la biologie et la médecine associés aux mathématiques pures et appliquées et l'informatique.

Au cours de ces dernières années la recherche en biologie connaît un essor prodigieux. Comme celui de toute science, son développement nécessite un formalisme précis et l'utilisation de méthodes efficaces. De nombreux modèles mathématiques ont été développés pour tenter d'expliquer les comportements cellulaires et le fonctionnement des systèmes vivants. Les modèles proposés, souvent très complexes, ne sont pourtant que des abstractions des phénomènes étudiées. Néanmoins, seule l'utilisation d'ordinateurs puissants permettant de mettre en œuvre les méthodes sophistiquées de l'analyse numérique et de l'informatique peut conduire à la résolution des problèmes auxquels ils conduisent.

La modélisation mathématique touche actuellement tous les domaines de la vie moderne (finance, industrie, santé...). Cette modélisation nous amène souvent à un système d'équations en général non linéaires, qu'il faudrait contrôler afin d'atteindre un but précis (stabilisation, minimisation d'un critère, etc...). Généralement, ce problème peut être résolu par des méthodes classiques telles le principe du Maximum de Pontriaguine [1], [2], [3], [4], [5] ou la programmation dynamique [6], ces méthodes sont souvent assez difficiles à implémenter et exigent des calculs mathématiques assez conséquents.

Y. Cherruault est professeur à l'université Pierre et Marie Curie de Paris et directeur du laboratoire MEDIMAT de cette université, sa longue pratique de la modélisation des phénomènes biologiques et médicaux font de lui un spécialiste reconnu dans le domaine des mathématiques appliquées à la biologie. Dans son livre "*Modèles et Méthodes Mathématiques pour les sciences de vivants*" [7] et autres articles en collaboration avec ses disciples

K. Abbaoui, A. Ziadi, S. Khelifa et R. Rach ont développé la méthode de décomposition d'*ADOMIAN* proposée dans la précédente décennie par G. Adomian, ce qui permet d'obtenir de manière élégante la solution de très nombreux modèles tout en démontrant la convergence [8], [9], [10], [11], [12] de cette méthode, et autres comme E. Y. Deeba et S. A. Khuri [13] ont utilisé la méthode de décomposition pour la résolution d'un système compartimental où les non linéarités sont de type Michaelis-Menten.

Au début des années quatre-vingt, Y. Cherruault suggère, lors d'un séminaire, de rechercher des méthodes d'optimisation globale ramenant la recherche des minima de fonction à plusieurs variables à la recherche des minima de fonctions à une seule variable. C'est ainsi qu'une courbe (la spirale d'Archimède généralisée au départ) intelligemment choisie permet d'aboutir à une nouvelle théorie: *la théorie des courbes qui densifient l'espace*. Alors, une première méthode [7], [14], [15], [16], [17], [18], [19], baptisée *ALIENOR*, a été développée par A. Guillez et Y. Cherruault en 1982. Puis, devant certains inconvénients de cette technique (longueur de calcul, ...), d'autres approches plus simples et maîtrisables ont été proposées par des chercheurs de laboratoire [20], [21] (H. Ammar, O. Bendiab, ...).

Notre objectif, est l'utilisation des méthodes Adomian et Alienor pour la résolution d'un problème de contrôle optimal d'un système immunitaire du virus **HIV** [2], [22], [23] et un autre système compartimental illustrant la chimiothérapie du cancer [4]. La première méthode [24], [25], [26], [27], [28] permet de résoudre analytiquement le système non linéaire, les solutions sont sous forme de série convergente et dépendent explicitement des paramètres du modèle. La deuxième [14], [15], [16], [17] consiste à remplacer, par des transformations réductrices, un problème d'optimisation d'une fonction à plusieurs variables par un problème d'optimisation d'une fonction à une seule variable. Le couplage [22], [23], [29], [30] de la méthode d'optimisation globale (Alienor et ses variantes) et de la méthode décompositionnelle d'Adomian permet de résoudre le problème de l'identification de paramètres [30] ainsi que la résolution d'équations fonctionnelles non linéaires de n'importe quel type.

Quand aux difficiles problèmes du contrôle optimal qui interviennent dans les systèmes régulés ou lors de l'optimisation de systèmes (posologies optimales pour les médicaments...), l'utilisation de la méthode d'*ADOMIAN* les ramène à des simples problèmes d'optimisation

classique que les méthodes d'optimisation globale *ALIENOR* résolvent sans difficulté. Alors pour résoudre le problème du contrôle optimal, faisant suite à la modélisation et permettant de « commander » des systèmes biologiques, une nouvelle approche est présentée associant méthodes de décompositions et méthodes d'optimisation globale. Cette combinaison de deux techniques permettra de transformer un problème du contrôle optimal en un problème d'optimisation classique pour lequel les techniques d'optimisation globale, mises au point au MEDIMAT et procédant par « réduction » des variables, pourront être utilisées.

On est arrivé alors à ce qui constitue en fait le cœur de ce mémoire de magister qu' est **“la résolution d'un problème du contrôle optimal des systèmes compartimentaux non linéaires par la méthode combinée “Adomian / Alienor”**.

Ce travail se répartie selon le plan suivant :

Le premier chapitre est dédié à l'approche fondamentale en biologie qu'est « l'analyse compartimentale » et au problème mathématique qu'elle pose : la mise en équation d'un système compartimental.

La modélisation mathématique des systèmes biologiques mène souvent à des équations fonctionnelles non linéaires de différents type : différentielles, aux dérivées partielles, intégral, integro-différentiel, algébrique,...

Il ne sera pratiquement jamais possible de trouver une solution exacte de ces équations, or la simulation des modèles va imposer la recherche d'une solution approchée de ces fonctionnelles et la méthode de décomposition d'Adomian est un outil intuitif pour le faire. En se servant de cette méthode, les systèmes compartimentaux non linéaires sont résolus et leurs solutions sont obtenues sous forme de séries dont les termes sont calculés à partir de formules récurrentes. La méthode décompositionnelle fait l'objet du deuxième chapitre.

Une deuxième méthode, exposée dans le troisième chapitre, est dite la méthode *ALIENOR* faisant partie des méthodes d'optimisation globale.

Aussi l'objectif escompté, par le présent travail est de coupler la méthode décompositionnelle d'*ADOMIAN* et la méthode *ALIENOR* afin de résoudre le problème du contrôle optimal, et qui a l'avantage de ramener ce problème en un problème d'optimisation d'une fonction à une seule variable. La démarche suivie pour ce couplage est donnée au chapitre quatre.

Pour la mise en application de la théorie exposée, notre choix s'est porté sur le système biologique de la dynamique du virus immunodéficientaire humain [2] (**H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus **HIV**) et le système de la chimiothérapie du cancer [4], [31], [32], [33] tout en donnant les résultats de la simulation traités dans le chapitre cinq.

Enfin, une conclusion générale associée aux perspectives préconisées pour la suite du travail, vient clôturer ce document.

## CHAPITRE 1

### LES SYSTÈMES COMPARTIMENTAUX

#### 1.1 Introduction

Pour suivre l'évolution, au cours du temps, de substance biochimique et de leurs métabolites, on se sert d'une technique appelée "**analyse compartimentale**" [1],[7] qui est sans conteste la première méthode de modélisation venant à l'esprit des biologistes et des médecins lorsqu'ils sont confrontés à la *formalisation* de leurs résultats.

La plupart des systèmes biologiques où seul le temps intervient peuvent être modélisés par l'analyse compartimentale, il suffit d'adapter selon les circonstances une "*hypothèse d'échange*".

Dans cette méthode, on introduit un nombre fini de *compartiments* (qui sont en fait des classes d'équivalences) entre lesquels vont pouvoir exister des *échanges* de "*matière*".

#### 1.2 Le système compartimental

Un système compartimental se compose d'un nombre fini de sous systèmes appelés "compartiments", qui sont des classes d'équivalences définies par des propriétés physiques, sous l'influence de paramètres, des "*échanges*" vont avoir lieu entre ces différents compartiments, ces échanges devront être "*quantifiés*" pour permettre la *formulation mathématique* d'un système compartimental (la mise en équation).

Puisque les interactions entre les compartiments sont des transferts de matière, des conditions de conservation de masse sont satisfaites pour tous les transferts entre les compartiments et à /de l'environnement.

Précisons qu'entre deux compartiments  $i$  et  $j$  quelconques les seules interactions possibles sont les suivantes :

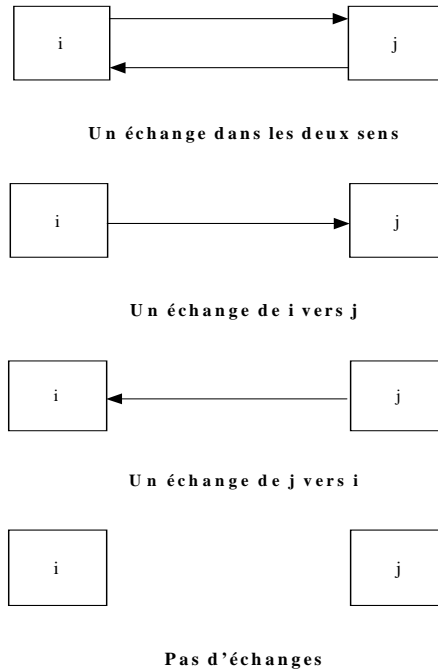


Figure (1-1) Les interactions possibles entre deux compartiments

Un système compartimental n'ayant pas d'échanges avec l'extérieur est dit *système fermé*, *ouvert* sinon.

### 1.3 Formulation mathématique d'un modèle compartimental

Considérons le système linéaire continu de la forme [34]

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + bu(t), \quad y(t) = c^T x(t) \quad (1.1)$$

avec  $A \in \mathbb{R}^{N \times N}$ ,  $b, c \in \mathbb{R}^N$ , un tel système est un système compartimental pourvue que :

$$b_i \geq 0, c_i \geq 0 \quad (1.2)$$

$$a_{ij} \geq 0 \text{ pour } i \neq j \quad (1.3)$$

$$a_{ii} + \sum_{i \neq j} a_{ij} \leq 0 \quad (1.4)$$

Les  $a_{ij}$  sont les données de  $A$  et  $b_i, c_i$  sont celles de  $b$  et  $c$  respectivement.

- Les variables d'états  $x_i(t)$  représentent la quantité de matière présente dans le  $i^{eme}$  compartiment à l'instant  $t$ .
- $a_{ij}$  est le taux constant allant du  $j^{eme}$  au  $i^{eme}$  compartiment.
- $a_{ii}$  est le taux constant sortant du compartiment  $i$  ( c'est-à dire la somme des sorties et des pertes de ressources dans un compartiment ).

Puisque l'entrée  $u(t)$  consiste en injection de matière venant de l'environnement et  $b$  détermine quant à elle, cette matière distribuée entre les compartiments, alors au moins une composante de  $b$  est positive. De plus, puisque la sortie  $y(t)$  mesure la matière contenue dans les compartiments, alors au moins une composante de  $c$  est positive. Il vaut la peine de noter que les systèmes compartimentaux appartiennent à une classe large de systèmes [34] appelée "systèmes positifs", en fait, des systèmes continus de forme (1.1) est un système positif à condition qu'une des contraintes (1.2), (1.3) soit satisfaite.

L'obtention des équations (différentielles) d'un modèle compartimental nécessite la définition du nombre et de la qualité des compartiments, puis il convient de préciser l'existence ou la non existence d'échanges entre les compartiments définis. Cette étape est réalisée par les expérimentateurs (biologistes, médecins,...), la nature de ces échanges (linéaires, non-linéaires) doit également être spécifiée, cela signifie qu'il existe deux types de l'analyse compartimentale.

Préoccupons-nous d'abord de l'analyse compartimentale linéaire et notons par  $x_i(t)$  la quantité de matière à l'instant  $t$ , contenue dans le compartiment  $i$ .

### 1.3.1 Systèmes compartimentaux linéaires

Le modèle étant posé, à partir du moment où la loi régissant ces échanges sera précisée, les équations différentielles du système seront obtenues en faisant un bilan de masse dans chacun des compartiments, autrement dit on écrira que toute *variation de quantités* ne peut résulter que d'une *somme algébrique des entrées et des sorties de matière*.

Etant donné un système biologique, par l'analyse compartimentale on fait apparaître les compartiments et ainsi les échanges par lesquels ils interagissent. Mais dire qu'il y a échange ou non ne permet pas de quantifier ces échanges, allons nous préciser l'hypothèse d'*échange linéaire* qui va nous permettre de modéliser n'importe quel système compartimental linéaire:

**Définition 1.1.** Soit un échange linéaire entre  $i$  et  $j$ , par unité de temps, la quantité passant du compartiment  $i$  au compartiment  $j$  est proportionnelle ( la constante de proportionnalité est notée  $k_{ij} \geq 0$ ) à la quantité  $x_i(t)$  contenue dans le compartiment de départ, cela implique que la quantité allant de  $i$  à  $j$  par unité de temps est égale à  $k_{ij}x_i(t)$ .

Après avoir fait un bilan de masse au niveau de chacun des compartiments, on peut écrire:

**-la variation instantanée de quantité au niveau du compartiment  $i$  = somme des quantités entrant dans  $i$  (par unité de temps) – somme des quantités sortant de  $i$  (par unité de temps).**

Modélisons le système compartimental de la figure (1.2) comportant  $n$  compartiments, où tous les compartiments sont reliés entre eux dans les deux sens :

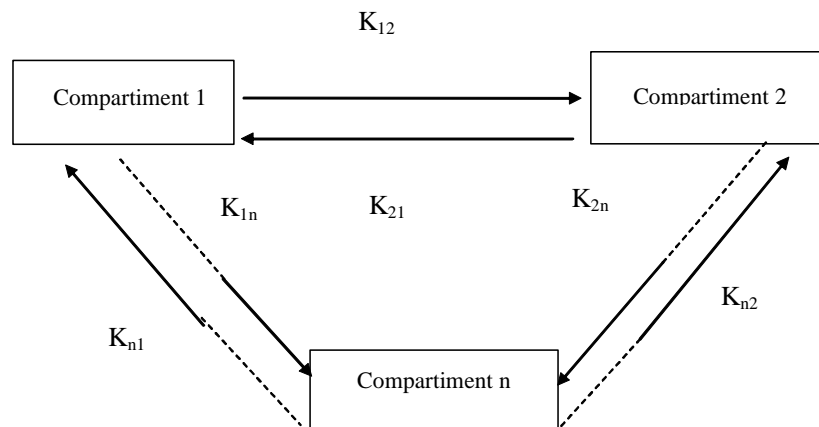


Figure (1-2) □ Système compartimental fermé.

l'équation relative à ce système est la suivante

$$dx_i/dt = \dot{x}_i(t) = \underbrace{\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji}x_j(t)}_{\Sigma \text{ des quantités entrant}} - x_i(t) \cdot \underbrace{\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij}}_{\Sigma \text{ des quantités sortant}} \quad (1.3.1)$$

cette équation est valable pour  $i = 1, 2, \dots, n$ ,

Pour la simplification on pose :

$$k_{ii} = - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} \leq 0 \quad (1.3.2)$$

ce qui conduit au système:



$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^n k_{ji} x_j(t) - k_{ii} x_i(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (1.3.3)$$

où le terme  $k_{ii}$  n'avait pas de signification biologique au départ car il correspondrait à une quantité sortant de  $i$  pour y rentrer, en faisant cette simplification (1.3.2) on lui a donné un sens mathématique, en fait  $k_{ii}$  "resume" toutes les sorties de  $i$  vers les autres compartiments.

Dans beaucoup de problèmes, les quantités vont être remplacées par des concentrations, on passe des unes aux autres par les relations :

$$x_i = c_i v_i$$

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

En médecine, en pharmacologie et en biologie, les expérimentateurs administrent souvent une quantité  $\alpha$  de substance, de façon instantanée, dans des compartiments, alors les conditions initiales du système (1.3.3) peuvent être précisées et sont de la forme :

$$x_1(0) = \alpha, \quad x_i(0) = 0 \quad \text{pour } i \neq 1 \quad (1.3.4)$$

ici l'administration est au niveau du premier compartiment.

Reprenons le modèle à  $n$  compartiments et envisageons

- ▶ Des sorties  $k_{ie}$ ,  $i = 1, \dots, n$  vers l'extérieur du système.
- ▶ Des fonctions  $u_i(t)$ ,  $t \geq 0$  représentant des entrées au niveau de chaque compartiment et qui devront être choisies de façon à optimiser certains critères.

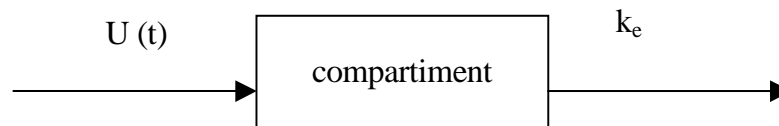


Figure (1-3) Système compartimental ouvert

En faisant toujours une hypothèse linéaire pour l'évolution de la matière dans le système nous obtenons les équations différentielles qui vont remplacer le système (1.3.3)

$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^n k_{ji} x_j(t) - k_{ie} x_i(t) + u_i(t) \quad \text{pour } i = 1, 2, \dots, n \quad (1.3.5)$$

Ce système, ouvert, servira ultérieurement lorsque nous étudierons des problèmes du contrôle optimal des systèmes biologiques.

### 1.3.2 Systèmes compartimentaux non-linéaires

L'avantage des systèmes compartimentaux c'est qu'ils peuvent s'adapter à toutes les circonstances, dont celle où l'hypothèse linéaire pour les échanges entre les compartiments ne suffira pas, nous serons amenés à considérer des "*non-linéarités*", par exemple: l'hypothèse d'échange entre un compartiment  $i$  et un compartiment  $j$  peut être définie comme suit: la quantité de matière passant de  $i$  à  $j$ , par unité de temps, est égale à  $k_{ij}x_i^\alpha x_j^\beta$  où  $\alpha$  et  $\beta$  sont des nombres réels positifs.

Reprenons le modèle de la figure (1.2) avec cette hypothèse d'échange, l'équation relative au compartiment  $i$  s'écrit :

$$\dot{x}_i = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji}x_j^\alpha x_i^\beta - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij}x_i^\alpha x_j^\beta \quad \text{pour } i \in \{1, 2, \dots, n\} \quad (1.3.6)$$

C'est ainsi que des "*relations enzymatiques*" régies par les lois d'échanges de Michaelis-Menten interviennent dans beaucoup de phénomènes, ce type d'échange entre un compartiment  $i$  et un compartiment  $j$  se traduit par une quantité de temps, passant du compartiment  $i$  au compartiment  $j$  égale à  $v_i x_i / (k_i + x_i)$ , où  $v_i$  et  $k_i$  sont les constantes de Michaelis-Menten.

Essayons, par exemple de modéliser le système compartimental, ci- après:

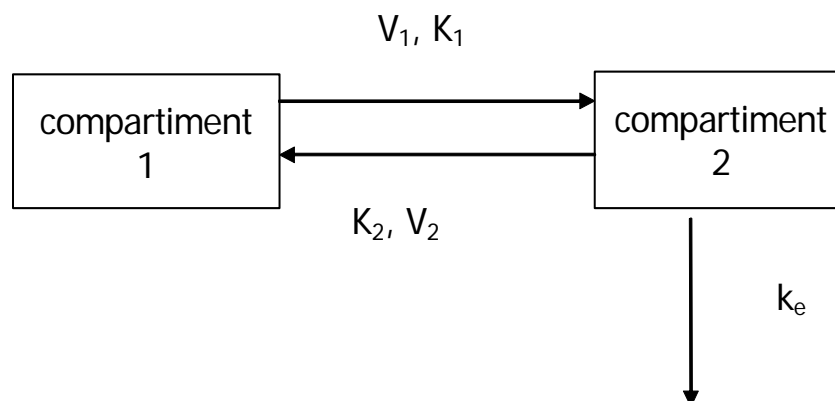


Figure (1-4) □ Echange de Michaelis-Menten

Il doit être traduit par le système différentiel :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -\frac{v_1}{k_1+x_1}x_1 + \frac{v_2}{k_2+x_2}x_2 \\ \dot{x}_2 = \frac{v_1}{k_1+x_1}x_1 - \left(k_e + \frac{v_2}{k_2+x_2}\right)x_2 \end{cases}$$

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

#### 1.4 Conclusion

La première utilité des systèmes compartimentaux est d'exprimer le phénomène biologique étudié sous une forme rigoureuse et rationnelle.

L'évaluation des  $k_{ij}$ , constantes d'échanges, fournit une indication sur la façon dont la substance se répartit entre les divers compartiments, mais le modèle a un intérêt principal résidant dans la possibilité de contrôler le système selon certains critères.

Le modèle étant posé, il comportera souvent plusieurs paramètres inconnus que nous devons identifier à partir des données expérimentales. Une fonctionnelle d'erreur sera construite et sa «*minimisation*» permettra de calculer les coefficients inconnus, pour trouver les points réalisant le minimum de cette fonctionnelle d'erreur, des méthodes pour la recherche des minima de fonctions à plusieurs variables seront nécessaires. L'identification terminée, on aura un ensemble d'équations représentant sans ambiguïté le modèle, des méthodes analytiques et numériques devront être proposées pour en trouver la solution quand elle existe, il sera alors possible d'agir sur le système au mieux de certains critères. Ce type de problème entre dans le cadre de la théorie du contrôle optimal.

## CHAPITRE 2

### LA MÉTHODE DE DÉCOMPOSITION D'ADOMIAN

#### 2.1 Introduction

La modélisation mathématique des systèmes physiques, biologiques,... mène aux équations différentielles ordinaires non linéaires, par exemple, les équations de Duffing [35], [36].

Les procédures analytiques linéarisent le système ou supposent que les non linéarités sont relativement insignifiantes. De telles procédures changent le problème réel et le rend traitable par les méthodes conventionnelles. En bref, le problème physique est purement transformé en des termes mathématiques pour lesquels la solution est aisément disponible, ceci change, parfois sérieusement, la solution.

Généralement, les méthodes numériques telles que la méthode de Runge-Kutta sont basées sur la technique de discrétisation, et elles nous permettent seulement de calculer la solution approximative pour quelques valeurs des variables de temps et d'espace. Egalement les méthodes numériques exigent des calculs intensifs, ce qui a amené à chercher une méthode réduisant significativement le calcul massif qui peut se présenter lors de l'utilisation des méthodes de discrétisation pour la résolution des problèmes non-linéaires.

Au début des années 80, Adomian [25,37] a présenté et développé une méthode dite *méthode de décomposition* pour résoudre des problèmes non linéaires, cette méthode est basée sur la recherche d'une solution sous forme d'une série et sur la décomposition en série de l'opérateur non linéaire. Ce faisant en fait intervenir des polynômes d'un type particulier appelés *polynômes d'Adomian*.

La résolution par la méthode de décomposition d'Adomian se fait comme suit :

- Décomposer l'équation donnée en deux parties linéaire et non linéaire.
- Inverser l'opérateur linéaire d'ordre le plus élevé dans les deux membres.

- Identifier les conditions initiales et les termes dont la seule variable indépendante est une approximation initiale.
- Décomposer la fonction inconnue en série où l'on déterminera ses composantes.
- Décomposer la fonction non linéaire en des termes spéciaux : *polynômes d'Adomian*.
- Trouver les termes successifs de séries-solutions par une relation récurrente utilisant les polynômes d'Adomian .

La méthode décompositionnelle est analytique, quantitative plutôt que qualitative.

Décrivons d'abord la méthode:

## 2.2 Principe de la méthode de décomposition d'Adomian

Considérons l'équation :

$$F(y(x)) = g(x) \quad (2.2.1)$$

où  $F$  représente un opérateur différentiel non linéaire possédant des termes linéaires et non linéaires.

Le terme linéaire dans  $F$  est décomposé en  $L+R$ , où  $L$  est inversible et où  $R$  est le "reste" de l'opérateur linéaire. En particulier on choisit pour  $L$  l'opérateur différentiel d'ordre le plus élevé et qui soit facilement inversible.

L'équation (2.2.1) peut être écrite comme suit :

$$Ly + Ry + Ny = g \quad (2.2.2)$$

où  $N$  représente le terme non linéaire

En tirant  $Ly$

$$Ly = g - Ry - Ny \quad (2.2.3)$$

puisque  $L$  est inversible, en opérant par son inverse  $L^{-1}$  on obtient :

$$L^{-1}Ly = L^{-1}g - L^{-1}Ry - L^{-1}Ny \quad (2.2.4)$$

une expression équivalente est la suivante :

$$y = \phi + L^{-1}g - L^{-1}Ry - L^{-1}Ny \quad (2.2.5)$$

où  $\phi$  fonction satisfaisant  $L\phi = 0$ .

Si cela correspond à un problème de valeur initiale, l'opérateur  $L^{-1}$  sera considéré comme une simple intégration définie de 0 à  $x$ , si  $L$  est l'opérateur du second-ordre, alors  $L^{-1}(\cdot) = \int_0^x \left( \int_0^x \cdot dy \right) dy$  et  $L^{-1}(Ly) = y - y(0) - xy'(0)$ , ce qui entraîne que  $\phi = y(0) + xy'(0)$ .

Des intégrations sont utilisées et les constantes sont évaluées à partir des conditions données.

La résolution de (2.2.5) pour  $y$  rapporte :

$$y = A + Bt + L^{-1}g - L^{-1}Ry - L^{-1}Ny \quad (2.2.6)$$

le terme non linéaire  $Ny$  sera égal à  $\sum_{n=0}^{\infty} A_n$  où  $A_n$  sont des polynômes spéciaux que l'on déterminera ci-dessous, et  $y$  sera décomposé en  $\sum_{n=0}^{\infty} y_n$ , avec  $y_0$  identifié comme  $A + Bt + L^{-1}g$ .

De ce fait, la solution  $y$  (quand elle existe) est représentée sous forme d'une série :

$$y = \sum_{n=0}^{\infty} y_n \quad (2.2.7)$$

appelée "série-solution" et :

$$Ny = \sum_{n=0}^{\infty} A_n \quad (2.2.8)$$

où les  $A_n$  sont les polynômes d'Adomian qui dépendent de  $y_0, y_1, \dots, y_n$  et sont obtenus à partir des relations :

$$z = \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i y_i, \quad N \left( \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i y_i \right) = \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i A_i \quad (2.2.9)$$

où  $\lambda \in \mathbb{C}$ . ces relations consistent à substituer la série  $\sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i y_i$  dans la série  $N(y) = \sum_{i=0}^{\infty} A_i$ .

Les  $A_n$  sont obtenus par les formules :

$$A_n = \frac{1}{n!} \frac{d^n}{d\lambda^n} N \left( \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i y_i \right) \Big|_{\lambda=0}, \quad n = 0.1.2..... \quad (2.2.10)$$

Reportons (2.2.7) et (2.2.8) dans (2.2.6) il vient:

$$\sum_{n=0}^{\infty} y_n = \phi + L^{-1}g - L^{-1}R \sum_{n=0}^{\infty} y_n - L^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} A_n \quad (2.2.11)$$

chaque terme de série (2.2.7) est donné par la relation récurrente :

$$\begin{cases} y_0 = \phi + L^{-1}g \\ y_1 = -L^{-1}Ry_0 - L^{-1}A_0 \\ y_2 = -L^{-1}Ry_1 - L^{-1}A_1 \\ \vdots \\ y_{n+1} = -L^{-1}Ry_n - L^{-1}A_n \end{cases} \quad (2.2.12)$$

qui détermine de proche en proche tous les  $y_i$  si l'on sait déterminer les polynômes  $A_n(y_0, y_1, \dots, y_n)$  pour tout  $n$ . on obtient donc théoriquement la solution exacte de l'équation (2.2.6).

En pratique nous utiliserons une série tronquée

$$\Phi_n = \sum_{i=0}^{n-1} y_i \quad (2.2.13)$$

Les polynomes  $A_n$  sont généralisés pour chaque non- linéarité alors que  $A_0$  dépend seulement de  $y_0$ ,  $A_1$  dépend de  $y_0$  et  $y_1$ ,  $A_2$  dépend de  $y_0, y_1$  et  $y_2$  etc...

Toutes les composantes  $y_n$  sont calculables et  $y = \sum_{n=0}^{\infty} y_n$ , il est établi que les séries  $\sum_{n=0}^{\infty} A_n$  pour  $Ny$  sont égales aux séries de Taylor généralisées pour  $g(y_0)$ , et que  $\sum_{n=0}^{\infty} y_n$  est

une série de Taylor généralisée en fonction de  $y_0$ , et les termes de la série s'approchent de zéro pour  $\frac{1}{(nm)!}$  si  $m$  est l'ordre de l'opérateur différentiel linéaire le plus élevé. Puisque la série converge rapidement, la somme partielle  $\Phi_n = \sum_{i=0}^{n-1} y_i$  peut servir comme une solution pratique. La limite  $\left[ \Phi_n = \sum_{i=0}^{n-1} y_i \right] = y$ . Il est très important d'insister sur le fait que les  $A_n$  peuvent être calculés pour des non-linéarités compliquées de la forme  $N(y, y', \dots)$  ou  $N(g(y))$ .

**Exemple 2.1.** les polynômes  $A_n$  pour  $\exp(-x^2)$  sont :

$$\begin{cases} A_0 = \exp(-x_0^2) \\ A_1 = -2x_0x_1 \exp(-x_0^2) \\ A_2 = \{2x_0^2x_1^2 - x_1^2 - 2x_0x_2\} \exp(-x_0^2) \\ \vdots \end{cases}$$

Les polynômes  $A_n$  sont donnés par les formules :

$$\begin{cases} A_0 = f(y_0) \\ A_1 = y_1 (d/dy_0) f(y_0) \\ A_2 = y_2 (d/dy_0) f(y_0) + (y_1^2/2!) (d^2/dy_0^2) f(y_0) \\ A_3 = y_3 (d/dy_0) f(y_0) + y_1y_2 (d^2/dy_0^2) f(y_0) + (y_1^3/3!) (d^3/dy_0^3) f(y_0) \end{cases} \quad (2.2.14)$$

Et peuvent être trouvés à partir de l'expression :

$$A_n = \sum_{v=1}^n c(v, n) f^{(v)}(y_0) \quad (2.2.15)$$

où le second indice dans le coefficient est l'ordre de dérivation, et le premier indice progresse de 1 jusqu'à  $n$  le long de l'ordre de dérivation.

Dans le cas linéaire  $f(y) = y$ , les  $A_n$  se réduisent à  $y_n$ , autrement,  $A_n \equiv f(y_0, y_1, \dots, y_n)$ .

**Exemple 2.2.** Pour  $f(y) = y^2$ , les polynômes sont

$$\begin{cases} A_0 = y_0^2 \\ A_1 = 2y_0y_1 \\ A_2 = y_1^2 + 2y_0y_2 \\ A_3 = 2y_1y_2 + 2y_0y_3 \\ \vdots \end{cases}$$



Il est noté que dans ce schéma, la somme des indices dans chaque terme de  $A_n$  est égale à  $n$ .

Les  $c(v, n)$  sont des produits (somme de produits) des  $v$  composantes de  $y$ . Alors  $c(1,3)$  peut être seulement  $y_3$ ,  $c(2,3)$  est  $y_1y_2$  et  $c(3,3) = \left(\frac{1}{3!}\right) y_1^3$ .

Si nous considérons l'équation :

$$y' + y - y^2 = 0$$

elle peut être écrite sous la forme :

$$\begin{cases} Ly = -y + \sum_{n=0}^{\infty} A_n \\ y = y(0) - L^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} y_n + L^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} A_n \end{cases}$$

on aura alors

$$\begin{cases} y_0 = y(0) \\ y_1 = -L^{-1}y_0 + L^{-1}A_0 = -L^{-1}y_0 + L^{-1}y_0^2 \\ y_2 = -L^{-1}y_1 + L^{-1}A_1 = -L^{-1}y_1 + L^{-1}(2y_0y_1) \\ \vdots \end{cases}$$

Si  $y(0) = 2$  nous avons  $y = 2 + 2t + 3t^2 + \frac{13}{3}t^3 + \frac{75}{12}t^4 + \dots$

Mais tout ce qui précède est formel et dans les premiers travaux de G. Adomian [37], rien n'était justifié quant à la convergence des séries  $\sum y_i$  ou, ce qui revient au même, de  $\sum A_i$ . Les travaux sur la convergence ont été réalisés d'abord par Y. Cherruault [9] puis par L. Gabet et S. Guellal et surtout K. Abbaoui [8], [27]. En particulier, la thèse de K. Abbaoui contient un ensemble original et remarquable de résultats théoriques et pratiques sur la méthode décompositionnelle qui fait que l'on peut maintenant considérer la méthode de décomposition d'Adomian comme une méthode générale pour la résolution des systèmes dynamiques non linéaires.

la méthode de décomposition d' Adomian décrite ci-dessus peut être appliquée pour la résolution d'équations différentielles ordinaires. Cette méthode réduit significativement le

calcul massif qui peut se présenter lors de l'utilisation des méthodes de discrétisation pour la résolution des problèmes non-linéaires. Aucune linéarisation ou perturbation n'est exigée.

Bien que les solutions-séries convergent rapidement seulement dans des petits intervalles; dans les grands intervalles, elles peuvent avoir une convergence très lente et alors leurs troncatures fournissent des résultats inexacts.

Le modèle compartimental est un modèle de système débouchant sur des équations fonctionnelles. Il ne sera jamais possible de trouver une solution analytique de ces équations. Ce qui nous conduit à imposer la recherche d'une solution approchée de ses équations fonctionnelles.

L'inconvénient majeure des méthodes numériques classiques comme "la méthode des différences finis" ou celle des "éléments finis" est la "discrétisation" de l'espace et du temps, de plus elles ne donnent une approximation de solution qu'en des points discrets. Par ailleurs, lorsque des paramètres (coefficients d'échanges dans le cas de systèmes compartimentaux) interviennent dans l'équation, il n'apparaissent pas explicitement dans la solution numérique trouvée. Tous ces inconvénients n'existent pas dans le cadre des méthodes décompositionnelles.

Nous donnerons un peu plus loin une application de la méthode de décomposition aux systèmes compartimentaux, sachant qu'ils sont de la forme :

$$\begin{cases} \dot{x}_i = f_i(x_1, x_2, \dots, x_p) \\ x_i(0) = c_{i0} \quad i = 1, 2, \dots, p \end{cases}$$

où les  $f_i$  sont des fonctions indéfiniment dérivables.

Nous donnons d'abord le principe de la méthode décompositionnelle pour une équation différentielle, puis aux systèmes différentiels, et finalement aux systèmes compartimentaux.

### 2.3 Principe de la méthode décompositionnelle pour une équation différentielle

Dans ce qui suit on utilisera les notations suivantes:

pour  $k = (k_1, \dots, k_n) \in \mathbb{N}^n$  et  $y = (y_1, \dots, y_n) \in \mathbb{R}^n$  on pose

$$|k| = k_1 + \dots + k_n$$

$$|nk| = k_1 + 2k_2 + \dots + nk_n$$

$$k! = k_1! \cdot \dots \cdot k_n!$$

$$y^k = y_1^{k_1} \cdot \dots \cdot y_n^{k_n}$$

$$F^{(n)}(x_0) = \frac{d^n}{dx^n} [F(x)]_{x=x_0}$$

Soit l'équation différentielle ordinaire :

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = f(y) + g(t) \\ y(0) = c_0 \end{cases} \quad (2.3.1)$$

où  $f$  est une fonction *non linéaire* connue,  $g$  est également connue.

La méthode décompositionnelle [7], [8] consiste à transformer l'équation (2.3.1) pour obtenir la *forme canonique*, puisque  $L$  est l'opérateur différentiel du premier ordre, il suffit de faire une simple intégration de 0 à  $t$ , en posant

$$L^{-1}(\cdot) = \int_0^t \cdot dt$$

on obtient :

$$y(t) = c_0 + L^{-1}f(y) + L^{-1}g(t) \quad (2.3.2)$$

La solution  $y$  sera trouvée sous la forme :

$$y = \sum_{n=0}^{\infty} y_n \quad (2.3.3)$$

et l'on décompose  $f(y)$  le terme non linéaire en série :

$$f(y) = \sum_{n=0}^{\infty} A_n \quad (2.3.4)$$

les  $A_n$  étant les polynômes d'Adomian donnés par les formules :

$$A_n = \frac{1}{n!} \frac{d^n}{d\lambda^n} f \left( \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i y_i \right) \Big|_{\lambda=0}, n = 0.1.2..... \quad (2.3.5)$$

En reportant (2.3.3) et (2.3.4) dans (2.3.2) on obtient :

$$\sum_{n=0}^{\infty} y_n = c_0 + L^{-1}g(t) + L^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} A_n \quad (2.3.6)$$

qui conduit aux formules déterminant les  $y_i$  :

$$\begin{cases} y_0 = c_0 + L^{-1}g \\ y_1 = L^{-1}A_0 \\ \vdots \\ y_{n+1} = L^{-1}A_n \\ \vdots \end{cases} \quad (2.3.7)$$

En pratique, nous utiliserons une série tronquée  $\phi_n = \sum_{i=0}^{n-1} y_i$  afin d'aboutir à une solution avec une précision donnée.

**Exemple 2.3.** : *Considérons l'équation suivante*

$$y'' - y^3 + ty = 0; y(0) = 1; y'(0) = 1$$

l'équation sera écrite sous la forme :

$$Ly - Ny + Ry = 0$$

le terme non linéaire étant donné par:

$$Ny = f(y) = y^3$$

Les polynômes d'Adomian associés à cette non linéarité sont:

$$\begin{cases} A_0 = f(y_0) = y_0^3 \\ A_1 = f^{(1)}(y_0) y_1 = 3y_0^2 y_1 \\ A_2 = f^{(1)}(y_0) y_2 + \frac{1}{2} f^{(2)}(y_0) y_1^2 = 3y_0^2 y_2 + \frac{1}{2} (6y_0 y_1^2) \\ A_3 = f^{(1)}(y_0) y_3 + f^{(2)}(y_0) y_1 y_2 + \frac{1}{6} f^{(3)}(y_0) y_1^3 \\ \quad = 3y_0^2 y_3 + 6y_0 y_1 y_2 + \frac{1}{6} (6y_1^3) \\ \vdots \end{cases}$$

où  $L = d^2/dt^2$ ,  $R = t$ ,  $L^{-1}(\cdot) = \int_0^t \left( \int_0^t [\cdot] dt \right) dt$ , opérons par  $L^{-1}$  on obtient :

$$\left\{ \begin{array}{l} y(t) = y(0) + ty'(0) + L^{-1}Ny - L^{-1}Ry \\ y_0 = 1 + t \\ y_1 = -L^{-1}Ry_0 + L^{-1}A_0 = -L^{-1}t(1+t) + L^{-1}(1+t)^3 = \frac{1}{4}t^4 + \frac{2}{3}t^3 + t^2 + t + \frac{1}{4} \\ y_2 = -L^{-1}Ry_1 + L^{-1}A_1 = -L^{-1}ty_1 + L^{-1}3y_0^2y_1 \\ \quad = -L^{-1}t \left( \frac{1}{4}t^4 + \frac{2}{3}t^3 + t^2 + t + \frac{1}{4} \right) + L^{-1}3(1+t)^2 \left( \frac{1}{4}t^4 + \frac{2}{3}t^3 + t^2 + t + \frac{1}{4} \right) \\ \quad = \frac{5}{8}t^6 + \frac{101}{60}t^5 + 3t^4 + \frac{43}{12}t^3 + \frac{19}{8}t^2 + \frac{3}{28}t^7 + \frac{3}{4}t \\ \vdots \\ y_n = -L^{-1}Ry_{n-1} + L^{-1}A_{n-1} \end{array} \right.$$

Le seul problème délicat est celui du calcul des polynômes d'Adomian  $A_n$ , beaucoup de chercheurs [7], [8] ont axés leurs travaux sur le développement de nouvelles formules permettant de les calculer de façon récurrente et simple à programmer. La formule basique (2.3.5) conduit au résultat suivant:

**Théorème 2.4.** [7], [8], [26] Si la fonction  $f$  est indéfiniment dérivable, alors les polynômes  $A_n$  sont donnés par les formules :

$$\left\{ \begin{array}{l} A_0(y_0) = f(y_0) \\ A_n(y_0, \dots, y_n) = \sum_{|nk|=n} f^{(|k|)}(y_0) \frac{y_k^k}{k!}, \quad n = 1, 2, \dots \end{array} \right. \quad (2.3.8)$$

Le corollaire suivant sert à surmonter les difficultés pouvant se produire lors de la résolution de l'équation  $|nk| = n$  (pour  $i \geq 3$ ).

**Corollaire 2.5.** [7], [8], [27] Les polynômes  $A_n$  sont donnés par les formules

$$\left\{ \begin{array}{l} A_0(y_0) = f(y_0) \\ A_n(y_0, \dots, y_n) = \sum_{|\alpha|=n} f^{(\alpha_1)}(y_0) \frac{y_1^{(\alpha_1 - \alpha_2)}}{(\alpha_1 - \alpha_2)!} \dots \frac{y_{n-1}^{(\alpha_{n-1} - \alpha_n)}}{(\alpha_{n-1} - \alpha_n)!} \frac{y_n^{(\alpha_n)}}{(\alpha_n)!} \\ \text{pour } n = 1, 2, \dots \end{array} \right. \quad (2.3.9)$$

où  $(\alpha_i)_{i=1,2,\dots,n}$  est une suite décroissante.

avec

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_n = n \\ \alpha_1 \geq \alpha_2 \geq \dots \geq \alpha_n \end{array} \right.$$

où l'on a posé  $k_1 = \alpha_1 - \alpha_2, \dots, k_{n-1} = \alpha_{n-1} - \alpha_n, k_n = \alpha_n$ .

**Remarque 2.6.**

- Il est facile de voir que si  $f$  est linéaire, les  $A_n$  se réduisent à  $A_n = f(y_n)$ ,  $n \in N$ .

Le corollaire suivant représente un cas particulier du théorème précédent:

**Corollaire 2.7.** [7], [8], [27] Si, dans le théorème 2.4, on pose  $y_i = a_i t^i$  dans la formule (2.3.8), on obtient alors

$$A_n(y_0, \dots, y_n) = t^n A_n(a_0, \dots, a_n) \quad (2.3.10)$$

Il suffit d'expliciter les formules (2.3.8) dans ce cas particulier [7], [8].

Revenons à l'équation différentielle (2.3.1)

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = f(y) + g(t) \\ y(0) = c_0 \end{cases}$$

pour laquelle il devient possible de justifier la convergence de la méthode d'Adomian dans le cas d'une équation différentielle en donnant le

**Théorème 2.8.** [7], [8] Si  $f$  est indéfiniment dérivable en  $y_0$  et si  $g$  est développable en série entière au voisinage de  $t_0 = 0$  alors la solution de l'équation différentielle (2.3.1) est donnée par le schéma:

$$\begin{cases} y_0 = y(0) \\ y_{n+1} = L^{-1} A_n + L^{-1} \beta_n t^n, \quad n = 0, 1, \dots \\ \text{où } \beta_n = g^{(n)}(0) / n! \end{cases} \quad (2.3.11)$$

qui est la série de Taylor.

On en déduit le corollaire suivant:

**Corollaire 2.9.** [7], [8] Si  $g = 0$  alors nous avons

$$A_n = \frac{y^{n+1}(0) t^n}{n!} \quad (2.3.12)$$

De plus, si  $f^{(k)}(y_0) \leq M$  pour tout  $k$  entier, la série solution de l'équation différentielle est absolument convergente dans l'intervalle  $[-1/M, 1/M]$  et l'on a:

$$|y_n| \leq M^n t^n / n \quad (2.3.13)$$

Avant de passer à la généralisation de ces résultats à des systèmes différentiels nous allons donner les principaux résultats de convergence dans le cadre fonctionnel général.

### 2.3.1 Convergence de la méthode décompositionnelle dans le cas général

Soit l'équation fonctionnelle

$$y - N(y) = f \quad (2.3.14)$$

où  $N$  est un opérateur d'un espace de Hilbert  $H$  dans lui même. La fonction  $f$  étant donnée dans  $H$  on cherche une solution  $y \in H$  satisfaisant (2.3.14).

Rappelons que nous cherchons une solution sous la forme

$$y = \sum_{i=0}^{\infty} y_i \quad (2.3.15)$$

et que l'opérateur  $N$  est décomposé en série, à savoir:

$$N(y) = \sum_{n=0}^{\infty} A_n \quad (2.3.16)$$

Les polynômes  $A_n$  sont obtenus grâce à la formule suivante

$$n!A_n = \frac{d^n}{d\lambda^n} \left[ N \left( \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i y_i \right) \right]_{\lambda=0}, \quad n = 0.1.2..... \quad (2.3.17)$$

Pour le moment ces relations sont formelles et rien n'est prouvé sur la convergence des séries. Toute l'astuce de la méthode va consister à ramener les hypothèses à des propriétés de  $N$  et de ses dérivées au point  $y_0 = f$ .

Rappelons encore que les  $y_i$  sont obtenues à partir des formules suivantes

$$y_0 = f, \quad y_1 = A_0, \dots, y_n = A_{n-1}, \dots \quad (2.3.18)$$

qui définissent explicitement les termes de la série  $\sum y_n$  à partir du moment où l'on sait calculer  $A_i(y_0, y_1, \dots, y_i)$  pour tout indice  $i$ .

D'après (2.3.18) on a  $\sum_{n=0}^{\infty} y_n = f + \sum_{n=0}^{\infty} A_n$  et prouver la convergence de  $\sum y_n$  équivaut à prouver celle de  $\sum A_n$ .

Arrivons à un résultat de convergence:

**Théorème 2.10.** [7] *si l'opérateur  $N$  est une contraction ( $\|N\| < \delta < 1$ ) alors la série des  $y_i$  converge. De plus  $\sum_{n=0}^{\infty} y_n$  est solution de l'équation  $y - N(y) = f$ .*

**Remarque 2.11.** *Nous disposons d'une méthode très simple pour résoudre les équations fonctionnelles de différents types. Dès que l'on sait calculer les polynômes  $A_n$ , on sait obtenir les termes de la série solution  $\sum y_i$ . De plus, nous avons donné des formules pratiques, pour le calcul de ces polynômes et qui sont susceptibles d'être programmés dans le cadre de logiciels de calcul formel. En outre, lors de l'utilisation d'une série tronquée, on peut déterminer le nombre de termes à choisir afin d'obtenir une précision donnée.*

Nous allons, dans la suite, examiner l'extension de la méthode à des fonctions de plusieurs variables ainsi qu'à des systèmes d'équations différentielles.

### 2.3.2 Polynômes d'Adomian pour une fonction à une seule variable

**Définition 2.12.** *Soit une fonction à  $p$  variables, indéfiniment différentiable.*

*Les polynômes d'Adomian relativement à cette fonction sont donnés par:*

$$A_n(y_{01}, y_{11}, \dots, y_{n1}, y_{02}, \dots, y_{n2}, \dots, y_{0p}, \dots, y_{np}) \\ = \frac{1}{n!} \left. \frac{d^n}{d\lambda^n} f(y_1, \dots, y_p) \right|_{\lambda=0}$$

Les  $y_i$  sont obtenues grâce aux formules :

$$y_1 = \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i y_{i1}, \dots, y_p = \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i y_{ip}$$

Pour  $p = 1$  nous avons vue que

$$\begin{cases} A_0(y_0) = f(y_0) \\ A_n(y_0, \dots, y_n) = \sum_{|\alpha|=n} f^{(\alpha)}(y_0) \frac{y_1^{(\alpha_1 - \alpha_2)}}{(\alpha_1 - \alpha_2)!} \dots \frac{y_{n-1}^{(\alpha_{n-1} - \alpha_n)}}{(\alpha_{n-1} - \alpha_n)!} \frac{y_n^{(\alpha_n)}}{(\alpha_n)!} \\ \text{pour } n = 1, 2, \dots \end{cases}$$

où  $(\alpha_i)_{i=1, \dots, n}$  désigne une suite décroissante.

Par un simple programme, tous les  $\alpha_i$  solutions de l'équation  $\alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_n = n$  avec  $\alpha_1 \geq \alpha_2 \geq \dots \geq \alpha_n$  peuvent être calculées sans aucune difficulté pour  $n$  quelconque.

Par exemple, pour  $n = 8$ , on obtient



1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	0
2	2	1	1	1	1	0	0
2	2	2	1	1	0	0	0
2	2	2	2	0	0	0	0
3	1	1	1	1	1	0	0
3	2	1	1	1	0	0	0
3	2	2	1	0	0	0	0
3	3	1	1	0	0	0	0
3	3	2	0	0	0	0	0
4	1	1	1	1	0	0	0
4	2	1	1	0	0	0	0
4	2	2	0	0	0	0	0
4	3	1	0	0	0	0	0
4	4	0	0	0	0	0	0
5	1	1	1	0	0	0	0
5	2	1	0	0	0	0	0
5	3	0	0	0	0	0	0
6	1	1	0	0	0	0	0
6	2	0	0	0	0	0	0
7	1	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0

Listons les polynômes  $A_n$  pour  $n = 0, 1, \dots, 8$ .

$$\begin{aligned}
A_0 &= f(y_0) \\
A_1 &= f^{(1)}(y_0) y_1 \\
A_2 &= f^{(1)}(y_0) y_2 + \frac{1}{2} f^{(2)}(y_0) y_1^2 \\
A_3 &= f^{(1)}(y_0) y_3 + f^{(2)}(y_0) y_1 y_2 + \frac{1}{6} f^{(3)}(y_0) y_1^3 \\
A_4 &= f^{(1)}(y_0) y_4 + f^{(2)}(y_0) \{y_1 y_3 + \frac{1}{2} y_2^2\} + \frac{1}{2} f^{(3)}(y_0) y_1^2 y_2 + \frac{1}{24} f^{(4)}(y_0) y_1^4 \\
A_5 &= f^{(1)}(y_0) y_5 + f^{(2)}(y_0) \{y_1 y_4 + y_2 y_3\} + \frac{1}{2} f^{(3)}(y_0) \{y_1^2 y_3 + y_1 y_2^2\} \\
A_5 &= f^{(1)}(y_0) y_5 + f^{(2)}(y_0) \{y_1 y_4 + y_2 y_3\} + \frac{1}{2} f^{(3)}(y_0) \{y_1^2 y_3 + y_1 y_2^2\} \\
&\quad + \frac{1}{6} f^{(4)}(y_0) y_1^3 y_2 + \frac{1}{120} f^{(5)}(y_0) y_1^5 \\
A_6 &= f^{(1)}(y_0) y_6 + f^{(2)}(y_0) \{y_1 y_5 + y_2 y_4 + \frac{1}{2} y_3^2\} + f^{(3)}(y_0) \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{2} y_1^2 y_4 + y_1 y_2 y_3 \\ + \frac{1}{6} y_2^3 \end{array} \right\} \\
&\quad + f^{(4)}(y_0) \left\{ \frac{1}{6} y_1^3 y_3 + \frac{1}{4} y_1^2 y_2^2 \right\} + \frac{1}{24} f^{(5)}(y_0) y_1^4 y_2 + \frac{1}{720} f^{(6)}(y_0) y_1^6 \\
A_7 &= f^{(1)}(y_0) y_7 + f^{(2)}(y_0) \{y_1 y_6 + y_2 y_5 + y_3 y_4\} + f^{(3)}(y_0) \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{2} y_1^2 y_5 + \\ y_1 y_2 y_4 \\ + \frac{1}{2} y_1 y_3^2 + \\ \frac{1}{2} y_2^2 y_3 \end{array} \right\} \\
&\quad + f^{(4)}(y_0) \left\{ \frac{1}{6} y_1^3 y_4 + \frac{1}{2} y_1^2 y_2 y_3 + \frac{1}{6} y_1 y_2^3 \right\} + f^{(5)}(y_0) \left\{ \frac{1}{24} y_1^4 y_3 + \frac{1}{12} y_1^3 y_2^2 \right\} \\
&\quad + \frac{1}{120} f^{(6)}(y_0) y_1^5 y_2 + \frac{1}{504} f^{(7)}(y_0) y_1^7 \\
A_8 &= f^{(1)}(y_0) y_8 + f^{(2)}(y_0) \{y_1 y_7 + y_2 y_6 + y_3 y_5 + \frac{1}{2} y_4^2\} + \\
&\quad f^{(3)}(y_0) \left\{ \frac{1}{2} y_1^2 y_6 + y_1 y_2 y_5 + y_1 y_3 y_4 + \frac{1}{2} y_2 y_4 + \frac{1}{2} y_2^2 y_4 \right\} \\
&\quad + f^{(4)}(y_0) \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{6} y_1^3 y_5 + \frac{1}{2} y_1^2 y_2 y_4 \\ + \frac{1}{4} y_1^2 y_3^2 + \frac{1}{2} y_1 y_2^2 y_3 \\ + \frac{1}{24} y_2^4 \end{array} \right\} + f^{(5)}(y_0) \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{24} y_1^4 y_4 + \frac{1}{6} y_1^3 y_2 y_3 \\ + \frac{1}{12} y_1^2 y_2^3 \end{array} \right\} \\
&\quad + f^{(6)}(y_0) \left\{ \frac{1}{120} y_1^5 y_3 + \frac{1}{48} y_1^4 y_2^2 \right\} + \frac{1}{120} f^{(7)}(y_0) y_1^6 y_2 + \frac{1}{40320} f^{(8)}(y_0) y_1^8
\end{aligned}$$

### 2.3.3 Polynômes d'Adomian pour une fonction à deux variables

Pour une fonction à deux variables les polynômes d'Adomian sont donnés par

$$\left\{ \begin{array}{l} A_n = (y_0, \dots, y_n; z_0, \dots, z_n) \\ = 1/n! (d^n / d\lambda^n) f(y, z)|_{\lambda=0} \end{array} \right. \quad (2.3.19)$$

où

$$\left\{ \begin{array}{l} y = \sum_{i=0}^n \lambda^i y_i \\ z = \sum_{i=0}^n \lambda^i z_i \end{array} \right.$$

**Théorème 2.13.** [7] *Si la fonction  $f$  est indéfiniment dérivable, nous aurons les formules de  $A_n$  suivantes:*

$$\begin{cases} A_0(y_0, z_0) = f(y_0, z_0) \\ A(y_0, \dots, y_n; z_0, \dots, z_n) = \sum_{|p+q|} \frac{y^p}{|p|!} \frac{z^q}{|q|!} \frac{\partial^{|p+q|}}{\partial y^{|p|} \partial z^{|q|}} f(y_0, z_0) \end{cases} \quad (2.3.20)$$

Sachant que

$$\begin{cases} |p| = p_1 + p_2 + \dots + p_n \\ |q| = q_1 + q_2 + \dots + q_n \end{cases}$$

on obtient

$$\begin{cases} A_0(y_0, z_0) = f(y_0, z_0) \\ A_n(y_0, \dots, y_n; z_0, \dots, z_n) = \sum_{p_1+2p_2+\dots+n p_n+q_1+\dots+n q_n} \frac{y_1^{p_1}}{p_1!} \cdots \frac{y_n^{p_n}}{p_n!} \frac{z_1^{q_1}}{q_1!} \cdots \frac{z_n^{q_n}}{q_n!} \\ \frac{\partial^{p_1+\dots+p_n+q_1+\dots+q_n}}{\partial y^{p_1+\dots+p_n} \partial z^{q_1+\dots+q_n}} f(y_0, z_0) \end{cases} \quad (2.3.21)$$

En posant

$$\begin{cases} p_1 = \alpha_1 - \alpha_2 \\ p_2 = \alpha_2 - \alpha_3 \\ \vdots \\ p_{n-1} = \alpha_{n-1} - \alpha_n \\ p_n = \alpha_n \end{cases} \quad \begin{cases} q_1 = \beta_1 - \beta_2 \\ q_2 = \beta_2 - \beta_3 \\ \vdots \\ q_{n-1} = \beta_{n-1} - \beta_n \\ q_n = \beta_n \end{cases}$$

on obtient les formules du :

**Corollaire 2.14.** [7] *En se servant des hypothèses du théorème 2.13, les polynômes  $A_n$  seront donnés par les expressions:*

$$\begin{cases} A_0(y_0, z_0) = f(y_0, z_0) \\ A_n(y_0, \dots, y_n; z_0, \dots, z_n) = \sum_{\alpha_1+\dots+\alpha_n+\beta_1+\dots+\beta_n=n} \frac{y_1^{(\alpha_1-\alpha_2)}}{(\alpha_1-\alpha_2)!} \cdots \frac{y_n^{(\alpha_n)}}{(\alpha_n)!} \frac{z_1^{(\beta_1-\beta_2)}}{(\beta_1-\beta_2)!} \cdots \frac{z_n^{(\beta_n)}}{(\beta_n)!} \\ \frac{\partial^{\alpha_1+\beta_1}}{\partial y^{\alpha_1} \partial z^{\beta_1}} f(y_0, z_0) \end{cases} \quad (2.3.22)$$

où les  $(\alpha_i)$  et les  $(\beta_i)$  sont deux suites décroissantes.

Ces formules sont aisément généralisables à  $n$  variables. les polynômes d'Adomian pour une fonction à deux variables peuvent être facilement calculés.

Les entiers solutions de

$$\alpha_1 + \dots + \alpha_n + \beta_1 + \dots + \beta_n = n$$

avec

$$\begin{cases} \alpha_1 \geq \alpha_2 \geq \dots \geq \alpha_n \\ \beta_1 \geq \beta_2 \geq \dots \geq \beta_n \end{cases}$$

seront calculés par un simple programme: par exemple pour  $n \equiv 3$

$$\begin{array}{cccccc} 3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 2 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 2 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \end{array}$$

Listons les  $A_n$  pour  $n = 0, 1, 2, 3$  en introduisant les notations :

$$\left. \frac{\partial^{\nu+\mu}}{\partial \nu \partial \mu} f(y(\lambda), z(\lambda)) \right|_{\lambda=0} = f_{\nu,\mu}(y_0, z_0) \quad (2.3.23)$$

$$A_0 = f_{0.0}(y_0, z_0)$$

$$A_1 = y_1 f_{1.0}(y_0, z_0) + z_1 f_{0.1}(y_0, z_0)$$

$$A_2 = y_2 f_{2.0}(y_0, z_0) + z_2 f_{0.2}(y_0, z_0) + \frac{1}{2} y_1^2 f_{2.0}(y_0, z_0) + \frac{1}{2!} z_1^2 f_{0.2}(y_0, z_0) + y_1 z_1 f_{2.2}(y_0, z_0)$$

$$A_3 = y_3 f_{3.0}(y_0, z_0) + y_3 f_{0.3}(y_0, z_0) + y_1 y_2 f_{2.0}(y_0, z_0) + z_1 z_2 f_{0.2}(y_0, z_0) + \{y_1 z_2 + y_2 z_1\} f_{1.1} y \frac{1}{3!} y_1^3 f_{3.0}(y_0, z_0) + \frac{1}{3!} z_1^3 f_{0.3}(y_0, z_0)$$

## 2.4 Principe de la méthode décompositionnelle pour un système différentiel

Considérons le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{dy_i}{dt} = f_i(y_1, \dots, y_p) + g_i(t) \\ y_i(0) = c_{i0} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, p \quad (2.4.1)$$

où les fonctions  $f_i$  et  $g_i$  sont données et l'on cherche la solution sous la forme

$$y_i = \sum_{n=0}^{\infty} y_{in}, \quad i = 1, \dots, p \quad (2.4.2)$$

Les termes non linéaires sont décomposés comme suit :

$$f_i(y_1, \dots, y_p) = \sum_{n=0}^{\infty} A_{in} \quad (2.4.3)$$

où les polynômes d'Adomian [7]  $A_{in}$  dépendent de  $y_{01}, \dots, y_{n1}, y_{02}, \dots, y_{n2}, \dots, y_{0p}, \dots, y_{np}$ .

On les obtient à partir des formules de définition de  $A_n$  soit:

$$\begin{aligned} & A_{in}(y_{01}, \dots, y_{n1}, y_{02}, \dots, y_{n2}, \dots, y_{0p}, \dots, y_{np}) \\ &= \frac{1}{n!} \frac{d^n}{d\lambda^n} f_i(y_1, y_2, \dots, y_p) \Big|_{\lambda=0} \end{aligned} \quad (2.4.4)$$

où les  $y_i$  sont pris sous la forme

$$y_1 = \sum_{i=0}^n \lambda^i y_{i1}, \quad y_2 = \sum_{i=0}^n \lambda^i y_{i2}, \quad \dots, \quad y_p = \sum_{i=0}^n \lambda^i y_{ip}. \quad (2.4.5)$$

D'après le paragraphe précédent les  $A_{in}$  sont donnés par les formules

$$\begin{cases} A_{i0}(y_{01}, \dots, y_{0p}) = f_i(y_{01}, \dots, y_{0p}) \\ A_{in}(y_{01}, \dots, y_{n1}, \dots, y_{1p}, \dots, y_{np}) = \sum_{k_{11}+\dots+nk_{1n}+\dots+k_{p1}+\dots+nk_{pn}=n} \frac{y_{11}^{k_{11}} \dots y_{1n}^{k_{1n}} \dots y_{p1}^{k_{p1}} \dots y_{pn}^{k_{pn}}}{k_{11}! \dots k_{1n}! \dots k_{p1}! \dots k_{pn}!} \\ \left( \frac{\partial^{k_{11}+\dots+k_{1n}+\dots+k_{p1}+\dots+k_{pn}}}{\partial y_1^{k_{11}+\dots+k_{1n}} \dots \partial y_p^{k_{p1}+\dots+k_{pn}}} f_i(y_{01}, \dots, y_{np}) \right) \end{cases} \quad (2.4.6)$$

Les polynômes d'Adomian  $A_{in}$  sont calculés en utilisant la formule (2.4.6) (Abbaoui 1995, Cherrault 1998, Khelifa 2002)

En passant à la forme canonique d'Adomian  $L^{-1}(\cdot) = \int_0^t \cdot dt$  et en utilisant (2.4.2) et (2.4.3) on obtient les relations:

$$\sum_{n=0}^{\infty} y_{in} = c_{i0} + L^{-1}g_i(t) + L^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} A_{in}, \quad i = 1, \dots, p \quad (2.4.7)$$

qui donnent les  $y_{in}$  à l'aide des formules :

$$\begin{cases} y_{i0} = c_{i0} + L^{-1}(g_i) \\ y_{i1} = L^{-1}A_{i0} \\ y_{i2} = L^{-1}A_{i1} \\ \vdots \\ y_{in+1} = L^{-1}A_{in} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, p \quad (2.4.8)$$

On peut généraliser tous les résultats donnés dans le cas d'une équation différentielle.

En particulier nous avons le théorème suivant :

**Théorème 2.15.** [7] [24] Si, dans le théorème 2.13, on pose  $y_{in} = a_{in}t^i$ , alors les polynômes d'Adomian vérifient les relations :

$$A_{in}(y_{01}, \dots, y_{n1}, \dots, y_{1p}, \dots, y_{np}) = t^n A_{in}(a_{01}, \dots, a_{n1}, \dots, a_{1p}, \dots, a_{np}) \quad (2.4.9)$$

**Théorème 2.16.** [7] Supposons les  $f_i$  indéfiniment dérivables en  $y_0$  et les  $g_i$  développables en séries entières au voisinage de  $t_0 = 0$ .

Les solutions du système (2.4.1) sont de la forme:

$$y_i = \sum_{n=0}^{\infty} c_{in} \frac{t^n}{n!}, \quad i = 1, \dots, p \quad (2.4.10)$$

où les  $c_{in}$  sont données par les formules:

$$\begin{cases} c_{i0} = y_i(0) \\ c_{i1} = f_i(c_{i0}, \dots, c_{p0}) + g_i(0) \\ \vdots \\ c_{i,n+1} = g_i^{(n)}(0) + \sum_{k_{11}+\dots+k_{1n}+k_{p1}+\dots+k_{pn}} \frac{n!}{(1)^{k_{11}+\dots+k_{p1}} (n)!^{k_{1n}+\dots+k_{pn}}} \\ \frac{c_{11}^{k_{11}} \dots c_{1n}^{k_{1n}} \dots c_{p1}^{k_{p1}} \dots c_{pn}^{k_{pn}}}{k_{11}! \dots k_{1n}! \dots k_{p1}! \dots k_{pn}!} \frac{\partial^{k_{11}+\dots+k_{1n}+\dots+k_{p1}+\dots+k_{pn}}}{\partial y_1^{11+\dots+k_{1n}} \partial y_p^{k_{p1}+\dots+k_{pn}}} f_i(y_{01}, \dots, y_{0p}), \text{ pour } i = 1, 2, \dots, p \end{cases} \quad (2.4.11)$$

ce résultat implique le

**Corollaire 2.17.** [7] *Si les  $g_i$  sont non nulles, les solutions du système différentiel (2.4.1) sont données par (2.4.10) et (2.4.11) avec: dans les expressions donnant les  $c_{in}$ ,  $g_i(0) = 0$  et  $g_i^n(0) = 0$  pour tout  $n$  et tout  $i = 1, \dots, p$ .*

Ce qui entraîne que la méthode d'Adomian coïncide avec la méthode de Runge-Kutta pour n'importe quel ordre (dans le cas où les  $g_i$  sont nulles). Cela provient du fait que les méthodes de Runge-Kutta sont déduites de développement de Taylor et elles découlent des relations (2.4.11) lorsque les  $g_i \equiv 0$ . La technique de Runge-Kutta implique le calcul de  $f(x, y)$ , dans le cas d'une fonction de deux variables, en un grand nombre de points de  $\mathbb{R}^2$  (de  $\mathbb{R}^p$  dans le cas générale) et l'on ne trouve la solution que sur un *ensemble discret* de  $[0, \infty[$ , qui est tout à fait le contraire pour les méthodes décompositionnelles. De plus, les méthodes de Runge-Kutta ne permettent pas de suivre facilement l'évolution des erreurs. Par contre, les méthodes décompositionnelles permettent d'obtenir la solution en fonction *explicite* de la variable temps ( $t$ ) et l'on peut estimer l'*erreur* commise en troncquant les séries-solutions. Ces méthodes sont *plus générales* que celles de Runge-Kutta. En outre, les deux méthodes, pour le même ordre et le même pas de discrétisation donnent *régoureusement* la même solution<sup>1</sup>.

Après avoir fait une étude sur l'application de la méthode décompositionnelle aux systèmes différentiels, on va voir comment applique-t-on cette technique aux systèmes compartimentaux.

Les systèmes compartimentaux s'écrivent sous la forme

$$\begin{cases} \dot{x}_i = f_i(x_1, x_2, \dots, x_p) \\ x_i(0) = c_{i0} \end{cases} \quad i = 1, 2, \dots, p \quad (2.4.12)$$

où les  $f_i$  sont indéfiniment dérivables. Cela correspond au cas où les  $g_i \equiv 0$ .

on a donc le théorème suivant:

**Théorème 2.18.** [7] *La solution du système compartimental (2.4.12) s'écrit sous la forme*

$$x_i = \sum_{n=0}^{\infty} c_{in} \frac{t^n}{n!} \quad i = 1, 2, \dots, p \quad (2.4.13)$$

où les  $c_{in}$  sont donnés par les relations de récurrence (2.4.11) où l'on a posé  $g_i \equiv 0$

---

<sup>1</sup>ce qu'ils l'ont pu vérifier numériquement [27]

Il s'agit d'un résultat important qui permet d'exprimer de façon explicite la solution d'un système compartimental non linéaire.

## 2.5 La méthode décompositionnelle et le modèle compartimental non linéaire

Vue la non-linéarité de quelques systèmes compartimentaux, la méthode décompositionnelle est la méthode spécifique pour résoudre des problèmes liés à la résolution de système d'équations fonctionnelles non linéaires.

Dans notre travail, nous envisagerons de traiter les modèles compartimentaux non linéaires schématisés par l'équation différentielle :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = g(x) + f(t) \\ x(0) = a(t) \end{cases} \quad (2.5.1)$$

De tels modèles sont souvent utilisés pour illustrer l'étude des systèmes de biomédecine, pharmacocinétique et écologique, dans cette étude, on s'intéressera aux deux types de non linéarité, le premier est l'élimination cinétique de *Méchaelis-Menten* dont la fonction non linéaire  $g(x)$  est de la forme :

$$g(x) = \frac{v_m}{k_m + x}x \quad (2.5.2)$$

où  $g(x)$  décrit la capacité limitée d'excitation d'une substance contenue dans un seul compartiment,  $v_m$  dénote la vélocité maximale d'excitation,  $k_m$  la constante de Méchaelis-Menten et  $x(t)$  représente la concentration d'une substance dans un compartiment à l'instant  $t$ .

Le deuxième type de non linéarité est la fonction de *Langmuir*: Un échange de ce type entre un compartiment  $i$  et un compartiment  $j$  se traduit par une quantité (par unité de temps) passant du compartiment  $i$  au compartiment  $j$  égale à :  $k_{ji}(1 - s_j x_j)x_i$ , où  $k_{ji}$  et  $s_j$  sont des constantes.

L'obtention des équations différentielles d'un modèle compartimental nécessite la définition du nombre et de la qualité des compartiments, puis il convient de préciser l'existence ou la non existence d'échange entre les compartiments définis.

Trois modèles vont illustrer notre application :



▷ **Le modèle 1:** Deux compartiments où les échanges entre eux sont d'un coté linéaire et de l'autre non linéaire de type "*Michaelis-Menten*".

▷ **Le modèle 2:** Deux compartiments où les échanges entre eux sont non linéaires et de type *Michaelis-Menten*.

▷ **Le modèle 3:** Un modèle faisant apparaître un autre type de non linéarité dit *Langmuir* :

▷ Deux échanges, l'un est linéaire et l'autre de type *Langmuir*.

▷ Deux échanges non linéaires sont tous les deux de type *Langmuir*.

▷ Deux échanges non linéaires, l'un est de type *Michaelis-Menten* et l'autre est de type *Langmuir*.

### 2.5.1 Application de la méthode d'Adomian pour deux échanges, linéaire et non linéaire

Un système à deux compartiments comportant deux échanges l'un linéaire et l'autre non linéaire est schématisé par:

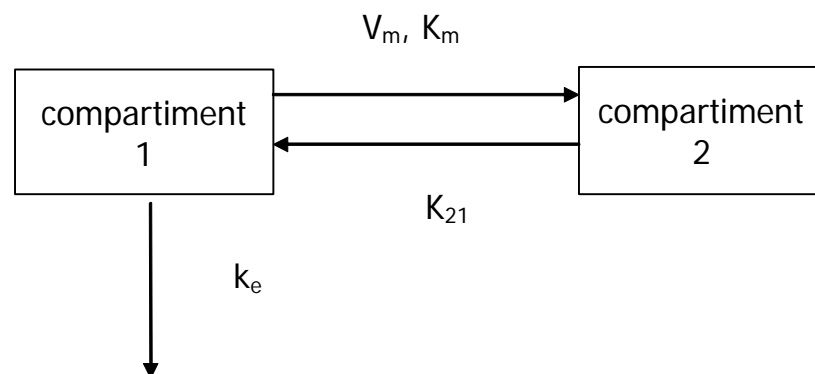


Figure (2-1) □ Modèle 1 (échange linéaire et Michaelis-Menten)

- l'échange du compartiment 1 vers le compartiment 2 est non linéaire de type Michaelis-Menten où  $k_m$  et  $V_m$  sont les constantes.
- l'échange du compartiment 2 vers le compartiment 1 est linéaire.
- $k_e$  : un échange avec l'extérieur.

Le modèle ci-dessus doit être traduit par le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = - \left( \frac{V_m}{k_m + x_1} + k_e \right) x_1 + k_{21} x_2 \\ x_2 = \frac{V_m}{k_m + x_1} x_1 - k_{21} x_2 \\ x_1(0) = \alpha, x_2(0) = 0, \alpha \text{ mesuré.} \end{cases} \quad (2.5.3)$$

l'opérateur différentiel est du premier degré  $L = \frac{dx}{dt}$ .

donc  $L^{-1}(\cdot) = \int_0^t \cdot du$ , ce qui entraîne que la forme canonique proposée par la méthode de décomposition d'Adomian est la suivante

$$\begin{cases} x_1 = \alpha - k_e L^{-1} \sum_{K=0}^{\infty} x_{1k} + k_{21} L^{-1} \sum_{K=0}^{\infty} x_{2k} - L^{-1} \sum_{K=0}^{\infty} A_k \\ x_2 = L^{-1} \sum_{K=0}^{\infty} A_k - k_{21} L^{-1} \sum_{K=0}^{\infty} x_{2k} \end{cases} \quad (2.5.4)$$

où l'on a posé :

$$x_1 = \sum_{K=0}^{\infty} x_{1k}, \quad x_2 = \sum_{K=0}^{\infty} x_{2k}, \quad \frac{V_m}{k_m + x_1} = \sum_{K=0}^{\infty} A_k$$

et où les  $A_k$  sont les polynômes d'Adomian associés à la non linéarité.

Utilisons la formule suivante donnant les  $A_k$  :

$$\begin{cases} A_0 = f(0) \\ A_k(x_{10}, \dots, x_{1k}) = \sum_{\alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_k = k} \frac{d^{\alpha_1}}{dx^{\alpha_1}} f(x_{10}) \frac{x_{11}^{(\alpha_1 - \alpha_2)}}{(\alpha_1 - \alpha_2)!} \dots \frac{x_{1(k-1)}^{(\alpha_k - 1 - \alpha_k)}}{(\alpha_k - 1 - \alpha_k)!} \frac{x_{1k}^{\alpha_k}}{\alpha_k!}; k \neq 0 \end{cases}$$

où les  $(\alpha_i)_{i=1,2,\dots,k}$  forment une suite décroissante.

On a alors

$$\begin{cases} A_0 = g(x_{10}) = \frac{V_m}{k_m + x_{10}} x_{10} \\ A_1 = x_{11} g^{(1)}(x_{10}) = x_{11} \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^2} \\ A_2 = x_{12} g^{(1)}(x_{10}) + \frac{x_{11}^2}{2!} g^{(2)}(x_{10}) = x_{12} \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^2} - x_{11}^2 \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^3} \\ A_3 = x_{13} g^{(1)}(x_{10}) + x_{11} x_{12} g^{(2)}(x_{10}) + \frac{x_{11}^3}{3!} g^{(3)}(x_{10}) \\ = x_{13} \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^2} - 2 \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^3} x_{11} x_{12} + x_{11}^3 \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^4} \\ \vdots \end{cases}$$

et ainsi de suite...

$$\phi_{1k} = \sum_{j=0}^{k-1} x_{1j}, \quad \phi_{2k} = \sum_{j=0}^{k-1} x_{2j}$$

sont les approximations à l'ordre  $k$  pour  $x_1(t)$  et  $x_2(t)$  respectivement où  $x_{1j}$  et  $x_{2j}$  sont obtenus à partir des formules (2.5.4).

On peut donc écrire:

$$\begin{cases} x_{10} = \alpha, x_{20} = 0 \\ x_{1j} = -k_e L^{-1} x_{1(j-1)} + k_{21} L^{-1} x_{2(j-1)} - L^{-1} A_{j-1} \\ x_{2j} = L^{-1} A_{j-1} - k_{21} L^{-1} x_{2(j-1)} \text{ pour } j \neq 0 \end{cases} \quad (2.5.5)$$

où les paramètres  $(V_m, k_m, k_{21}, k_e)$  sont non fixés.

Ainsi

$$x_{10} = \alpha$$

$$x_{20} = 0$$

$A_0$  est donné par la relation

$$A_0 = g(x_{10}) = \frac{V_m}{k_m + x_{10}} x_{10}$$

On obtient donc les solutions  $x_{11}, x_{21}$

$$x_{11} = -k_e L^{-1} x_{10} + k_{21} L^{-1} x_{20} - L^{-1} A_0$$

$$x_{11} = -k_e \int_0^t x_{10} du + k_{21} \int_0^t x_{20} du - \int_0^t A_0(u) du$$

$$= -k_e \int_0^t \alpha du + k_{21} \int_0^t 0 du - \int_0^t \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} du$$

$$= -k_e \alpha t - \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} t$$

$$= -\left(\alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)}\right) t$$

De même

$$x_{21} = L^{-1} A_0 - k_{21} L^{-1} x_{20}$$

$$x_{21} = \int_0^t A_0(u) du - k_{21} \int_0^t x_{20} du$$

$$\int_0^t \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} du - k_{21} \int_0^t 0 du$$

$$= \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} t$$

Le polynôme  $A_1$  associé à la non linéarité est :

$$\begin{cases} A_1 = x_{11} g^{(1)}(x_{10}) = x_{11} \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^2} \\ = -\left(\alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)}\right) t \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^2} \end{cases}$$

Puis les solutions seront données comme suit:

$$\begin{aligned}
x_{12} &= -k_e L^{-1} x_{11} + k_{21} L^{-1} x_{21} - L^{-1} A_1 \\
x_{12} &= -k_e \int_0^t x_{11} du + k_{21} \int_0^t x_{21} du - \int_0^t A_1(u) du \\
&= -k_e \int_0^t \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) du + k_{21} \int_0^t \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} u du - \\
&\int_0^t \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} u du \\
&= \left( \alpha k_e^2 + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} k_e \right) \frac{t^2}{2} + k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \frac{t^2}{2} + \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} \frac{t^2}{2} \\
&= \left[ \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \left( k_e + \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) + k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right] \frac{t^2}{2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{22} &= L^{-1} A_1 - k_{21} L^{-1} x_{21} \\
x_{22} &= \int_0^t A_1(u) du - k_{21} \int_0^t x_{21} du \\
&= \int_0^t \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) u \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} du - k_{21} \int_0^t \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} u du \\
&= - \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} \frac{t^2}{2} - k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \frac{t^2}{2} \\
&= - \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \left[ \left( k_e + \frac{V_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) \frac{k_m}{(k_m + \alpha)} + k_{21} \right] \frac{t^2}{2}
\end{aligned}$$

De même pour  $A_2, x_{13}$  et  $x_{23}$ .

$$\begin{aligned}
A_2 &= x_{12} g^{(1)}(x_{10}) + \frac{x_{11}^2}{2!} g^{(2)}(x_{10}) = x_{12} \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^2} - x_{11}^2 \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^3} \\
&= \left\{ \begin{array}{l} \left[ \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \left( k_e + \frac{V_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) + \right. \\ \left. k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right] \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^2} \\ + 2 \left( -\alpha k_e - \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right)^2 \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^3} \end{array} \right\} \frac{t^2}{2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{13} &= -k_e L^{-1} x_{12} + k_{21} L^{-1} x_{22} - L^{-1} A_2 \\
x_{13} &= -k_e \int_0^t x_{12} du + k_{21} \int_0^t x_{22} du - \int_0^t A_2(u) du \\
&= -k_e \int_0^t \left[ \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \left( k_e + \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) + \right. \\
&\quad \left. k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right] \frac{u^2}{2} du \\
&+ k_{21} \int_0^t \left\{ - \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \left[ \left( k_e + \frac{V_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) \frac{k_m}{(k_m + \alpha)} + \right. \right. \\
&\quad \left. \left. k_{21} \right] \frac{u^2}{2} \right\} \\
&= - \int_0^t \left\{ \left[ \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \left( k_e + \frac{V_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) + k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right] \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^2} + \right. \\
&\quad \left. 2 \left( -\alpha k_e - \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right)^2 \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^3} \right\} \frac{u^2}{2} du \\
&= \left\{ \begin{array}{l} - \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \left[ \left( k_e + \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} \right)^2 \right. \\ \left. + \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} \left[ k_{21} - \frac{2}{k_m + \alpha} \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \right] \right] \\ + k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \left( 1 - k_{21} - \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) \end{array} \right\} \frac{t^3}{3!}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{23} &= L^{-1}A_2 - k_{21}L^{-1}x_{22} \\
x_{23} &= \int_0^t A_2(u) du - k_{21} \int_0^t x_{22} du \\
&= \int_0^t \left\{ \begin{aligned} &\left[ \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \left( k_e + \frac{V_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) + \right. \\ &\left. k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right] \frac{V_m k_m}{(k_m + x_{10})^2} + \end{aligned} \right\} \frac{u^2}{2} du \\
&\quad - k_{21} \int_0^t \left[ -\frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \left[ \begin{aligned} &\left( k_e + \frac{V_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) \frac{k_m}{(k_m + \alpha)} + \right. \\ &\left. k_{21} \right] \frac{u^2}{2} \end{aligned} \right] \\
&= \left\{ \begin{aligned} &\left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \left[ \begin{aligned} &\left( k_e + \frac{V_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} - \\ &2 \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^3} \\ &+ \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} + k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \left( \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} + k_{21} \right) \end{aligned} \right] \end{aligned} \right\} \frac{t^3}{3!}
\end{aligned}$$

d'où l'approximation à l'ordre 4 pour les  $x_{1j}$  est

$$\begin{aligned}
\phi_{14} &= \sum_{j=0}^3 x_{1j} = x_{10} + x_{11} + x_{12} + x_{13} \\
&= \alpha - \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) t + \frac{1}{2} \left[ \left( \alpha k_e + \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right) \left( k_e + \frac{V_m k_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) + k_{21} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \right] t^2 \\
&\quad + \frac{1}{6} [\dots] t^3
\end{aligned}$$

de même pour  $x_{2j}$

$$\begin{aligned}
\phi_{24} &= \sum_{j=0}^3 x_{2j} = x_{20} + x_{21} + x_{22} + x_{23} \\
&= \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} t - \frac{1}{2} \frac{V_m \alpha}{(k_m + \alpha)} \left[ \left( k_e + \frac{V_m}{(k_m + \alpha)^2} \right) \frac{k_m}{(k_m + \alpha)} + k_{21} \right] t^2 + \frac{1}{3} [\dots] t^3
\end{aligned}$$

Dans le cas où les paramètres sont fixés, par exemple:

$$\alpha = k_m = V_m = k_{21} = k_e = 1.$$

On remplace dans  $g(x) = \frac{V_m}{(k_m + x_1)} x_1$  on obtient :  $g(x) = \frac{x_1}{(1 + x_1)}$  on trouve

$$\begin{aligned}
x_{10} &= \alpha = 1 & x_{12} &= \frac{19}{16} t^2 \\
x_{20} &= 0 & x_{22} &= \frac{-7}{16} t^2 \\
x_{11} &= \frac{-3}{2} t & x_{13} &= \frac{-73}{192} t^3 \\
x_{21} &= \frac{1}{2} t & x_{23} &= \frac{29}{192} t^3
\end{aligned}$$

et les séries tronquées d'ordre 4 sont :

Pour les  $x_{1j}$

$$\phi_{14} = 1 - \frac{3}{2}t + \frac{19}{16}t^2 - \frac{73}{192}t^3$$

Pour les  $x_{2j}$

$$\phi_{24} = \frac{1}{2}t - \frac{17}{16}t^2 + \frac{29}{192}t^3$$

Le résultat de simulation pour  $\alpha = k_m = V_m = k_{21} = 1$  et  $k_e = 0$  est donné par le graphe :

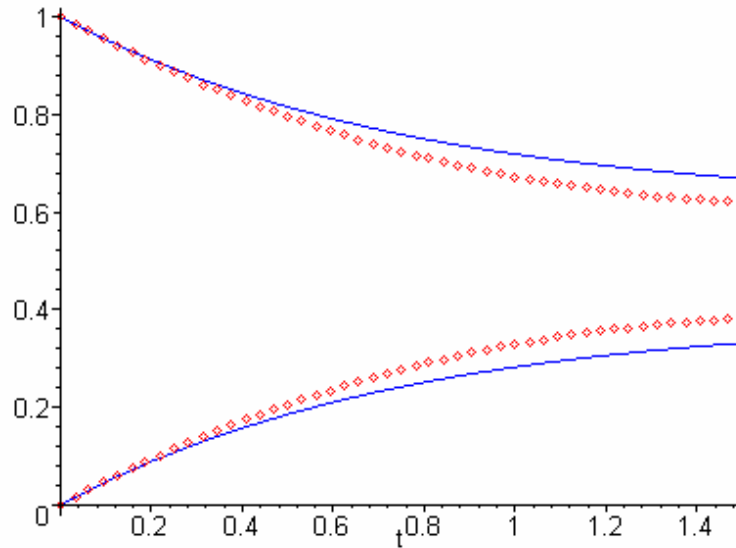


Figure (2-2) : Solution graphique du 1<sup>er</sup> modèle obtenue par Runge- Kutta (ligne) et par Adomian (points)

En fixant les paramètres, on a pu tracer les courbes de ces solutions-séries, notons que pour le paramètre  $k_e$  nul (pas d'échange avec l'extérieur) la somme des deux solutions doit être égale à  $\alpha$  ce qui justifie la conservation de masse d'un système compartimental, le  $\alpha$  correspond à la condition initiale qu'on choisit à priori.

### 2.5.2 Application de la méthode d'Adomian aux échanges de Michaelis-Menten

Le schéma ci-dessous représente un système à deux compartiments où les échanges sont non linéaires et de type Michaelis-Menten.

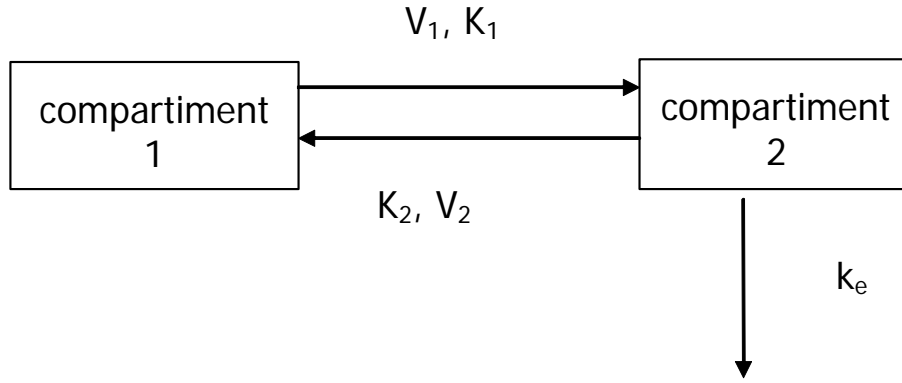


Figure (2 – 3) □ Modèle 2 (deux échanges de type Michealis-Menten)

Le même type de non linéarité qui intervient toujours est l'élimination de “*Michaelis-Menten*”, un échange de ce type entre un compartiment  $i$  et un compartiments  $j$  se traduit par une quantité (par unité de temps) passant du compartiment  $i$  au compartiment  $j$  égale à :

$$g_i(x_i) = \frac{V_i x_i}{k_i + x_i} \quad i = 1, 2$$

où  $V_i$  et  $x_i$  sont les constantes de *Michaelis-Menten* .

Dans le modèle ci-dessus, les deux échanges entre les deux compartiments est de type *Michaelis- Menten* et qui se traduit par :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -\frac{V_1}{k_1+x_1}x_1 + \frac{V_2}{k_2+x_2}x_2 \\ \dot{x}_2 = \frac{V_1}{k_1+x_1}x_1 - \left(k_e + \frac{V_2}{k_2+x_2}\right)x_2 \\ x_1(0) = \beta, x_2(0) = 0, \beta \text{ donné} \end{cases} \quad (2.5.6)$$

la forme canonique associée au système (2.5.6) est la suivante

$$\begin{cases} x_1 = \beta - L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_{1k} + L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_{2k} \\ x_2 = L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_{1k} - k_e L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{2k} - L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_{2k} \end{cases} \quad (2.5.7)$$

où l'on a posé

$$x_2 = \sum_{k=0}^{\infty} x_{2k}, \quad g_1(x_1) = \frac{V_1 x_1}{k_1 + x_1} = \sum_{k=0}^{\infty} A_{1k}, \quad g_2(x_2) = \frac{V_2}{k_2 + x_2} x_2 = \sum_{k=0}^{\infty} A_{2k}$$

les  $A_{1k}$ ,  $A_{2k}$  étant les polynômes d'Adomian associés à la non linéarité :

Pour  $i = 1, 2$

$$\begin{aligned}
A_{i0} &= g_i(x_{i0}) = \frac{V_i}{k_i+x_{i0}}x_{i0} \\
A_{i1} &= x_{i1}g_i^{(1)}(x_{i0}) = x_{i1}\frac{V_ik_i}{(k_i+x_{i0})^2} \\
A_{i2} &= x_{i2}g_i^{(1)}(x_{i0}) + \frac{x_{i1}^2}{2!}g_i^{(2)}(x_{i0}) = x_{i2}\frac{V_ik_i}{(k_i+x_{i0})^2} - x_{i1}^2\frac{V_ik_i}{(k_i+x_{i0})^3} \\
A_{i3} &= x_{i3}g_i^{(1)}(x_{i0}) + x_{i1}x_{i2}g_i^{(2)}(x_{i0}) + \frac{x_{i1}^3}{3!}g_i^{(3)}(x_{i0}) \\
&= x_{i3}\frac{V_ik_i}{(k_i+x_{i0})^2} - 2x_{i1}x_{i2}\frac{V_ik_i}{(k_i+x_{i0})^3} + x_{i1}^3\frac{V_ik_i}{(k_i+x_{i0})^4} \\
&\vdots
\end{aligned}$$

ainsi de suite...

$$\phi_{1k} = \sum_{j=0}^{k-1} x_{1j}, \quad \phi_{2k} = \sum_{j=0}^{k-1} x_{2j}$$

sont les deux approximations à l'ordre  $k$  pour  $x_1(t)$  et  $x_2(t)$  respectivement, et  $x_{1j}, x_{2j}$  sont obtenues par :

$$\begin{cases} x_{10} = \beta, x_{20} = 0 \\ x_{1j} = -L^{-1}A_{1(j-1)} + L^{-1}A_{2(j-1)} \\ x_{2j} = L^{-1}A_{1(j-1)} - L^{-1}A_{2(j-1)} - k_e L^{-1}x_{2(j-1)} \end{cases}, \quad j = 1, 2, \dots \quad (2.5.8)$$

par conséquent

$$\begin{aligned}
x_{10} &= \beta \\
x_{20} &= 0
\end{aligned}$$

Les polynômes d'Adomian  $A_{10}, A_{20}$  associés à la non linéarité sont :

$$\begin{cases} A_{10} = g_1(x_{10}) = \frac{V_1}{k_1+x_{10}}x_{10} \\ A_{20} = g_2(x_{20}) = \frac{V_2}{k_2+x_{20}}x_{20} \end{cases}$$

de la relation (2.5.8) on obtient les solutions  $x_{11}, x_{21}$ .

$$\begin{aligned}
x_{11} &= -\int_0^t A_{10}(u) du + \int_0^t A_{20}(u) du \\
x_{11} &= -\int_0^t \frac{V_1}{k_1+\beta} \beta du + \underbrace{\int_0^t \frac{V_2}{k_2+0} 0 du}_0 \\
&= -\frac{V_1}{k_1+\beta} \beta t
\end{aligned}$$



$$\begin{aligned}
x_{21} &= \int_0^t A_{10}(u) du - \int_0^t A_{20}(u) du - k_e \int_0^t x_{20} du \\
x_{21} &= \int_0^t \frac{V_1}{k_1+\beta} \beta du - \underbrace{\int_0^t \frac{V_2}{k_2+0} 0 du}_0 - k_e \underbrace{\int_0^t 0 du}_0 \\
&= \frac{V_1}{k_1+\beta} \beta t
\end{aligned}$$

les polynômes d'Adomian  $A_{11}, A_{21}$  seront calculés comme suit :

$$\begin{cases}
A_{11} = x_{11} g_1^{(1)}(x_{10}) = x_{11} \frac{V_1 k_1}{(k_1+x_{10})^2} = -\frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \frac{V_1 k_1}{(k_1+x_{10})^2} t \\
A_{21} = x_{21} g_2^{(1)}(x_{20}) = x_{21} \frac{V_2 k_2}{(k_2+x_{20})^2} = \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \frac{V_2 k_2}{(k_2+x_{20})^2} T
\end{cases}$$

pour avoir les solutions  $x_{12}$  et  $x_{22}$

$$\begin{aligned}
x_{12} &= -\int_0^t A_{11}(u) du + \int_0^t A_{21}(u) du \\
x_{12} &= -\int_0^t \left[ -\frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} \right] u du + \int_0^t \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \frac{V_2 k_2}{(k_2+0)^2} u du \\
&= \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} + \frac{V_2 k_2}{k_2^2} \right) \frac{t^2}{2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{22} &= \int_0^t A_{11}(u) du - \int_0^t A_{21}(u) du - k_e \int_0^t x_{21} du \\
x_{22} &= \int_0^t \left[ -\frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} \right] u du - \int_0^t \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \frac{V_2 k_2}{(k_2+0)^2} u du - k_e \int_0^t \frac{V_1}{k_1+\beta} \beta u du \\
&= -\frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} + \frac{V_2 k_2}{k_2^2} + k_e \right) \frac{t^2}{2}
\end{aligned}$$

de mêmes pour  $A_{12}, A_{22}, x_{13}$  et  $x_{23}$

$$\begin{cases}
A_{12} = x_{12} g_1^{(1)}(x_{10}) + \frac{x_{11}^2}{2!} g_1^{(2)}(x_{10}) = x_{12} \frac{V_1 k_1}{(k_1+x_{10})^2} - x_{11}^2 \frac{V_1 k_1}{(k_1+x_{10})^3} \\
= \left[ \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} + \frac{V_2 k_2}{k_2^2} \right) \frac{V_1 k_1}{(k_1+x_{10})^2} - 2 \left( \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \right)^2 \frac{V_1 k_1}{(k_1+x_{10})^3} \right] \frac{t^2}{2} \\
A_{22} = x_{22} g_2^{(1)}(x_{20}) + \frac{x_{21}^2}{2!} g_2^{(2)}(x_{20}) = \\
x_{22} \frac{V_2 k_2}{(k_2+x_{20})^2} - x_{21}^2 \frac{V_2 k_2}{(k_2+x_{20})^3} \\
= \left[ -\frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} + \frac{V_2 k_2}{k_2^2} + k_e \right) \frac{V_2 k_2}{(k_2+x_{20})^2} - 2 \left( \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \right)^2 \frac{V_2 k_2}{(k_2+x_{20})^3} \frac{t^2}{2} \right] \\
x_{13} = \left\{ \begin{aligned}
& x_{13} = -\int_0^t A_{12}(u) du + \int_0^t A_{22}(u) du \\
& -\frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \left[ \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} + \frac{V_2 k_2}{k_2^2} \right) \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} + \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} + \frac{V_2 k_2}{k_2^2} + k_e \right) \frac{V_2 k_2}{k_2^2} \right] \\
& + 2 \left( \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \right)^2 \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^3} - \frac{V_2 k_2}{k_2^3} \right)
\end{aligned} \right\} \frac{t^3}{3!} \\
x_{23} = \left\{ \begin{aligned}
& x_{23} = \int_0^t A_{12}(u) du - \int_0^t A_{22}(u) du - k_e \int_0^t x_{22} du \\
& \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \left[ \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} - \frac{V_2 k_2}{k_2^2} \right) \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} + \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^2} + \frac{V_2 k_2}{k_2^2} + k_e \right) \left( \frac{V_2 k_2}{k_2^3} + k_e \right) \right] \\
& - 2 \left( \frac{V_1 \beta}{k_1+\beta} \right)^2 \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1+\beta)^3} - \frac{V_2 k_2}{k_2^3} \right)
\end{aligned} \right\} \frac{t^3}{3!}
\end{cases}$$

d'où l'approximation à l'ordre 4 pour les  $x_{1j}$  est :

$$\begin{aligned}\phi_{14} &= \sum_{j=0}^3 x_{1j} \\ &= x_{10} + x_{11} + x_{12} + x_{13} \\ &= \beta - \frac{V_1}{k_1 + \beta} \beta t + \frac{V_1 \beta}{k_1 + \beta} \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1 + \beta)^2} + \frac{V_2 k_2}{k_2^2} \right) \frac{t^2}{2} + \frac{1}{6} [\dots] t^3\end{aligned}$$

de même pour les  $x_{2j}$

$$\begin{aligned}\phi_{24} &= \sum_{j=0}^3 x_{2j} \\ &= x_{20} + x_{21} + x_{22} + x_{23} \\ &= \frac{V_1}{k_1 + \beta} \beta t + \frac{V_1 \beta}{k_1 + \beta} \left( \frac{V_1 k_1}{(k_1 + \beta)^2} + \frac{V_2 k_2}{k_2^2} + k_e \right) \frac{t^2}{2} + \frac{1}{6} [\dots] t^3\end{aligned}$$

Pour  $\beta = V_1 = k_1 = V_2 = k_2 = k_e = 1$  on obtient

$$g_1(x_1) = \frac{x_1}{1 + x_1}, g_2(x_2) = \frac{x_2}{1 + x_2}$$

on aura donc

$$x_{10} = \beta = 1$$

$$x_{20} = 0$$

$$x_{11} = -\frac{1}{2}t$$

$$x_{21} = \frac{1}{2}t$$

$$x_{12} = \frac{5}{16}t^2$$

$$x_{22} = -\frac{9}{16}t^2$$

$$x_{13} = -\frac{47}{192}t^3$$

$$x_{23} = \frac{91}{192}t^3$$

d'où les séries tronquées d'ordre 4:

$$\phi_{14} = 1 - \frac{1}{2}t + \frac{5}{16}t^2 - \frac{47}{192}t^3 \rightarrow \text{pour les } x_{1j}$$

et

$$\phi_{24} = \frac{1}{2}t - \frac{9}{16}t^2 + \frac{91}{192}t^3 \rightarrow \text{pour les } x_{2j}$$

Le graphe ci-dessous représente la résolution du système différentiel (2.5.6) par la méthode de Runge-Kutta (ligne) et la méthode d'Adomian (points).

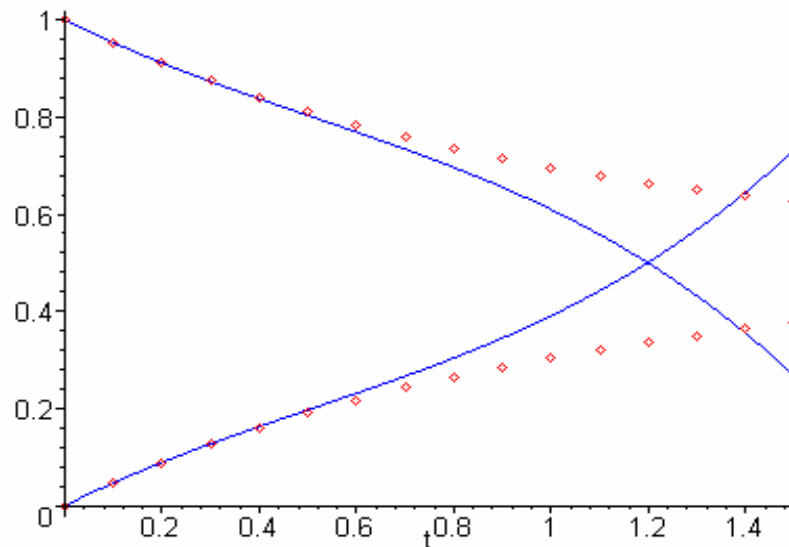


Figure (2 – 4) Solution graphique du modèle 2 obtenue par Runge- Kutta (ligne) et par Adomian (points)

D'après le graphe on peut confirmer que pratiquement la méthode d'Adomian ne converge que dans des petits intervalles lorsque  $n$  le nombre d'itération est petit (la région où les deux graphes se superposent), lorsque  $n$  est grand le taux de convergence est très lent.

**Remarque 2.19.** On donnera dans le paragraphe 2.6 une approche permettant d'obtenir des solutions sur des intervalles plus grands.

### 2.5.3 Application de la méthode décompositionnelle aux échanges de Langmuir

Reprenons le modèle **1**, puisque l'analyse compartimentale s'adapte avec n'importe quel type de non linéarité, considérons une autre non linéarité appelée : *fonction de Langmuir*.

Un échange de ce type entre un compartiment  $i$  et un compartiment  $j$  se traduit par une quantité (par unité de temps) passant du compartiment  $i$  au compartiment  $j$  égale à :  $k_{ji}(1 - s_j x_j) x_i$ , où  $k_{ji}$  et  $s_j$  sont des constantes.

Considérons quelques cas incluant ce type de non linéarité:

**Modèle 3.1 :** Un système comportant deux échanges, l'un est linéaire et l'autre non linéaire de type Langmuir.

Soit le système compartimental illustré par

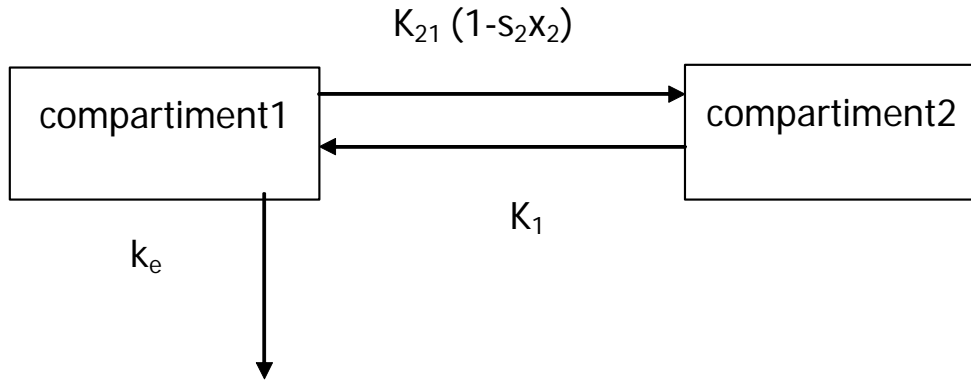


Figure (2 – 5) □ Modèle 3.1 (échanges, linéaire et non linéaire de type Langmuir)

- l'échange passant du compartiment 1 vers le compartiment 2 est de type *Langmuir*.
- $k_1$  étant un échange linéaire du compartiment 2 vers le compartiment 1.
- $k_e$  un échange avec l'extérieur.

Passons à la mise en équation

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -(k_{21}(1 - s_2x_2) + k_e)x_1 + k_1x_2 \\ \dot{x}_2 = k_{21}(1 - s_2x_2)x_1 - k_1x_2 \\ x_1(0) = \alpha, x_2(0) = 0, \alpha \text{ mesuré} \end{cases}$$

ce qui donne

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -(k_{21} + k_e)x_1 + k_1x_2 + k_{21}s_2x_1x_2 \\ \dot{x}_2 = k_{21}x_1 - k_1x_2 - k_{21}s_2x_1x_2 \end{cases}$$

le terme non linéaire est  $g(x_1, x_2) = s_2x_1x_2$ .

La forme canonique associée à ce système est la suivante :

$$\begin{cases} x_1 = \alpha - (k_{21} + k_e)L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{1k} + k_1L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{2k} + k_{21}L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_k \\ x_2 = k_{21}L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{1k} - k_1L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{2k} - k_{21}L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_k \end{cases}$$

tels que

$$x_1 = \sum_{k=0}^{\infty} x_{1k}, x_2 = \sum_{k=0}^{\infty} x_{2k}, N = g(x_1, x_2) = \sum_{k=0}^{\infty} A_k$$

les  $A_k$  étant les polynômes d'Adomian associés à la non linéarité.

Utilisons la plus simple formule donnant les polynômes  $A_k$  (formule (2.3.22))

$$\begin{cases} A_0(y_0, z_0) = f(y_0, z_0) \\ A_n(y_0, \dots, y_n; z_0, \dots, z_n) = \sum_{\alpha_1 + \dots + \alpha_n + \beta_1 + \dots + \beta_n = n} \frac{y_1^{(\alpha_1 - \alpha_2)}}{(\alpha_1 - \alpha_2)!} \dots \frac{y_n^{(\alpha_n)}}{(\alpha_n)!} \frac{z_1^{(\beta_1 - \beta_2)}}{(\beta_1 - \beta_2)!} \dots \frac{z_n^{(\beta_n)}}{(\beta_n)!} \\ \frac{\partial^{\alpha_1 + \beta_1}}{\partial y^{\alpha_1} \partial z^{\beta_1}} f(y_0, z_0) \end{cases}$$

et la notation (2.3.23) on obtient :

$$\begin{aligned} A_0 &= g(x_{10}, x_{20}) \\ &= s_2 x_{10} x_{20} \\ A_1 &= x_{11} g_{1,0}(x_{10}, x_{20}) + x_{21} g_{0,1}(x_{10}, x_{20}) \\ &= (x_{11} x_{20} + x_{21} x_{10}) s_2 \\ A_2 &= x_{12} g_{1,0}(x_{10}, x_{20}) + x_{22} g_{0,1}(x_{10}, x_{20}) + \frac{1}{2!} x_{11}^2 g_{2,0}(x_{10}, x_{20}) \\ &\quad + \frac{1}{2!} x_{21}^2 g_{2,0}(x_{10}, x_{20}) + x_{11} x_{21} g_{1,1}(x_{10}, x_{20}) \\ &= (x_{12} x_{20} + x_{22} x_{10} + x_{11} x_{21}) s_2 \\ A_3 &= x_{13} g_{1,0}(x_{10}, x_{20}) + x_{23} g_{0,1}(x_{10}, x_{20}) + x_{11} x_{12} g_{2,0}(x_{10}, x_{20}) + \\ &\quad x_{21} x_{22} g_{2,0}(x_{10}, x_{20}) + [x_{11} x_{22} + x_{12} x_{21}] g_{1,1}(x_{10}, x_{20}) + \\ &\quad \frac{1}{3!} x_{11}^3 g_{3,0}(x_{10}, x_{20}) + \frac{1}{3!} x_{21}^3 g_{3,0}(x_{10}, x_{20}) \\ &\quad + \frac{1}{2!} x_{12} x_{21}^2 g_{2,1}(x_{10}, x_{20}) + \frac{1}{2!} x_{12}^2 x_{21} g_{1,2}(x_{10}, x_{20}) \\ &\quad \vdots \end{aligned}$$

et ainsi de suite...

D'après la forme canonique on aura

$$\begin{cases} x_{10} = \alpha, x_{20} = 0 \\ x_{1j} = -(k_{21} + k_e) L^{-1} x_{1(j-1)} + k_1 L^{-1} x_{2(j-1)} + k_{21} L^{-1} A_{(j-1)} \\ x_{2j} = k_{21} L^{-1} x_{1(j-1)} - k_1 L^{-1} x_{2(j-1)} - k_{21} L^{-1} A_{(j-1)} \end{cases}$$

qui nous menera à :

$$x_{10} = \alpha, x_{20} = 0$$

$$A_0 = g(x_{10}, x_{20}) = s_2 x_{10} x_{20}$$

$$x_{11} = -(k_{21} + k_e) \int_0^t x_{10} du + k_1 \int_0^t x_{20} du + k_{21} \int_0^t A_0(u) du$$

$$= -(k_{21} + k_e) \underbrace{\int_0^t \alpha du}_0 + k_1 \underbrace{\int_0^t 0 du}_0 + k_{21} \underbrace{\int_0^t s_2 \alpha \cdot 0 du}_0$$

$$= -(k_{21} + k_e) \alpha t$$

$$x_{21} = k_{21} \int_0^t x_{10} du - k_1 \int_0^t x_{20} du - k_{21} \int_0^t A_0(u) du$$

$$= k_{21} \int_0^t \alpha du - k_1 \int_0^t 0 du + k_{21} \underbrace{\int_0^t s_2 \alpha \cdot 0 du}_0$$

$$= k_{21} \alpha t$$

$$x_{12} = -(k_{21} + k_e) \int_0^t x_{11} du + k_1 \int_0^t x_{21} du + k_{21} \int_0^t A_1(u) du$$

$$= -(k_{21} + k_e) \int_0^t [-(k_{21} + k_e) \alpha u] du + k_1 \int_0^t k_{21} \alpha u du +$$

$$k_{21} \int_0^t \left[ \alpha k_{21} \alpha u + \underbrace{(-(k_{21} + k_e) \alpha u \cdot 0)}_0 \right] s_2 du$$

$$= [\alpha (k_{21} + k_e)^2 + k_1 k_{21} \alpha + k_{21}^2 \alpha^2 s_2] \frac{t^2}{2}$$

$$x_{22} = k_{21} \int_0^t x_{11} du - k_1 \int_0^t x_{21} du - k_{21} \int_0^t A_1(u) du$$

$$= k_{21} \int_0^t [-(k_{21} + k_e) \alpha u] du - k_1 \int_0^t k_{21} \alpha u du -$$

$$k_{21} \int_0^t \left[ \alpha k_{21} \alpha u + \underbrace{(-(k_{21} + k_e) \alpha u \cdot 0)}_0 \right] du$$

$$= [-k_{21} (k_{21} + k_e) \alpha - k_1 k_{21} \alpha - k_{21}^2 \alpha^2 s_2] \frac{t^2}{2}$$

$$x_{13} = -(k_{21} + k_e) \int_0^t x_{12} du + k_1 \int_0^t x_{22} du + k_{21} \int_0^t A_2(u) du$$

$$= \left\{ \begin{array}{l} -\alpha (k_{21} + k_e) [(k_{21} + k_e)^2 + k_1 k_{21} - k_{21} \alpha s_2] \\ + [(k_{21} + k_e) + k_1 - k_{21} \alpha s_2] [k_1 k_{21} \alpha - k_{21} \alpha^2 s_2] \end{array} \right\}$$

$$x_{23} = k_{21} \int_0^t x_{12} du - k_1 \int_0^t x_{22} du - k_{21} \int_0^t A_2(u) du$$

$$= \left\{ \begin{array}{l} \alpha k_{21} [(k_{21} + k_e)^2 + k_1 k_{21} + k_{21} \alpha s_2] + \\ k_1 k_{21} \alpha [(k_{21} + k_e) \alpha + k_1 + k_{21} \alpha s_2] + \\ k_{21}^2 \alpha^2 s_2 [(k_{21} + k_e) \alpha + k_1 + k_{21} \alpha s_2] + 2\alpha^2 (k_{21} + k_e) k_{21} \end{array} \right\} \frac{t^3}{3!}$$

et ainsi de suite...

L'approximation à l'ordre 4 des solutions est

$$\begin{aligned}\phi_{14} &= \sum_{j=0}^3 x_{1j} = x_{10} + x_{11} + x_{12} + x_{13} \\ &= \alpha - (k_{21} + k_e) \alpha t + \frac{1}{2} [\dots] t^2 + \frac{1}{6} [\dots] t^3 \\ \phi_{24} &= \sum_{j=0}^3 x_{2j} = x_{20} + x_{21} + x_{22} + x_{23} \\ &= k_{21} \alpha t + k_{21} \alpha t + \frac{1}{2} [\dots] t^2 + \frac{1}{6} [\dots] t^3\end{aligned}$$

**Modèle 3.2** : Le deuxième sous-modèle met en relation deux compartiments 1 et 2 dont les échanges non-linéaires sont de type *Langmuir*.

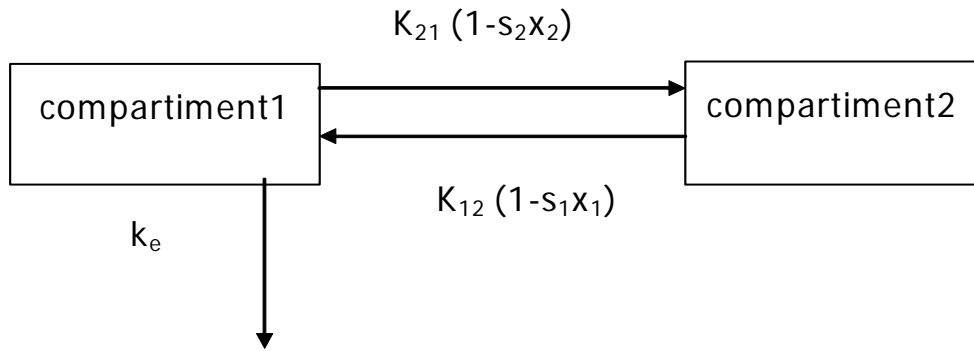


Figure (2-6) □ Modèle 3.2 (deux échanges non linéaires de type Langmuir)

Le modèle sera traduit par le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -(k_{21}(1 - s_2 x_2) + k_e) x_1 + k_{12}(1 - s_1 x_1) x_2 \\ \dot{x}_2 = k_{21}(1 - s_2 x_2) x_1 - k_{12}(1 - s_1 x_1) x_2 \\ x_1(0) = \beta, x_2(0) = 0 \end{cases}$$

ce qui donne

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -(k_{21} + k_e) x_1 + k_{12} x_2 + (k_{21} s_2 - k_{12} s_1) x_1 x_2 \\ \dot{x}_2 = k_{21} x_1 - k_{12} x_2 - (k_{21} s_2 - k_{12} s_1) x_1 x_2 \end{cases}$$

dans ce cas le terme non-linéaire est  $g(x_1, x_2) = (k_{21} s_2 - k_{12} s_1) x_1 x_2$ .

L'application de la méthode d'Adomian donne :

$$\begin{cases} x_1 = \alpha - (k_{21} + k_e) L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{1k} + k_{12} L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{2k} + L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_k \\ x_2 = k_{21} L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{1k} - k_{12} L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{2k} - L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_k \end{cases}$$

Les  $A_k$  sont les polynômes d'Adomian pour une fonction à deux variables.

**Modèle 3.3:** Le troisième sous-modèle comporte deux échanges non linéaires, l'un est de type *Langmuir* et l'autre est de type *Michaelis-Menten*.

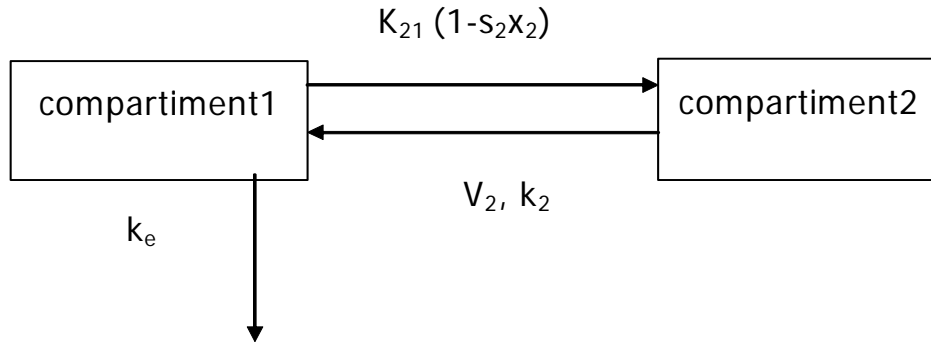


Figure (2-7) □ Modèle 3.3 ( Michaelis-Menten et Langmuir)

il se traduit par

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -(k_{21} (1 - s_2 x_2) + k_e) x_1 + \frac{V_2}{k_2 + x_2} x_2 \\ \dot{x}_2 = k_{21} (1 - s_2 x_2) x_1 - \frac{V_2}{k_2 + x_2} x_2 \\ x_1(0) = \alpha, x_2(0) = 0, \alpha \text{ mesuré} \end{cases}$$

après simplification le système devient

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -(k_{21} + k_e) x_1 + k_{21} s_2 x_1 x_2 + \frac{V_2}{k_2 + x_2} x_2 \\ \dot{x}_2 = k_{21} x_1 - k_{21} s_2 x_1 x_2 - \frac{V_2}{k_2 + x_2} x_2 \end{cases}$$

il comporte deux termes non-linéaires

$$\begin{aligned} g_1(x_1, x_2) &= s_2 x_1 x_2 \\ g_2(x_1, x_2) &= \frac{V_2}{k_2 + x_2} x_2 \end{aligned}$$

La méthode décompositionnelle nous fournit le système

$$\begin{cases} x_1 = \alpha - (k_{21} + k_e) L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{1k} + k_{21} L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_k + L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} B_k \\ x_2 = k_{21} L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} x_{1k} - k_{21} L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} A_k - L^{-1} \sum_{k=0}^{\infty} B_k \end{cases}$$

et les solutions-series sont de la forme

$$x_1 = \sum_{k=0}^{\infty} x_{1k}, x_2 = \sum_{k=0}^{\infty} x_{2k}$$

les polynômes d'Adomian sont

$$N_1 = \sum_{k=0}^{\infty} A_k = s_2 x_1 x_2, N_2 = \sum_{k=0}^{\infty} B_k = \frac{V_2}{k_2 + x_2} x_2$$



Pour la simulation du modèle **3**, les conditions initiales et les paramètres des trois sous-modèles sont pris comme suit:

$$\alpha = \beta = k_1 = k_{12} = k_{21} = k_e = s_1 = s_2 = 1$$

Les résultats de la simulation sont donnés par les figures (2 – 8) , (2 – 9) et (2 – 10) et représentent: la résolution des trois sous-modèles par la methode d'Adomian comparée avec celle obtenue par la methode de Runge-Kutta.

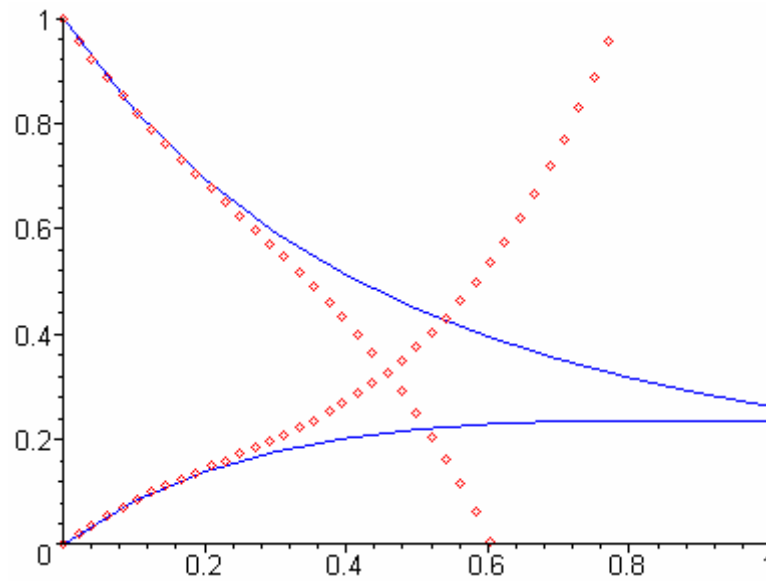


Figure (2 – 8) □ Solution graphique du modèle **3.1** obtenue par Runge- Kutta (ligne) et par Adomian (points)

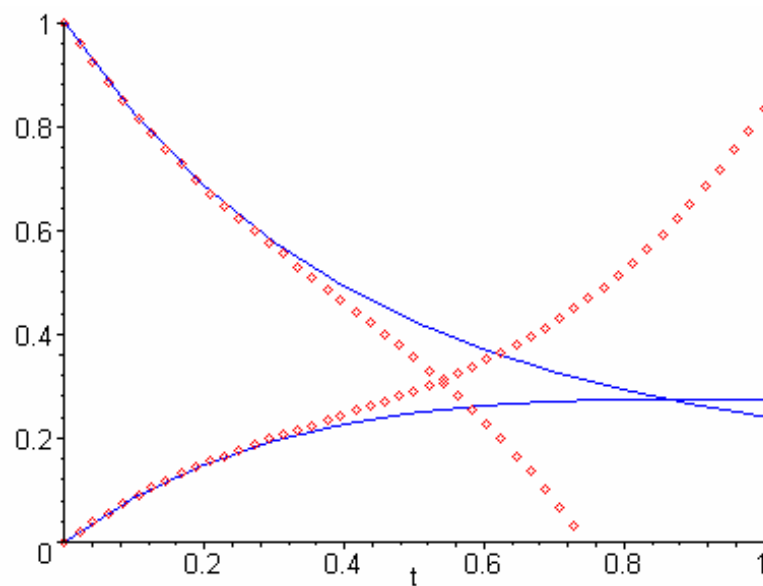


Figure (2 – 9) □ Solution graphique du modèle **3.2** obtenue par Runge-Kutta (ligne) et par Adomian (points)

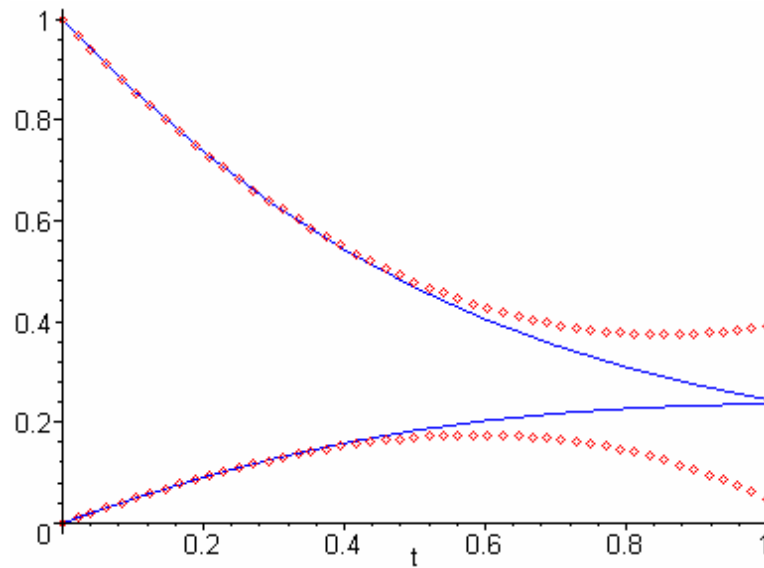


Figure (2 – 10) Solution graphique du modèle 3.3 obtenue par Runge-Kutta (ligne) et par Adomian (points)

## 2.6 Discussion et Suggestion

Les méthodes numériques telles que la méthode de Runge-Kutta sont basées sur la technique de discrétisation, et elles nous permettent seulement de calculer la solution approximative pour quelques valeurs des variables de temps et d'espace, alors que la méthode décompositionnelle d'Adomian (MDA) est une méthode analytique servant à résoudre les équations non linéaires sans linéarisation et même sans discrétisation. Des applications de la méthode illustrant ses avantages sont dans [38], [39].

Cependant, la MDA a quelques inconvénients : en utilisant la MDA, on aboutit à une solution-série, en pratique à une solution-série tronquée. Les séries coïncident souvent avec le développement de Taylor au point  $x = 0$ , de la solution exacte. Bien que la série puisse être rapidement convergente dans des petits intervalles, elle aura un taux de convergence très lent dans des intervalles plus larges, et la série tronquée est inexacte dans cette région, qui limitera considérablement le domaine d'application de cette méthode, beaucoup d'exemples traités soutiennent cette affirmation [39], [40].

Y.C.Jiao, Y.Hao et Y. Yamamoto [40] ont proposé une prolongation de la MDA, qui peut améliorer le taux de convergence de la solution-séries parce que la solution-séries obtenue à partir de la méthode généralisée de décomposition est toujours une série de Maclaurin .

La méthode a également une exactitude limitée, bien qu'elle soit supérieure à celle de la MDA, les limitations des méthodes existantes motivent ce travail.

S.N. Venkatarangan et K. Rajalakshmi [41] ont présenté une technique alternative qui modifie la solution-série pour les systèmes oscillatoires, en utilisant la transformation de Laplace et l'approximation de Padé [42], [43] afin d'arriver à une solution tronquée. Généralement, l'approximation de Padé peut augmenter la convergence de la série tronquée de Taylor, et améliorer considérablement le taux de convergence de la série tronquée de Maclaurin, beaucoup d'exemples prouvent que leur méthode rapporte une forme plus commode que celle obtenue par la MDA. Mais habituellement, leur méthode ne fonctionne pas pour des équations différentielles ordinaires générales, parce qu'il n'est pas facile d'obtenir l'inverse de la transformation de Laplace lorsque la transformation de Padé est assez complexe.

Afin d'améliorer l'exactitude de la MDA, Y.C.Jiao et col [36] se sont inspirés des travaux de Venkatarangan et Rajalakshmi [41] et ont proposé une technique dite technique de post-traitement (aftertreatment technique **AT**) pour modifier la solution de la série d'Adomian pour des équations ordinaires avec les conditions initiales en utilisant la transformation de Padé.

Généralement la MDA fournit la série de Taylor de la solution exacte, dans plusieurs cas en utilisant l'**AT**, on obtient la solution exacte. D'habitude l'**AT** peut être utilisé pour obtenir une solution approximative analytique qui améliore considérablement le taux de convergence et l'exactitude des séries d'Adomian pour les systèmes oscillatoires (pour plus d'information voir [36]).

Pratiquement, la méthode d'Adomian ne converge que dans des petits intervalles lorsque  $n$  le nombre d'itération est petit, dans des intervalles plus larges la solution-série obtenue est inexacte, le fait qui limitera considérablement le domaine d'application de la méthode décompositionnelle, c'est l'inconvénient principal de la méthode d'Adomian et qui nous a ramené à suggérer une technique de résolution appelée : "*technique de Recollement*" permettant d'exprimer la solution dans des intervalles plus large.

Expliquons la "technique de Recollement":

- Résoudre le système différentiel illustrant le modèle compartimental avec ses conditions initiales.

$$x_1(0) = \alpha, x_i(0) = 0, i \neq 1$$

- Faire sortir le temps  $t = t_1$  pour lequel la solution est satisfaisante.

La longueur  $L$  de l'intervalle  $[0, t_1]$  sera prise comme un pas de la procédure .

La solution à l'instant  $t = t_1$  sera prise comme nouvelle condition initiale sur l'intervalle suivant  $[t_1, t_2]$  de longueur  $L$ .

- Refaire la résolution du système différentiel avec les nouvelles conditions initiales.
- Refaire la procédure pour  $t_2 = t_1 + L$  et ainsi de suite.

Le travail se fait sous forme d'une boucle, à chaque itération on trace la courbe dans l'intervalle  $[t_{i-1}, t_i]$ , puis on fait un recollement de toutes les courbes obtenues.

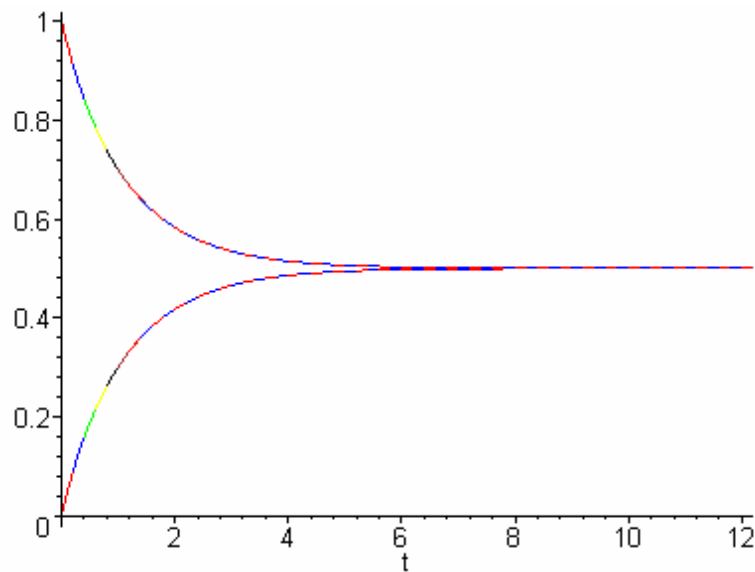


Figure (2-11) □ Recollement des solutions d'un système compartimental obtenues par la méthode d'Adomian

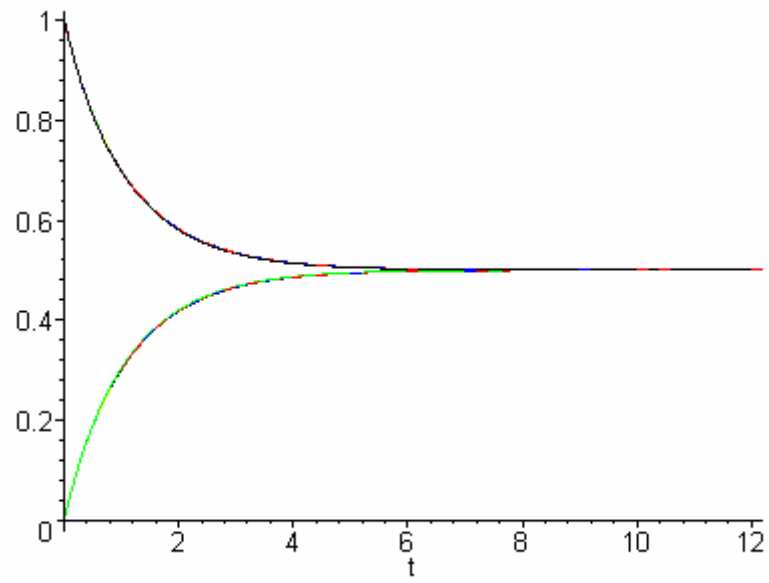


Figure (2-12) □ Comparaison avec la solution obtenue par Runge-Kutta  
(superposition des deux graphes)

## CHAPITRE 3

### LA MÉTHODE ALIENOR

#### 3.1 Introduction

S'il existe des méthodes très simples pour rechercher l'optimum global, elles ne sont pas utilisables sur un ordinateur car elles nécessitent un temps de calcul beaucoup trop long. Par exemple, si l'on veut minimiser une fonction  $f(x, y)$  dans  $\mathbb{R}^2$  une méthode intuitive consiste à considérer un maillage de pas  $h$  dans  $\mathbb{R}^2$  (ou plus simplement sur un borné de  $\mathbb{R}^2$  dont on sera sûr qu'il contient le minimum de  $f$ ) et à retenir le point du maillage (ou les points) qui donne la plus petite valeur de  $f$ . Il est facile de démontrer si  $f$  est continue que cette méthode permet de converger (lorsque  $h$  tend vers 0) vers un *minimum global* de  $f$ . Il est non moins facile de voir que le nombre de calculs de  $f$  (et donc l'opération machine) est considérable si l'on est dans  $\mathbb{R}^n$  avec  $n$  assez grand!

Si l'on veut programmer une méthode d'optimisation *global* sur un ordinateur il faut donc rechercher des "*astuces*" permettant de réduire le nombre d'opérations. Dans cette optique Y.Cherrault et A.Guillez ont proposé [14], [15], [16], [17], [18], [19] une méthode *simple* qui permet de ramener la minimisation d'une fonction à  $n$  variables à la recherche du minimum d'une fonction d'une *seule* variable.

#### 3.2 Historique et idée de base de la méthode Alienor

Une méthode révolutionnaire pour résoudre efficacement les problèmes d'optimisation d'une fonction à  $n$  variables est le développement d'un algorithme déterministe d'optimisation globale appelé méthode *Alienor* proposé par Y.Cherrault et A.Guillez [14], [16] au début des années quatre-vingt, elle fait partie des méthodes d'optimisation globale ramenant la recherche des minima de fonctions à  $n$ -variables à la recherche des minima de fonctions à une seule variable, c'est à dire: réduire un problème à plusieurs variables en un problème à une seule variable.

L'idée de base de cette méthode est de s'appuyer sur des approximations de l'espace  $\mathbb{R}^n$  par des courbes pouvant être exprimées à l'aide d'une seule variable. On rejoint la théorie des "space filling curve" [18], [19] ou courbe qui remplissent l'espace (courbe de Peano) ou celles des objets fractals de Benoit Mandelbrot, c'était la première méthode utilisant des spirales généralisées "spirale d'Archimède".

Cependant, le bon choix des transformations (on en parlera plus loin) ne dépend pas seulement de l'expérience mais du problème à résoudre. Les phénomènes biologiques ont un comportement compliqué, pour modéliser un tel comportement, il faut prendre en compte les paramètres les plus importants qui gouvernent le système étudié. D'un point de vue pratique, spécialement en pharmacocinétique, le meilleur modèle est celui prenant en compte les paramètres les plus pertinents, mais quand le nombre des paramètres inconnus est grand les algorithmes classiques seront difficiles à implémenter.

La méthode Alienor permet de prendre en compte les paramètres importants gouvernant le modèle et en plus utiliser la littérature riche et large en fonction d'une seule variable dans les algorithmes numériques efficaces les plus connus.

La technique qu'on va décrire est entièrement déterministe et permet de minimiser toute fonction continue à n-variables, le minimum global sera trouvé dans un domaine borné de  $\mathbb{R}^n$ . Parfois quelques discontinuités du 1<sup>er</sup> type sont permises à condition qu'elles soient de nombre fini.

### 3.3 Principe de la méthode Alienor

Soit à rechercher des points réalisant le minimum global d'une fonction de n-variables  $f(x_1, \dots, x_n)$  qui sera supposée continue sur  $\mathbb{R}^n$ , autrement dit on veut résoudre le problème

$$\underset{x_1, \dots, x_n}{\text{Glob Min}} f(x_1, \dots, x_n) \quad (3.3.1)$$

pour que les minima de  $f$  soient atteints à distance finie, on suppose que  $f$  vérifie la condition de croissance à l'infini

$$\lim_{x_1^2 + \dots + x_n^2 \rightarrow \infty} f(x_1, \dots, x_n) = +\infty \quad (3.3.2)$$

Définissons maintenant la notion de  $\alpha$ -densité pour pouvoir illustrer la méthode

**Notation :**  $A$  est un intervalle de  $\mathbb{R}$  (généralement,  $A = [0, M]$ , avec  $M > 0$ ), le nombre  $\alpha$  est strictement positif et supposé très petit par rapport à la dimension du pavé  $\prod_{i=1}^n [x_i, y_i] \subset \mathbb{R}^n$ .

$d$  est la distance euclidienne dans l'espace  $\mathbb{R}^n$ .

**Définition 3.1.** un sous ensemble  $S$  de  $\mathbb{R}^n$  est dit  $\alpha$ -dense dans  $\mathbb{R}^n$  si  $\forall \omega \in \mathbb{R}^n, \exists \theta \in S$  tel que

$$d(\omega, \theta) \leq \alpha$$

D'où le lemme

**Lemme 3.2.** [7] La spirale d'Archimède d'équation  $r = a\theta$ ,  $\theta \geq 0$  est  $\pi\alpha$ -dense dans  $\mathbb{R}^2$ .

Une définition plus générale que la première est la suivante :

**Définition 3.3.** [7], [16],[17] Une courbe  $\pi_\alpha \subset \mathbb{R}^n$  définie par

$$h : A = [0, M] \rightarrow \prod_{i=1}^n [x_i, y_i]$$

est dite  $\alpha$ -dense dans  $\prod_{i=1}^n [x_i, y_i]$ , si pour tout  $\omega \in \prod_{i=1}^n [x_i, y_i]$ , il existe  $\theta \in A$  tel que

$$d(\omega, h(\theta)) \leq \alpha$$

La méthode Alienor est caractérisée par sa transformation réductrice : lorsqu'on considère  $n$  variables  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , on peut les relier deux à deux pour aboutir à la fin (structure d'arbre) à une unique variable  $\theta$ , on exprimera ainsi toutes les variables en fonction de  $\theta$ , soit

$$x_i = h_i(\theta) \quad \theta \geq 0 \quad (3.3.3)$$

Où les fonctions  $h_i$  sont explicitement calculables, éventuellement en utilisant un logiciel formel. Des conditions pour le choix de la transformation réductrice  $h_i$  sont citées dans [16].

Un résultat plus général que le lemme 3.2 est le suivant :

**Théorème 3.4.** [7]

Tout point de  $\mathbb{R}^n$  peut être approché par au moins un point de la transformation réductrice Alienor. La qualité de l'approximation dépend du choix de  $a$ .



Autrement dit, soit  $(x_1, x_2, \dots, x_n)$  un point de  $\mathbb{R}^n$ , il existe au moins un  $\theta^* \in \mathbb{R}^+$ , tel que si  $x_i^* = h_i(\theta^*)$  on ait  $|x_i - x_i^*| < \varepsilon$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ ,  $\varepsilon$  étant choisi à l'avance pourvue que  $a$  soit assez petit.

La transformation réductrice peut être appliquée à l'approximation des fonctions de  $n$  variables  $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ . Une telle fonction sera *approchée* par

$$f^*(\theta) = f(h_1(\theta), h_2(\theta), \dots, h_n(\theta)) \quad (3.3.4)$$

fonction qui ne dépend que d'une seule variable.

Décrivons la démarche suivie pour l'application de la méthode *Alienor*:

Considérons le problème

$$\underset{x_1, x_2, \dots, x_n}{\text{Min}} f(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (3.3.5)$$

où  $f$  est une fonction continue.

Le problème est de chercher un point réalisant le minimum global de  $f$  sachant que  $f$  vérifie la condition de croissance à l'infinie (3.3.2).

Exprimons  $x_1, x_2, \dots, x_n$  par :

$$x_i = h_i(\theta) \quad i = 1, \dots, n \quad (3.3.6)$$

où  $h_i(\theta) \in C^\infty$ , ces fonctions sont définies telles que la courbe  $\pi_\alpha$  est  $\alpha$ -dense, c'est à dire remplie l'espace  $\mathbb{R}^n$ , on constatera que le problème (3.3.5) est réduit à une seule variable

$$\underset{\theta}{\text{Min}} f^*(\theta) = \underset{\theta}{\text{Min}} f(h_1(\theta), h_2(\theta), \dots, h_n(\theta)) \quad (3.3.7)$$

$\theta \in [0, \theta_{\max}]$ ,  $f^*(\theta)$  est une fonction continue sur un domaine compact, par conséquent elle a au moins un minimum dans  $[0, \theta_{\max}]$ , des procédures numériques peuvent facilement être utilisées pour la localisation du minimum global.

Sur un domaine borné  $A = \prod_{i=1}^n [x_i, y_i]$  que l'on suppose centré en 0,  $\theta = \theta_{\max}$  correspond au premier passage par l'un des sommets de  $A$ .

$f^*(\theta)$  est une fonction continue sur un domaine compact, par conséquent elle a au moins un minimum dans  $[0, \theta_{\max}]$ .

L'idée est de ramener le problème de minimisation (3.3.5) au problème de minimisation (3.3.7).

**Théorème 3.5.** [7]

*Tout minimum du problème (3.3.5) peut être approché par un minimum du problème (3.3.7).*

la démonstration de ce théorème se trouve dans [7].

**Remarque 3.6.** • *les minima locaux ou globaux de  $f$  peuvent être approchés à l'aide de la fonction  $f^*(\theta)$ . Par contre, la réciproque est fautive: tout minimum de  $f^*$  n'est pas obligatoirement une approximation d'un minimum de  $f$ .*

• *La fonction  $f^*$  peut introduire des minima parasites car c'est la restriction de  $f$  à la spirale généralisée*

• *Un minimum relativement à la spirale généralisée  $S$  n'est pas forcément un minimum relativement à  $\mathbb{R}^n$  car  $S$  est strictement contenue dans  $\mathbb{R}^n$ .*

La méthode ne peut être appliquée que sur un intervalle  $[0, \theta_{\max}]$ , qui dépendra du fermé et borné de  $\mathbb{R}^n$  (généralement un pavé  $\prod_{i=1}^n [x_i, y_i]$ ) sur lequel on cherche les minima de  $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ .

La recherche du minimum global de  $f^*(\theta)$  sur  $[0, \theta_{\max}]$  se effectuera de la façon suivante:

- l'intervalle  $[0, \theta_{\max}]$  sera discrétisé à l'aide d'un pas  $\Delta\theta$ . Des points de la forme  $i\Delta\theta$ ,  $i = 0, 1, \dots, N$  avec  $N\Delta\theta = \theta_{\max}$  seront ainsi construits.
- On calculera la fonction  $f^*(\theta)$  aux points  $i\Delta\theta$ .
- Le minimum global (ou au moins une approximation) sera trouvé en résolvant le problème de minimisation

$$\underset{i}{\text{Min}} f^*(i\Delta\theta), i = 0, \dots, N$$

on trouvera ainsi un ou plusieurs  $i^*$  réalisant le minimum de  $f$ .

Le choix du pas  $\Delta\theta$  risque de se révéler délicat, plus on s'éloigne sur la spirale (c'est à dire  $\theta$  est grand) plus la distance entre  $M_\theta$  et  $M_{\theta+\Delta\theta}$  est grande même si  $\Delta\theta$  est petit, c'est là un des plus grands inconvénients de cette méthode Alienor de "base".

Dans la technique Alienor originale, on a besoin de  $\theta_i$  successives pour réduire le nombre de variables  $x_i$ , ce qui justifie le fait d'avoir une structure "d'arbre", illustrant cette dernière en donnant un exemple d'abord pour deux puis pour quatre variables, pour affecter une simple représentation de la méthode.

Sachant qu'elle est basée sur le fait que la spirale d'Archimède  $r = a\theta$  ( $r$  et  $\theta$  coordonnées polaires dans le plan,  $a$  constantes) est une approximation de la courbe de Piano et par conséquent une approximation de  $\mathbb{R}^2$ .

Soient deux variables  $x_1$  et  $x_2$ , en coordonnées polaires elles deviennent :

$$\begin{cases} x_1 = r \cos \theta \\ x_2 = r \sin \theta \end{cases} \quad (3.3.8)$$

si on se restreint à la spirale d'Archimède

$$r = a\theta, \quad \theta \geq 0 \quad (3.3.9)$$

où  $a$  est un paramètre positif, destiné à tendre vers 0, alors (3.3.8) devient

$$\begin{cases} x_1 = a\theta \cos \theta \\ x_2 = a\theta \sin \theta \end{cases}, \quad \theta \geq 0 \quad (3.3.10)$$

et on a exprimé les deux variables  $x_1$  et  $x_2$  en fonction de la variable  $\theta$ .

En fait (3.3.10) est la restriction du plan à la spirale d'archimède  $r = a\theta$ .

Pour 4 variables, posons:

$$\begin{cases} x_1 = r_1 \cos \theta_1, & x_2 = r_1 \sin \theta_1, & r_1 = a_1\theta_1 \\ x_3 = r_2 \cos \theta_2, & x_4 = r_2 \sin \theta_2, & r_2 = a_2\theta_2 \end{cases} \quad (3.3.11)$$

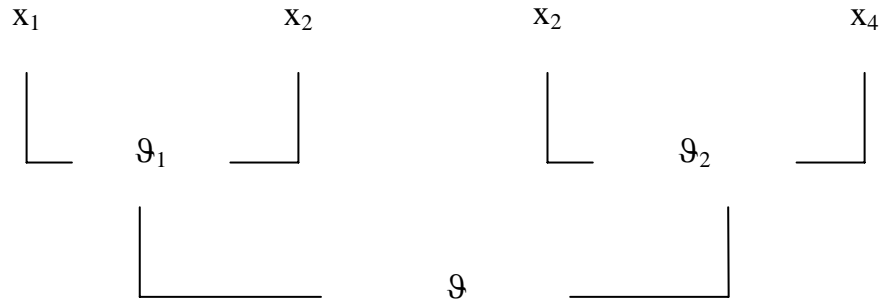


Figure (3-1) Transformation réductrice d'Alienor (structure d'arbre)

Comme on le voit, *l'astuce* de la méthode consiste à relier les  $(r_i, \theta_i)$  grâce à la spirale d'Archimède ce qui permettra d'approcher n'importe quel point du plan si  $a_i$  est assez petits, on obtient donc :

$$\begin{aligned} f(x_1, x_2, x_3, x_4) &= f(a_1\theta_1 \cos \theta_1, a_1\theta_1 \sin \theta_1, a_2\theta_2 \cos \theta_2, a_2\theta_2 \sin \theta_2) \quad (3.3.12) \\ &= g(\theta_1, \theta_2) \end{aligned}$$

qui est maintenant une fonction de deux variables. Il suffit de faire un dernier changement de variables  $\theta_1 = r \cos \theta$ ,  $\theta_2 = r \sin \theta$ ,  $r = a\theta$ , d'où l'obtention d'une fonction d'une seule variable

$$\begin{aligned} f(x_1, x_2, x_3, x_4) &= f \left( \begin{array}{l} a_1 a \theta \cos \theta \cos(a \theta \cos \theta), \\ a_1 a \theta \cos \theta \sin(a \theta \cos \theta), \\ a_2 a \theta \sin \theta \cos(a \theta \sin \theta), \\ a_2 a \theta \sin \theta \sin(a \theta \sin \theta) \end{array} \right) \quad (3.3.13) \\ &= G(\theta) \end{aligned}$$

Il suffit de trouver le minimum absolu de la fonction d'une seule variable  $G(\theta)$ , La convergence vers le minimum absolu de  $f$  sera obtenue avec les hypothèses :  $a, a_1, a_2$  tendant vers zéro.

Lorsque l'on aura obtenu (par des méthodes numériques ou analytiques) un minimum absolu de  $G(\theta)$ , le minimum absolu (au plus exactement une approximation d'un minimum

absolu) sera calculé grâce aux relations :

$$\begin{cases} x_1 = a_1 a \theta \cos \theta \cos(a \theta \cos \theta) \\ x_2 = a_1 a \theta \cos \theta \sin(a \theta \cos \theta) \\ x_3 = a_2 a \theta \sin \theta \cos(a \theta \sin \theta) \\ x_4 = a_2 a \theta \sin \theta \sin(a \theta \sin \theta) \end{cases} \quad (3.3.14)$$

**Remarque 3.7.** [1] *Il est possible de choisir  $a = a_1 = a_2$ . La convergence de la méthode sera valable si  $a$  tend vers 0 et la mise en oeuvre de la méthode sera simplifiée (faire tendre un seul paramètre vers 0).*

*Si la fonction à optimiser comporte un nombre impaire de variables, la méthode s'adapte sans difficulté, en effet, soit  $f(x_1, x_2, x_3)$  :*

*on relie d'abord  $x_1$  et  $x_2$  à l'aide de la spirale d'équation  $r = a\theta_1$  ce qui nous donne*

$$x_1 = a\theta_1 \cos \theta_1, \quad x_2 = a\theta_1 \sin \theta_1$$

*à l'étape suivante on relie  $\theta_1$  et  $x_3$  grâce à  $r = a\theta$  ce qui implique*

$$\begin{cases} x_1 = a^2 \theta \cos \theta \cos(a \theta \cos \theta) \\ x_2 = a^2 \theta \cos \theta \sin(a \theta \cos \theta) \\ x_3 = a \theta \sin \theta \end{cases}, \quad \theta \geq 0$$

*seule la dernière variable  $\theta$  de la transformation peut être supposée de signe constant. La densification de l'espace exige que les variables intermédiaires  $\theta_i$  soient de signe quelconque.*

Un autre inconvénient de cette technique d'optimisation globale est que la spirale généralisée va sortir du domaine fermé et borné, sur lequel on minimise, lorsque  $\theta$  devient grand. Pour palier à cet inconvénient, la technique Alienor sera améliorée en mettant

► Le chaos<sup>1</sup> déterministe

► Une structure parallèle permettant de réduire directement toutes les variables  $x_i$  dans une seule étape.

Donc il est possible de réduire directement les variables  $x_i$  par la transformation ci-dessous ayant une structure parallèle:

---

<sup>1</sup>Le terme chaos est par ce que, sur l'écran, les points apparaissent de façon aléatoire, dans un désordre absolu.

$$x_i = q (\theta - q_i) \overset{\cos}{\sin} (\theta - q_i) \quad (3.3.15)$$

où les valeurs  $q_i$  sont choisies constantes. La densité dans  $IR^n$  pour l'expression (3.3.15) est déjà étudiée dans [14].

Par exemple pour les variables  $x_i \in \prod_{i=1}^n [a_i, b_i]$  la méthode Alienor implique l'expression

$$x_i = a (\theta - q_i) \cos (\theta - q_i) \quad (3.3.16)$$

Le chaos déterministe consiste à utiliser la fonction entière  $\langle INT \rangle$  pour rabattre dans le domaine les points qui en sortent en prenant la formule

$$x_i = a_i + (b_i - a_i) [a (\theta - q_i) \cos (\theta - q_i) - INT (a (\theta - q_i) \cos (\theta - q_i))] \quad (3.3.17)$$

L'avantage de la formule (3.3.17) est de donner des points à l'intérieur du l' intervalle  $[a_i, b_i]$  quand  $\theta$  varie entre 0 et l'infinie, par contre la formule (3.3.16) donne des points hors de  $[a_i, b_i]$  quand  $\theta$  croît.

sans restreindre la généralité assayons de décrire le chaos déterministe dans le cas de deux variables  $x_1$  et  $x_2$  où l'on cherche à appliquer la transformation *Alienor* lorsque  $x_1, x_2$  sont astreint à appartenir aux intervalles  $[a_1, b_1], [a_2, b_2]$ , lorsque l'on *centre la spirale au point "origine"*  $(a_1, a_2)$  les expressions impliquées par la méthode Alienor sont :

$$\begin{cases} x_1 = a_1 + [a (\theta - q_1) \cos(\theta - q_1)] (b_1 - a_1) \\ x_2 = a_2 + [a (\theta - q_2) \cos(\theta - q_2)] (b_2 - a_2) \end{cases} \quad (3.3.18)$$

d'après (3.3.17), il est claire que les points  $(x_1, x_2)$  sortent du domaine  $[a_1, b_1] \times [a_2, b_2]$  lorsque  $\theta$  est grand.

La nouvelle transformation (chaos déterministe) est décrite par les relations

$$\begin{cases} x_1 = a_1 + [a (\theta - q_1) \cos(\theta - q_1) - INT (a (\theta - q_1) \cos(\theta - q_1))] (b_1 - a_1) \\ x_2 = a_2 + [a (\theta - q_2) \cos(\theta - q_2) - INT (a (\theta - q_2) \cos(\theta - q_2))] (b_2 - a_2) \end{cases} \quad (3.3.18)$$

on voit qu'ainsi les point  $(x_1, x_2)$  obtenus par (3.3.18) restent à l'intérieur du domaine  $[a_1, b_1] \times [a_2, b_2]$  quel que soit  $\theta \geq 0$ .

Pour un nombre de variables supérieur à deux, la structure parallele s'illustre clairement puisqu'on réduit ce nombre en une seule étape et par une seule variable  $\theta$ .

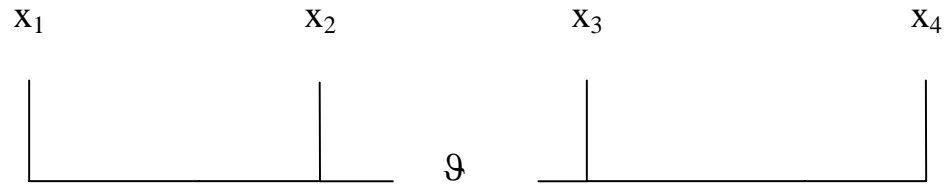


Figure (3-2) □ Transformation réductrice du chaos déterministe (structure parallèle)

## CHAPITRE 4

### CONTRÔLE OPTIMAL DES SYSTÈMES BIOLOGIQUES

#### 4.1 Introduction

Le problème général de la détermination d'une commande optimale se résume comme suit: un processus étant donné et défini par son modèle, trouver parmi les commandes admissibles celle qui permet à la fois

- de vérifier les conditions initiales et finales données.
- satisfaire diverses contraintes imposées.
- optimiser un critère donné.

**Définition 4.1.** *Une commande admissible  $u$  est une commande vérifiant les contraintes, Les conditions terminales caractérisant à la fois l'état initial, c'est-à-dire l'instant où on commence à agir sur le système (processus), et l'état final, après action de la commande.*

Par convention, l'instant initial est noté  $t_0$  et l'état initial  $x_0$ , de même l'instant final  $t_f$  et l'état final  $x_f$ .

Les conditions initiales et finales  $x_0$  et  $x_f$  prises aux instants respectifs  $t_0$  et  $t_f$  peuvent être fixées ou non, elles s'écrivent alors.

$$\begin{cases} x(t_0) = x_0 \\ x(t_f) = x_f \end{cases} \quad (4.1)$$

L'intérêt de la commande optimale découle de la nature même de sa définition : optimiser un critère de notre choix, tout en satisfaisant des conditions de fonctionnement données et des contraintes imposées.

La forme la plus générale du critère à optimiser correspond à l'expression

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



Le premier élément de droite, appelé partie terminale, privilégie dans le critère la prise en compte des états initial et final.

Le choix du critère est très important et une commande qui minimise un critère donné n'est pas nécessairement intéressante si le critère est mal choisi ou ne tient pas compte des contraintes physiques imposées au système.

Dans une modélisation de l'évolution du processus, des diverses variables sont liées par une équation d'état, le plus souvent explicitement sous la forme

$$\begin{cases} \dot{x} = \frac{dx}{dt} = f(x, u, t), & \vec{f} = (f_i) \\ y = h(x, u, t) \end{cases} \quad (4.3)$$

où  $x(t) \in \mathbb{R}^n$  est le vecteur d'état,  $u(t) \in \mathbb{R}^p$  est le vecteur de contrôle, et  $y(t) \in \mathbb{R}^m$  est le vecteur de sortie, on suppose que chaque composante de  $u(t)$  est mesurable et bornée c'est-à-dire admissible.

Etant donné le système ci-dessus, le problème de contrôle optimal consiste à trouver une commande  $u = u(t)$  admissible vérifiant les contraintes imposées, transférant le système de l'état initial à l'état final et qui minimise le critère d'optimisation.

**Remarque 4.2.** *D'un point de vue pratique, l'existence de la partie terminale*

*$g(x_0, t_0, x_f, t_f)$  conduit à des "conditions de transversalité", de prise en compte en général complexe, c'est pour quoi il est préférable, lorsque cela ne nuit pas à la qualité du résultat recherché, de choisir  $g = 0$  (c'est le cas pour ce qui suit)*

## 4.2 Détermination de la commande optimale

### 4.2.1 Principe de maximum de Pontriaguine

Il s'agit d'une méthode classique pour résoudre les problèmes de contrôle optimal [5].

Soit à trouver  $u(t) \in U$  l'ensemble des commandes admissibles transférant le système :

$$\dot{x}(t) = f(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, \dots, u_m), \quad \vec{f} = (f_i), \quad \vec{x} = (x_i) \quad (4.2.1)$$

de  $x(t_0) = x_0$  l'état initial, à  $x(t_f) = x_f$  l'état final, en minimisant le critère

$$J = F(x_f, t_f) + \int_{t_0}^{t_f} L(x(t), u(t), t) dt \quad (4.2.2)$$

Afin de simplifier la présentation des résultats, on utilise une quantité appelée “*Hamiltonien*” du système, défini par la relation

$$H(x, u, \lambda, t) = -L + \lambda^T f \quad (4.2.3)$$

mettant en oeuvre à la fois le scalaire  $L$  utilisé dans le critère à minimiser et le vecteur  $f$  caractérisant l'état du système.

Le vecteur  $\lambda(t)$ , appelé “*vecteur adjoint*”, constitue une variable intermédiaire dont l'introduction permet de simplifier les calculs et défini comme solution du système adjoint donné par

$$\frac{d\lambda}{dt} = \dot{\lambda} = -f_x \lambda(t) - L_x \quad (4.2.4)$$

où  $f_x$  est la dérivée partielle première de la fonction  $f$  par rapport au vecteur  $x$ .

Pour trouver la forme canonique du *Hamiltonien*, on différencie  $H$  par rapport à  $x$  et à  $\lambda$  ce qui donne :

$$\begin{cases} \dot{x} = H_\lambda \\ \dot{\lambda} = -H_x \end{cases} \implies \begin{cases} \frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda} \\ \frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} \end{cases} \quad (4.2.5)$$

équation canonique du *Hamiltonien* permettant de définir le vecteur adjoint  $\lambda$ .

On peut alors écrire le principe du maximum sous la forme simplifiée :

La commande optimale  $u^*$  est celle qui minimise l'*Hamiltonien*, les contraintes et les conditions étant satisfaites.

Autrement dit:

Pour que la commande  $u(t)$  et la trajectoire correspondante soient optimales, il est nécessaire qu'il existe un vecteur adjoint  $\lambda(t)$  vérifiant l'équation adjointe (4.2.3) et  $\forall t \in [t_0, t_f]$  l'*Hamiltonien*  $H$  atteint son maximum au point  $u = u(t)$ .

La procédure utilisée pour résoudre (4.2.1) et (4.2.2) est :

- Maximiser  $H$  par rapport à  $u$  et substituer le vecteur de contrôle optimal  $u(t)$  ainsi trouvé dans le système *Hamiltonien* .

- Résoudre les équations canoniques du système *Hamiltonien* avec les conditions aux limites (initiales et finales).
- Une fois  $x(t)$  et  $\lambda(t)$  déterminés, le contrôle optimal peut être calculé.

**Remarque 4.3.** *En général, le principe de maximum fournit une condition nécessaire pour optimiser un système, cependant si le processus du contrôle est linéaire et si sa dynamique est représentée par un système linéaire  $\dot{x}(t) = A(t)x(t) + g(u)$  alors le principe du maximum donne une condition nécessaire et suffisante pour le contrôle optimal.*

#### 4.2.2 Contrôle optimal des systèmes compartimentaux

L'analyse compartimentale permet d'exprimer le phénomène biologique sous une forme rigoureuse et rationnelle. L'identification des  $k_{ji}$ , coefficients d'échanges, fournit une indication sur la façon dont la substance se répartie entre les compartiments, mais le modèle a un intérêt principal résidant dans la possibilité d'agir sur le système selon certains critères.

Pour décrire l'évolution d'une substance et de ses transformés dans un processus industriel, dans une suite de réaction, ou dans l'organisme humain simple écrites sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^n k_{ji}x_j & k_{ji} \geq 0 & k_{ii} \leq 0 & i \neq j \\ x_i(0) = \alpha_i \end{cases} \quad (4.2.6)$$

on peut envisager d'agir sur le système compartimental dès qu'il est identifié, pour prendre un exemple plus concret, considérons le système compartimental (4.2.6) dans lequel une certaine substance sera injectée au niveau du compartiment (1) par exemple.

Soit  $u(t) = (u_1(t), 0, 0, \dots, 0)$  ce vecteur d'injection (vecteur d'entrée) qui est une fonction que l'on peut maîtriser et choisir en fonction de certains objectifs.

La forme matricielle du système (4.2.1) devient

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax + u(t) \\ x(0) = 0 \end{cases} \quad (4.2.7)$$

Puisque  $x_i(t)$  décrivent l'état du système, alors elles portent le nom de variables d'état tandis que la fonction  $u(t)$  est dite variables de commande ou de contrôle. Les conditions

initiales toutes nulles constituent le cadre général pour un système contrôlé. A cause du terme  $u(t)$  on ne risque pas d'avoir la solution identiquement nulle ( $x_i = 0$ ) pour le système (4.2.6).

Généralement le critère à optimiser consiste à maintenir une certaine concentration dans l'un des compartiments, pour un médicament. Dans notre cas, on souhaite résoudre le problème suivant: trouver  $u(t)$ ,  $t \in [0, T]$  tel que  $x_1(t)$  reste toujours aussi proche que possible d'une constante  $\alpha$ . Pour cela on dispose de l'entrée de médicament  $u(t)$  que l'on va choisir de manière à réaliser le but recherché.

D'un point de vue mathématique, on peut traduire cela par un problème du contrôle optimal qui s'exprime ainsi:

Trouver la fonction  $u(t)$  qui minimise la fonctionnelle

$$J = \int_0^T (x_1(t) - \alpha)^2 dt \quad (4.2.8)$$

**Définition 4.4.** *Le contrôle optimal est la solution du problème (4.2.6) et (4.2.8).*

**Remarque 4.5.** ► *Un problème du contrôle optimal n'est qu'un cas particulier de la théorie de l'optimisation. Mais dans un problème d'optimisation classique les variables par rapport auxquelles on optimise apparaissent explicitement dans la fonction à optimiser, alors que dans un problème de contrôle optimal les variables  $u(t)$  par rapport auxquelles on optimise apparaissent implicitement dans la fonction à optimiser.*

► *Il n'y a pas, généralement, une façon unique de traduire mathématiquement un problème de contrôle optimal, on a souvent le choix entre plusieurs fonctions (critères) à optimiser. Dans le cas présent on aurait pu tout aussi choisir les critères*

$$\int_0^T |x_1(t) - \alpha| dt$$

ou bien

$$\sup_{t \in [0, T]} |x_1(t) - \alpha|$$

ces critères dépendent en fait de la norme que l'on va choisir pour estimer la "distance" entre deux fonctions.

**Remarque 4.6.** Généralement, le problème du contrôle optimal peut être résolu par les méthodes classiques telles le principe de Pontriaguine [5] ou la programmation dynamique [6], ces méthodes exigent souvent un bagage mathématique assez conséquent et des calculs numériques volumineux.

On aura donc tout intérêt à utiliser d'abord la méthode décompositionnelle pour exprimer les  $x_i$  en fonction des contrôles  $u_1, \dots, u_n$ , puis, sur la nouvelle fonctionnelle dépendant explicitement des  $u_i$ , à mettre en oeuvre une méthode d'optimisation globale comme Alienor ou ses variantes.

#### 4.3 Application des méthodes Adomian et Alienor au problème du Contrôle optimal de s systèmes biologiques

Nous envisagerons de trouver un vecteur  $\vec{u}(t)$  de composantes  $(u_1, \dots, u_p)$  qui minimise le critère :

$$\int_0^T L(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_p) \quad (4.3.1)$$

où  $L$  est une fonction définie et continue par rapport à ses variables et  $T > 0$  fixé

De plus les vecteurs  $\vec{x}, \vec{u}$  doivent satisfaire le système différentiel :

$$\begin{cases} \dot{x} = f_i(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_p) \\ x_i(0) = \alpha, \quad i = 1, \dots, n \quad p \leq n \end{cases} \quad (4.3.2)$$

les  $f_i$  constituent, rappelons-le, le modèle du phénomène étudié, dans cette étape, on les suppose, entièrement connus, puisque le problème du contrôle optimal entre dans le cadre des problèmes d'optimisation alors l'idée première venant à l'esprit est d'utiliser une méthode d'optimisation globale comme Alienor ou ses variantes, servant à réduire le problème de  $n$  variables à un problème d'une seule variable, Pour cela on exprime les variables ( $x_i$ ) et les cotrôles ( $u_i$ ) en fonction d'une seule variable, soit

$$\begin{aligned} x_i &= \tau_i(\theta), \quad i = 1, \dots, n \\ u_j &= h_j(\eta), \quad j = 1, \dots, p \end{aligned} \quad (4.3.3)$$

si on peut minimiser  $L(\vec{x}, \vec{u})$  :

$$\min_{u_1, \dots, u_p} L(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_p) \quad (4.3.4)$$

le critère (4.3.1) sera minimisé.

Grâce aux transformations réductrices (4.3.3) le problème va être approché par

$$\min_{\eta} L^*(\theta, \eta) \quad (4.3.5)$$

où  $L^*$  est donnée par

$$L^*(\theta, \eta) = L(\tau_1(\theta), \dots, \tau_n(\theta), h_1(\eta), \dots, h_p(\eta)) \quad (4.3.6)$$

La minimisation de la fonction  $L^*$  dépendant de  $\eta$  et du paramètre  $\theta$  fournit une fonction définie par

$$\eta^* = \eta^*(\theta) \quad (4.3.7)$$

d'où les  $u_i^*$  optimaux donnés par

$$u_1^* = h_1(\eta^*(\theta)), \dots, u_p^* = h_p(\eta^*(\theta))$$

on peut reporter les expressions dans le système différentiel (4.3.2) qui dépendra alors de  $x_1, \dots, x_n$  et de  $\theta$ .

En utilisant une méthode numérique classique pour résoudre (4.3.2), on fera intervenir des valeurs discrètes des variables  $x_1, \dots, x_n$ . Mais  $\theta$  pourra être exprimé en fonction de  $(x_1, \dots, x_n)$ . Le système différentiel conduit alors à la solution  $x_1^*, \dots, x_n^*$ . On en déduit le  $\theta^*$  qui, par la transformation donne un  $(x_1^+, \dots, x_n^+)$  le plus proche possible de  $(x_1^*, \dots, x_n^*)$ .

Il en résulte alors le contrôle optimal

$$\eta^* = \eta^*(\theta^*)$$

**Remarque 4.7.** *L'utilisation directe d'Alienor comporte de nombreuses difficultés numériques qui augmenteront notablement les temps de calculs.*

*On verra qu'au contraire l'utilisation préalable des méthodes décompositionnelles permettra de transformer le problème du contrôle optimal en un problème d'optimisation classique pour lequel la méthode Alienor et ses variantes seront utilisables directement.*

Une autre méthode très intéressante consiste à coupler la méthode d'Adomian avec Alienor, voici comment on procède: il s'agit de déterminer le contrôle optimal  $u(t)$  qui rend minimum

$$\int_0^T L(\vec{x}, \vec{u}) dt \quad (4.3.8)$$

sous les contraintes

$$\begin{cases} \dot{x} = f_i(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_p) \\ x_i(0) = \alpha, \quad i = 1, \dots, n \quad p \leq n \end{cases} \quad (4.3.9)$$

les  $f_i$  sont des fonctions non linéaires.

On résoud (4.3.9) par la méthode d'Adomian, qui va nous donner les solutions approchées sous la forme de série tronquée.

$$x_i = \sum_{j=1}^q v_j^i(u_1, \dots, u_p), i = 1, \dots, p \quad (4.3.10)$$

La méthode Adomian a une propriété importante, elle permet d'exprimer la solution du système en fonction "explicite" de  $u_1, \dots, u_p$

On exprimera préalablement les  $u_i(t)$  sous la forme

$$u_i = \sum_{j=1}^q C_j^i \theta_j(t), \quad i = 1, \dots, p \quad (4.3.11)$$

qui seront reportées dans le système différentiel (4.3.9), la méthode d'Adomian donnera alors les solutions  $x_i$  de (4.3.9) sous la forme (4.3.10) en fonction explicite des  $C_j^i$ , soit

$$x_i = \sum_{j=1}^q v_j^i(C_j^1, C_j^2, \dots, C_j^p), \quad i = 1, \dots, p \quad (4.3.12)$$

après avoir reporté les expressions (4.3.12) dans la fonctionnelle (4.3.8) on obtient le problème de minimisation :

$$\min_{C_j^i} \int_0^T L \left( \sum_{j=1}^q v_j^i, \dots, \sum_{j=1}^q v_j^n, u_1, \dots, u_p \right) dt \quad (4.3.13)$$

qui est un problème classique de minimisation par rapport aux paramètres  $C_j^i$ , c'est à cette étape que la méthode Alienor intervient pour réduire ces paramètres à une variable unique  $\theta$  et ce problème (4.3.13) sera approché par un problème de minimisation à une seule variable d'où le théorème qui résume ces résultats [7], [22], [23] :

**Théorème 4.8.** [7] □ *La méthode décompositionnelle permet de transformer un problème de contrôle optimal en un problème d'optimisation où la fonctionnelle à optimiser dépend explicitement des paramètres à déterminer.*

*Les méthodes Alienor et variantes peuvent être implémentées sans difficultés et elles ramènent à la recherche d'optima des fonctions d'une seule variable.*

On peut étudier de façon beaucoup plus simple, l'existence et l'unicité de la solution de notre problème du contrôle optimal, grâce au fait que l'on peut, à l'aide de la méthode décompositionnelle, transformer un problème du contrôle optimal en un problème d'optimisation où les paramètres recherchés interviennent de façon explicite dans la fonctionnelle. En effet la fonctionnelle à optimiser devient une fonction dépendant "*explicitement*" des paramètres à identifier.

Si les  $N$  paramètres sont recherchés dans un ensemble fermé et borné de  $\mathbb{R}^N$  et si la fonction critère est continue sur cet ensemble alors nous aurons l'existence d'un contrôle optimal.

L'unicité de la solution pourra résulter des propriétés particulières de la fonction, il faudra examiner ce problème dans chaque cas particulier.



## CHAPITRE 5

### APPLICATION DE LA MÉTHODE COMBINÉE AUX MODÈLES BIOLOGIQUES

#### 5.1 Le modèle biologique du HIV

Pour la mise en application de la théorie exposée, notre choix s'est porté sur le système biologique de la dynamique du virus immunodéficientaire humain ( Human Immunodeficiency Virus **HIV**) [2], [45], [46] dont le modèle est le suivant:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \lambda - dx_1 - \beta x_1 x_3 \\ \dot{x}_2 = \beta x_1 x_3 - ax_2 - px_2 x_4 \\ \dot{x}_3 = kx_2 - vx_3 \\ \dot{x}_4 = cx_2 x_4 - bx_4 \end{cases} \quad (5.1.1)$$

C'est le modèle dynamique proposé par Nowark et Bangham [45], comportant un système de quatre équations différentielles ordinaires non linéaires décrivant explicitement la variation des variables  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$ ,  $x_3(t)$ ,  $x_4(t)$ , en fonction de temps  $t \in IR^+$ , ces variables représentent respectivement, le nombre (quantité) des cellules saines CD4 ( $x_1$ ), cellules CD4 infectées ( $x_2$ ), virus libre ( $x_3$ ) et le HIV-antigène spécifique cytotoxique lymphocytes ( $x_4$ ).

Les conditions initiales sont données et pour éviter des difficultés numériques durant l'intégration, une normalisation des variables est introduite.

Les paramètres réels requis dans le modèle sont:

$\lambda$   $\equiv$  Taux de production des cellules saines.

$d$   $\equiv$  Taux de mortalité des cellules saines.

$a$   $\equiv$  Taux de mortalité naturelle des cellules infectées.

$\beta(t)$   $\equiv$  Taux d'infection des cellules saines CD4 par le virus HIV.

$p$   $\equiv$  Taux de mortalité des cellules infectées.

$b$   $\equiv$  Taux de déclin naturel de CTL.

$c$  = Taux de production de CTL.

$v$  = Taux de déclin naturel du virus.

$k$  = Taux de production du virus.

Dans ce modèle la quantité des cellules CD4 saines se reproduit selon un taux  $\lambda$  fixé, mais sont attaquées par un virus produit par d'autres cellules de même type, un tel taux de reproduction doit décroître avec la quantité existante de CD4, c'est à dire  $-dx_1(t)$ . De plus, comme ces cellules interagissent avec le virus, leur taux de reproduction décroît selon le terme  $-\beta x_1(t) x_3(t)$ .

Des cellules infectées dépendent de la densité des cellules dans l'organisme qui sont amenées à être infectées par le virus. Par conséquent, la croissance de ces cellules  $x_2(t)$  sera proportionnelle à la quantité des cellules saines qui sont susceptibles d'être infectées  $x_1(t)$  et à celles de la charge virale  $x_3(t)$ , avec le facteur de pondération  $\beta$ , cette croissance doit être diminuée par un terme représentant les cellules en phase terminale de destruction qui est  $ax_2(t)$  et également un autre terme associé au nombre de cellules détruites par les LTC  $px_2(t) x_4(t)$ .

La densité du virus  $x_3(t)$  croît par rapport aux cellules infectées quand leur reproduction dépend essentiellement du code virale ADN à l'intérieur de la cellule, et cela est représenté dans le modèle par  $kx_2(t)$ . de plus, le virus peut être détruit par les lymphocytes exprimé par le terme  $vx_3(t)$ . Le modèle prend en compte la production de cytotoxique T lymphocytes par l'organisme, cette production depend de la caractéristique antigénique des particules virales, représentées par  $cx_2(t) x_4(t)$  et le taux de déclin naturel  $-bx_4(t)$ .

### 5.1.1 Application de la méthode décompositionnelle au modèle HIV

L'objectif de notre travail consiste à appliquer la méthode de décomposition d'Adomian à la résolution des systèmes biologiques non- linéaires dont le système HIV fait partie .

Reprenons le modèle HIV

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \lambda - dx_1 - \beta x_1 x_3 \\ \dot{x}_2 = \beta x_1 x_3 - ax_2 - px_2 x_4 \\ \dot{x}_3 = kx_2 - vx_3 \\ \dot{x}_4 = cx_2 x_4 - bx_4 \end{cases} \quad (5.1.1)$$

Notons que le système n'est pas compartimental, mais ça n'empêche pas qu'il comporte deux termes non - lineaires que l'on note :

$$\begin{aligned} N_1 &= g_1(x_1, x_3) = \beta x_1 x_3 = \sum_{i=0}^{\infty} A_i \\ N_2 &= g_2(x_2, x_4) = x_2 x_4 = \sum_{i=0}^{\infty} B_i \end{aligned} \quad (5.1.2)$$

où les  $A_i, B_i$  étant les polynômes d'Adomian associés à la non-linéarité.

Les solutions seront présentées sous forme d'une série dites *solution-série*

$$x_1 = \sum_{i=0}^{\infty} x_{1i}, x_2 = \sum_{i=0}^{\infty} x_{2i}, x_3 = \sum_{i=0}^{\infty} x_{3i}, x_4 = \sum_{i=0}^{\infty} x_{4i} \quad (5.1.3)$$

avec les conditions initiales données dans le tableau suivant :

variables	valeurs
$x_1(0)$	1.0
$x_2(0)$	0.2
$x_3(0)$	0.8
$x_4(0)$	0.03

en effet, on obtient aisement la forme canonique associée au système (5.1.1) :

$$\left\{ \begin{aligned} x_1 &= x_1(0) + L^{-1}\lambda - dL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{1i} - L^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} A_i \\ x_2 &= x_2(0) + L \sum_{i=0}^{\infty} A_i - aL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{2i} - pL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} B_i \\ x_3 &= x_3(0) + kL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{2i} - vL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{3i} \\ x_4 &= x_4(0) + cL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} B_i - bL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{4i} \end{aligned} \right. \quad (5.1.4)$$

Utilisons la plus simple formule donnant les  $A_i, B_i$ , on obtient :

$$\begin{aligned} A_0 &= f_{0.0}(x_{10}, x_{30}) \\ &= \beta x_{10} x_{30} \\ A_1 &= x_{11} f_{1.0}(x_{10}, x_{30}) + x_{31} f_{0.1}(x_{10}, x_{30}) \\ &= (x_{11} x_{30} + x_{10} x_{31}) \beta \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_2 &= x_{12}f_{1.0}(x_{10}, x_{30}) + x_{32}f_{0.1}(x_{10}, x_{30}) + \\
&\frac{1}{2!} \left[ \begin{array}{l} x_{11}^2 f_{2.0}(x_{10}, x_{30}) + \\ x_{31}^2 f_{31}(x_{10}, x_{30}) \end{array} \right] + x_{11}x_{31}f_{1.1}(x_{10}, x_{30}) \\
&= (x_{12}x_{30} + x_{10}x_{32} + x_{11}x_{31})\beta \\
&\vdots \\
&\text{et ainsi de suite ...}
\end{aligned}$$

Puisque on a le même type de non-linéarité alors

$$\begin{aligned}
B_0 &= x_{20}x_{40} \\
B_1 &= x_{40}x_{21} + x_{20}x_{41} \\
B_2 &= x_{40}x_{22} + x_{21}x_{41} + x_{20}x_{42} \\
&\vdots
\end{aligned}$$

et ainsi de suite ...

Si on utilise une approximation d'ordre  $k$  pour  $x_i(t)$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$  :

$$\Phi_{1k} = \sum_{i=0}^{k-1} x_{1i}, \Phi_{2k} = \sum_{i=0}^{k-1} x_{2i}, \Phi_{3k} = \sum_{i=0}^{k-1} x_{3i}, \Phi_{4k} = \sum_{i=0}^{k-1} x_{4i}$$

les  $x_{1i}, x_{2i}, x_{3i}, x_{4i}$  sont obtenues à partir des formules (5.2.4).

#### 5.1.1.1 Résolution du modèle de HIV où les paramètres $(\lambda, a, d, \beta, p, v, c, k, b)$ sont non fixés

La forme cononique associée au système (5.1.1) est :

$$\left\{ \begin{array}{l} x_1 = x_1(0) + L^{-1}\lambda - dL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{1i} - L^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} A_i \\ x_2 = x_2(0) + L \sum_{i=0}^{\infty} A_i - aL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{2i} - pL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} B_i \\ x_3 = x_3(0) + kL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{2i} - vL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{3i} \\ x_4 = x_4(0) + cL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} B_i - bL^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} x_{4i} \end{array} \right.$$

La première équation d'état du système (5.1.1) est une équation différentielle du premier ordre comportant un terme linéaire  $g \equiv \lambda$  ce qui entraîne que

$$x_{10} = x_1(0) + L^{-1}\lambda$$

le système (5.1.1) est équivalent à

$$\begin{cases} x_{10} = x_1(0) + L^{-1}\lambda, x_{20} = x_2(0), x_{30} = x_3(0), x_{40} = x_4(0) \\ x_{1i} = -dL^{-1}x_{1(i-1)} - L^{-1}A_{(i-1)} \\ x_{2i} = L^{-1}A_{(i-1)} - aL^{-1}x_{2(i-1)} - pL^{-1}B_{(i-1)} \\ x_{3i} = kL^{-1}x_{2(i-1)} - vL^{-1}x_{3(i-1)} \\ x_{4i} = cL^{-1}B_{(i-1)} - bL^{-1}x_{4(i-1)} \end{cases}$$

donc

$$x_{10} = 1 + \lambda t$$

$$x_{20} = 0.2$$

$$x_{30} = \frac{4}{5}$$

$$x_{40} = \frac{3}{100}$$

Les polyômes d'Adomian  $A_0$  et  $B_0$  associés à la non linéarité sont:

$$A_0 = g_1(x_{10}, x_{30}) = \beta x_{10} x_{30}$$

$$B_0 = g_2(x_{20}, x_{40}) = x_{20} x_{40}$$

La méthode d'Adomian fournit les solutions séries suivantes:

$$\begin{aligned} x_{11} &= -d \int_0^t x_{10} du - \int_0^t A_0(u) du \\ &= -d \int_0^t (1 + \lambda u) du - \int_0^t \beta (1 + \lambda u) du \\ &= -d \left( t + \lambda \frac{t^2}{2} \right) - \beta \left( t + \lambda \frac{t^2}{2} \right) \\ x_{11} &= -d \int_0^t x_{10} du - \int_0^t A_0(u) du \\ x_{11} &= -\frac{1}{2} \left( d\lambda + \frac{2}{5}\lambda\beta \right) t^2 - \left( d + \frac{4}{5}\beta \right) t \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{21} &= \int_0^t A_0(u) - a \int_0^t x_{20} du - p \int_0^t B_0(u) du \\
&= \int_0^t (1 + \lambda u) du - a \int_0^t \frac{1}{2} du - p \int_0^t \frac{1}{5} \frac{3}{100} du \\
x_{21} &= \frac{2}{5} \beta \lambda t^2 + \left( \frac{4}{5} \beta - \frac{1}{5} a - \frac{3}{500} \right) t
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{31} &= k \int_0^t x_{20} du - u \int_0^t x_{30} du \\
&= k \int_0^t \frac{1}{5} du - v \int_0^t \frac{4}{5} du \\
x_{31} &= \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) t
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{41} &= c \int_0^t B_1(u) du - b \int_0^t x_{40} du \\
&= c \int_0^t \frac{1}{5} \frac{3}{100} du - b \int_0^t \frac{3}{100} du \\
x_{41} &= \left( \frac{3}{500} c - \frac{3}{100} b \right) t
\end{aligned}$$

Pour les polyômes d'Adomian  $A_1$  et  $B_1$  associés à la non linéarité on obtient:

$$\begin{aligned}
A_1 &= (x_{11} x_{30} + x_{10} x_{31}) \beta \\
&= \left( \frac{4}{5} x_{11} + (1 + \lambda t) x_{31} \right) \beta
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
B_1 &= x_{40} x_{21} + x_{20} x_{41} \\
&= \frac{3}{100} x_{21} + \frac{1}{5} x_{41}
\end{aligned}$$

les solutions sont donc

$$\begin{aligned}
x_{12} &= -d \int_0^t x_{11} du - \int_0^t A_1(u) du \\
&= -d \int_0^t \left[ -\frac{1}{2} (d\lambda + \frac{2}{5} \lambda \beta) u^2 - (d + \frac{4}{5} \beta) u \right] du \\
&\quad - \int_0^t \frac{4}{5} \left[ -\frac{1}{2} (d\lambda + \frac{2}{5} \lambda \beta) u^2 - (d + \frac{4}{5} \beta) u + \right. \\
&\quad \left. (1 + \lambda t) \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) u \right] \beta du \\
&= \left[ -d \left( -\frac{1}{6} d\lambda - \frac{2}{5} \beta \lambda \right) - \right. \\
&\quad \left. \beta \left( -\frac{8}{75} \beta \lambda + \frac{1}{3} \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \lambda - \frac{2}{5} d\lambda \right) \right] t^3 + \\
&\quad \left[ -d \left( -\frac{1}{2} d - \frac{2}{5} \beta \right) - \right. \\
&\quad \left. \beta \left( -\frac{2}{5} d + \frac{1}{10} k - \frac{2}{5} v - \frac{8}{25} \beta \right) \right] t^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{22} &= \int_0^t A_1(u) du - a \int_0^t x_{21} du - p \int_0^t B_1(u) du \\
&= \left[ \begin{array}{l} \beta \left( \frac{-8}{7} \beta \lambda + \frac{1}{3} \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \lambda - \frac{2}{5} d \lambda \right) - \\ \frac{2}{15} a \beta \lambda - \frac{1}{250} p \beta \lambda \end{array} \right] t^3 + \\
&\left[ \begin{array}{l} \left( \beta \frac{-2}{5} d + \frac{1}{10} k - \frac{2}{5v} v - \frac{8}{25} \beta \right) - \\ a \left( \frac{2}{5} \beta - \frac{1}{10} a - \frac{3}{100} p \right) - p \begin{pmatrix} \frac{3}{250} \beta - \frac{3}{1000} b - \\ \frac{3}{1000} a - \frac{9}{10000} p \\ -\frac{3}{5000} c \end{pmatrix} \end{array} \right] t^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{32} &= k \int_0^t x_{21} du - v \int_0^t x_{31} du \\
&= \frac{2}{15} k \beta t^3 + \left( k \left( \frac{2}{5} \beta - \frac{1}{10} a - \frac{3}{100} p \right) - v \left( \frac{1}{10} k - \frac{2}{5} v \right) \right) t^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{42} &= c \int_0^t B_1(u) du - b \int_0^t x_{41} du \\
&= c \int_0^t \left( \begin{array}{l} \frac{3}{100} \left( \frac{2}{5} \beta \lambda u^2 + \left( \frac{4}{5} \beta - \frac{1}{5} a - \frac{3}{500} \right) u \right) + \\ \frac{1}{5} \left( \frac{3}{500} c - \frac{3}{100} b \right) u \end{array} \right) du - b \int_0^t \left( \left( \frac{3}{500} c - \frac{3}{100} b \right) u \right) du \\
&= \frac{1}{250} c \beta \lambda t^3 + \left( \begin{array}{l} \frac{3}{250} c \left( \beta - \frac{1}{4} b - \frac{1}{4} a - \frac{3}{400} + \frac{1}{20} c \right) \\ -\frac{3}{200} b \left( \frac{1}{5} c - b \right) \end{array} \right) t^2
\end{aligned}$$

Les polyômes d'Adomian  $A_2$  et  $B_2$  associés à la non linéarité sont:

$$\begin{aligned}
A_2 &= (x_{12}x_{30} + x_{10}x_{32} + x_{11}x_{31}) \beta \\
&= \left( \frac{4}{5} x_{12} + (1 + \lambda t) x_{32} + x_{11}x_{31} \right) \beta
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
B_2 &= x_{40}x_{22} + x_{21}x_{41} + x_{20}x_{42} \\
&= \frac{3}{100} x_{22} + x_{21}x_{41} + \frac{1}{5} x_{42}
\end{aligned}$$

De même on obtient:

$$\begin{aligned}
x_{13} &= -d \int_0^t x_{12} du - \int_0^t A_2(u) du \\
&= -\frac{2}{75} \beta^2 \lambda^2 k t^5 + \left( -d \left( \begin{array}{l} -d \left( -\frac{1}{24} d \lambda - \frac{1}{30} \beta \lambda \right) - \beta \left( -\frac{2}{75} \right) \beta \lambda + \\ \frac{1}{12} \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \lambda - \frac{1}{30} d \lambda \end{array} \right) \right) - \\
&\beta \left( \begin{array}{l} \frac{-2}{5} \beta \left( \frac{-2}{75} \beta \lambda + \frac{1}{2} \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \lambda - \\ \frac{1}{30} d \lambda \end{array} \right) \right) - \frac{8}{5} d \left( -\frac{1}{24} d \lambda - \frac{1}{30} \beta \lambda \right) + \\
&\frac{1}{15} k \beta \lambda + \frac{1}{2} \lambda \left( \frac{2}{5} \beta - \frac{1}{10} a - \frac{3}{1000} p \right) - v \left( \frac{1}{10} k - \frac{2}{5} v \right) + \frac{1}{2} \left( -\frac{1}{2} d \lambda - \frac{2}{5} \beta \lambda \right) \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_{23} &= \int_0^t A_2(u) du - a \int_0^t x_{22} du - p \int_0^t B_2(u) du \\
&= \frac{2}{75} \beta^2 \lambda^2 k t^5 + \left( \begin{array}{l} -p \left( \frac{3}{100} \beta \lambda + \frac{1}{12} \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \lambda - \frac{1}{30} d \lambda \right) - \frac{3}{1000} p \beta \lambda \\ -\frac{1}{1000} a \beta \lambda + \frac{1}{5000} c \beta \lambda + \frac{1}{10} \beta \lambda \left( \frac{3}{500} c - \frac{3}{100} b \right) \end{array} \right) \\
&\quad - a \left( \begin{array}{l} \beta \left( \frac{-2}{75} \beta \lambda + \frac{1}{2} \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \lambda - \frac{1}{30} d \lambda \right) - \frac{1}{30} a \beta \lambda - \frac{1}{1000} p \beta \lambda \\ \frac{1}{30} d \lambda \end{array} \right) + \frac{1}{2} \beta \\
&\quad \left( \begin{array}{l} \frac{-8}{5} \beta \left( \frac{-2}{75} \beta \lambda + \frac{1}{2} \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \lambda - \frac{1}{30} d \lambda \right) - \frac{8}{5} d \left( -\frac{1}{24} d \lambda - \frac{1}{30} \beta \lambda \right) + \\ \frac{1}{15} k \beta \lambda + \frac{1}{2} \lambda \left( k \left( \frac{2}{5} \beta - \frac{1}{10} a - \frac{3}{1000} p \right) - v \left( \frac{1}{10} k - \frac{2}{5} v \right) + \right. \\ \left. \frac{1}{2} \left( -\frac{1}{2} d \lambda - \frac{2}{5} \beta \lambda \right) \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \right) \end{array} \right) t^4 \\
&\quad \left( \begin{array}{l} \frac{1}{2} \beta \left( \begin{array}{l} -\frac{8}{5} d \left( -\frac{1}{6} d - \frac{1}{15} \beta \right) + \frac{2}{3} \left( -d - \frac{4}{5} \beta \right) \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \\ -\frac{8}{5} \beta \left( \frac{-2}{15} d + \frac{1}{30} k - \frac{2}{15} v - \frac{8}{75} \beta \right) + \\ \frac{2}{3} \left( \frac{2}{5} \beta - \frac{1}{10} a - \frac{3}{1000} p \right) - \frac{2}{3} v \left( \frac{1}{10} k - \frac{2}{5} v \right) \end{array} \right) - \\ p \left( \begin{array}{l} \frac{3}{100} \beta \left( \frac{-2}{15} d + \frac{1}{30} k - \frac{2}{15} v - \frac{8}{75} \beta \right) - \\ \frac{3}{100} a \left( \frac{2}{5} \beta - \frac{1}{10} a - \frac{3}{1000} p \right) \\ \frac{1}{3} \left( \frac{4}{5} \beta - \frac{1}{5} a - \frac{3}{500} p \right) \left( \frac{3}{500} c - \frac{3}{100} b \right) \end{array} \right) \\ \frac{3}{100} p \left( \frac{1}{250} \beta - \frac{1}{1000} b - \frac{1}{1000} a - \frac{3}{10000} p + \frac{1}{5000} c \right) - \frac{1}{56} \left( \frac{1}{1000} c - \frac{1}{200} b \right) \\ \frac{1}{5} c \left( \frac{1}{250} \beta - \frac{1}{1000} b - \frac{1}{1000} a - \frac{3}{10000} p + \frac{1}{5000} c \right) - \\ a \left( \beta \left( \frac{-2}{15} d + \frac{1}{30} k - \frac{2}{15} v - \frac{8}{75} \beta \right) \right) \\ -a \left( \frac{2}{15} \beta - \frac{1}{30} a - \frac{1}{1000} p \right) - p \left( \frac{1}{250} \beta - \frac{1}{1000} b - \frac{1}{1000} a - \frac{3}{10000} p + \frac{1}{5000} c \right) \end{array} \right) t^3
\end{aligned}$$

$$x_{33} = k \int_0^t x_{22} du - v \int_0^t x_{32} du$$

$$\begin{aligned}
&= \left( k \left( \beta \left( \frac{-2}{75} \beta \lambda + \frac{1}{12} \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \lambda - \frac{1}{30} d \lambda \right) - \frac{1}{30} a \beta \lambda - \frac{1}{1000} p \beta \lambda \right) - \frac{1}{30} v k \beta \lambda \right) t^4 \\
&\quad + \left( \begin{array}{l} k \left( \begin{array}{l} \beta \left( \frac{-2}{15} d + \frac{1}{30} k - \frac{2}{15} v - \frac{8}{75} \beta \right) - a \left( \frac{2}{15} \beta - \frac{1}{30} a - \frac{1}{1000} p \right) - \\ p \left( \frac{1}{250} \beta - \frac{1}{1000} b - \frac{1}{1000} a - \frac{3}{10000} p + \frac{1}{5000} c \right) - \\ v \left( k \left( \frac{2}{15} \beta - \frac{1}{30} a - \frac{1}{1000} p \right) - v \left( \frac{1}{30} k - \frac{2}{15} v \right) \right) \\ p \left( \frac{1}{250} \beta - \frac{1}{1000} b - \frac{1}{1000} a - \frac{3}{10000} p + \frac{1}{5000} c \right) - \end{array} \right) \end{array} \right) t^3
\end{aligned}$$

$$x_{43} = c \int_0^t B_2(u) du - b \int_0^t x_{42} du$$

$$= \left( \begin{array}{l} c \left( \frac{3}{100} \beta \frac{-2}{75} \beta \lambda + \frac{1}{2} \left( \frac{1}{5} k - \frac{4}{5} v \right) \lambda - \frac{1}{30} d \lambda \right) - \frac{3}{100000} p \beta \lambda - \frac{1}{1000} a \beta \lambda \\ + \frac{1}{5000} c \beta \lambda + \frac{1}{10} \beta \lambda \left( \frac{3}{500} c - \frac{3}{100} b \right) - \frac{1}{1000} b c \beta \lambda \end{array} \right) t^4$$



$$+ \left( c \left( \begin{array}{l} \frac{5}{100}\beta \left( \frac{-2}{15}d + \frac{1}{30}k - \frac{2}{15}v - \frac{8}{75}\beta \right) - \frac{3}{100}a \left( \frac{2}{15}\beta - \frac{1}{30}a - \frac{1}{1000}p \right) + \\ \frac{1}{3} \left( \frac{4}{5}\beta - \frac{1}{5}a - \frac{3}{500}p \right) \left( \frac{3}{500}c - \frac{3}{100}b \right) - \\ \frac{3}{100}p \left( \frac{1}{250}\beta - \frac{1}{1000}b - \frac{1}{1000}a - \frac{3}{10000}p + \frac{1}{5000}c \right) - \frac{1}{5}b \left( \frac{1}{1000}c - \frac{1}{200}b \right) + \\ \frac{1}{5}c \left( \frac{1}{250}\beta - \frac{1}{1000}b - \frac{1}{1000}a - \frac{3}{10000}p + \frac{1}{5000}c \right) \\ - b \left( c \left( \frac{1}{250}\beta - \frac{1}{1000}b - \frac{1}{1000}a - \frac{3}{10000}p + \frac{1}{5000}c \right) - b \left( \frac{1}{1000}c - \frac{1}{200}b \right) \right) \end{array} \right) t^3$$

donc l'approximation à l'ordre 4 est la suivante

pour les  $x_{1j}$

$$\begin{aligned} \phi_{14} &= \sum_{j=0}^3 x_{1j} = x_{10} + x_{11} + x_{12} + x_{13} \\ \phi_{14} &= 1 + \lambda t + \left( -\frac{1}{2} \left( d\lambda + \frac{2}{5}\lambda\beta \right) \right) t - \left( d + \frac{4}{5}\beta \right) \dots \end{aligned}$$

pour les  $x_{2j}$

$$\begin{aligned} \phi_{24} &= \sum_{j=0}^3 x_{2j} = x_{20} + x_{21} + x_{22} + x_{23} \\ &= \frac{1}{5} + \frac{2}{5}\beta\lambda t^2 + \left( \frac{4}{5}\beta - \frac{1}{5}a - \frac{3}{500}p \right) t + \dots \end{aligned}$$

pour les  $x_{3j}$

$$\begin{aligned} \phi_{34} &= \sum_{j=0}^3 x_{3j} = x_{30} + x_{31} + x_{32} + x_{33} \\ &= \frac{4}{5} + \left( \frac{1}{5}k - \frac{4}{5}v \right) t + \dots \end{aligned}$$

pour les  $x_{4j}$

$$\begin{aligned} \phi_{44} &= \sum_{j=0}^3 x_{4j} = x_{40} + x_{41} + x_{42} + x_{43} \\ &= \frac{3}{100} + \left( \frac{3}{500}c - \frac{3}{100}b \right) t + \dots \end{aligned}$$

### 5.1.1.2 Résolution du modèle de HIV où les paramètres sont fixés

$$a_{14} = 0.8 \quad p_{14} = 0.05$$

$$b_{14} = 0.01 \quad \lambda_{14} = 1.0$$

$$c_{14} = 0.1 \quad \beta_{14} = 1.0$$

$$d_{14} = 1.0 \quad k_{14} = 1.0$$

$$v_{14} = 0.01107$$

donc la solution tronquée :

$$\phi_{14} = 1 - \frac{4}{5}t - 0.6244280000t^2 - 0.429940728t^3 - 0.2843523377t^4 - \frac{2}{75}t^5$$

$$\phi_{24} = 0.2 - 0.6379000000t - 0.48078927t^2 + 0.3502508720t^3 + 0.2220150864t^4$$

$$\phi_{34} = 0.8 + 0.191144000t + 0.3187920180t^2 - 0.1614394342t^3 - 0.7115700000t^4$$

$$\phi_{44} = 0.03 + 0.0003t + 0.0009610500000t^2 - 0.000471188779t^3 - 0.000208364t^4$$

### 5.1.2 Détermination du contrôle optimal

Le problème d'administration du médicament entre dans le cadre de la théorie du contrôle optimal.

Le but du problème de contrôle est d'agir par l'intermédiaire d'administration de dose de médicament sur  $\beta(t)$ : le taux d'infection des cellules saines CD4 par le virus HIV, pris comme paramètre de contrôle.

L'objectif est donc de minimiser le critère suivant:

$$J = \frac{1}{2}B.x_3^2(T) + \frac{1}{2} \int_0^T u^2(t)dt \quad (5.1.5)$$

combinant la quantité du virus à l'instant final  $T$  et les effets secondaires dus à l'administration des doses thérapeutiques sur une période  $T$  fixée par le staff médical,  $B$  est un facteur de pondération qui sera fixé en fonction des objectifs de la thérapie.

Le taux d'infection  $\beta(t)$  est une fonction exponentielle de  $t$  et est donnée par  $\beta = \beta(1 - u(t))$  et le contrôle est fonction de la dose et pris  $u(t) = \rho e^{-\kappa t}$ ,  $0 \leq u \leq 1$  avec  $u = 0$  signifie qu'il n'y a pas de traitement et  $u = 1$  correspondant à une dose maximum.

Le système muni de son contrôle est résolu par la méthode d'Adomian, la solution obtenue fonction de  $\rho$  et  $\kappa$  est reportée dans le critère qui à son tour est minimisé par la méthode Alienor.

### 5.1.3 Résultats numériques

Pour la simulation du problème, les conditions initiales et les paramètres du modèle sont pris de [2] comme suit :

$$\begin{array}{lll}
 x_1(0) = 1.0 & a = 0.8 & v = 0.011078 \\
 x_2(0) = 0.2 & b = 0.01 & p = 0.05 \\
 x_3(0) = 0.8 & c = 0.1 & \lambda = 1.0 \\
 x_4(0) = 0.03 & d = 1.0 & \beta = 1.0 \\
 & k = 1.0 & 
 \end{array}$$

Les résultats de la simulation sont donnés par les figures <sup>1</sup>((5 - 1), (5 - 2), (5 - 3)) et représentent respectivement:

Figure (5 - 1): le nombre de cellules non infectées CD4 décroît rapidement en l'absence de traitement (sans contrôle), mais reste à un niveau acceptable avec l'administration de thérapeutique optimale (avec contrôle).

Figure (5 - 2) : le nombre de cellules infectées augmente lorsqu'il n'y a pas de traitement et reste stable avec le traitement.

Figure (5 - 3) : la quantité du virus augmente en l'absence de thérapie, alors qu'elle reste maîtrisable avec la thérapie optimale.

---

<sup>1</sup>ces graphes sont tracés par la technique de recollement dont on a parlé au chapitre 2

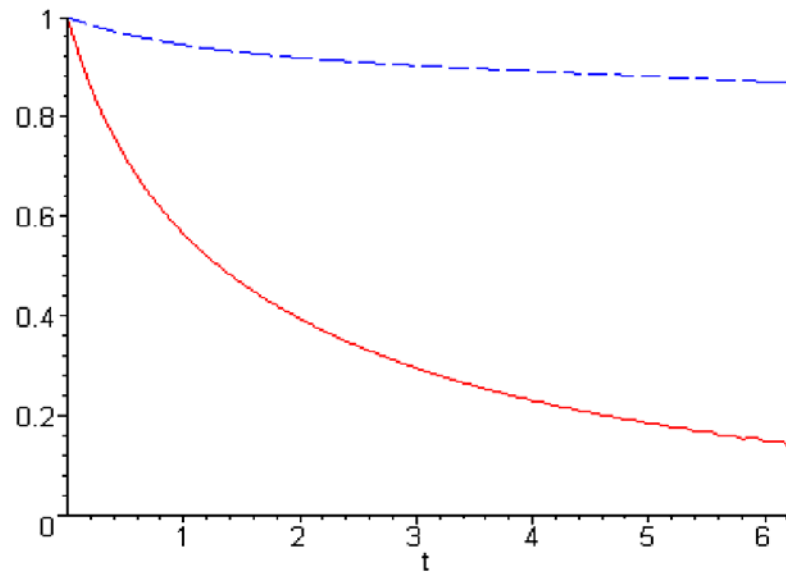


Figure (5-1): Evolution des cellules saines sans contrôle (ligne) avec contrôle (ligne discontinue)

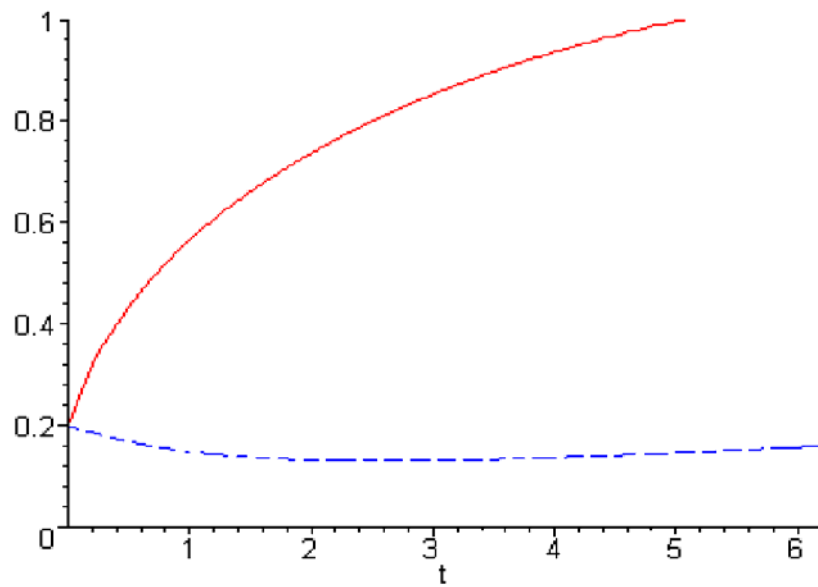


Figure (5-2): Evolution des cellules infectées sans contrôle (ligne) avec contrôle (ligne discontinue)

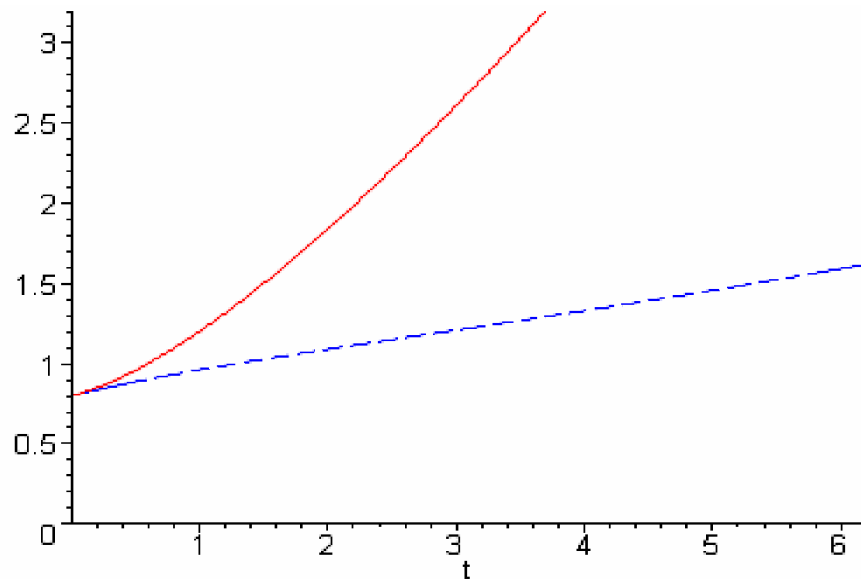


Figure (5-3): Evolution des virus sans contrôle (ligne) avec contrôle (ligne discontinue)

#### 5.1.4 Implémentation en MAPLE de la méthode combinée Adomian /Alienor

Il y'a seulement quelques années l'apprentissage d'un langage de programmation se résumait sous le seul angle de l'algorithmique, discipline intéressant, formatrice mais trompeuse et réductrice.

Aujourd'hui les logiciels de calculs symboliques ont pris la relève (Matlab, Mathématica,...) et en premier lieu Maple.

Le choix du Maple est il le bon choix ?

Grâce aux fonctions prédéfinies constituant ce logiciel, les réponses apportées aux problèmes de calculs numériques sont très souvent simples et directes (calculer une primitive, trouver les racines d'un polynôme,...).

De plus, Maple est constitué de ses packages qui lui permettent d'aborder des problèmes plus ardues (norme, valeurs propres d'une matrice,...) sans avoir ignorer l'intuitivité et la puissance de ce logiciel autant q'un langage de programmation.

Aucun langage de programmation ne permettait jusqu'à présent d'étudier une propriété mathématique alors que Maple le fait en quelques lignes.

Maple réunit toutes les qualités pour expérimenter les mathématiques et approfondir cette discipline d'une manière originale et apparaît moins q'un ensemble un peu figé de

théorèmes, de propositions que comme une matière vivante, propice aux découvertes et aux intuitions.

### 5.1.5 Procédure de résolution du modèle HIV par la méthode combinée Adomian / Alienor

Il s'agit d'un problème du contrôle optimal résolu d'abord par la méthode d'Adomian tel que le contrôle est fonction de la dose et pris  $u(t) = \rho e^{-kt}$  et  $\beta(t)$  le taux d'infection des cellules saines CD4 par le virus est pris  $\beta(t) = \beta(1 - u(t))$  avec  $0 \leq u(t) \leq 1$ .

Le modèle comporte deux termes ayant le même type de non linéarité :

$$N_1 = \beta x_1 x_3$$

$$N_2 = x_2 x_4$$

La procédure suivante permet d'obtenir les polynômes d'Adomian à l'ordre  $ni$  en fonction de  $\rho$  et  $k$ .

```

> restart;
> N := (1 - u)ji : # terme non linéaire
> ni := 3 : # nombre d'itérations
> c[0, 0] := 1 : c[1, 0] := 1 :
> for ik from 1 to ni do c[0, ik] := 0:od:
> A[0] := subs(j = x[1, 0], i = x[3, 0], N).
> K := lambda - > sum(x[1, k].lambda^k, k = 0..ni).sum(x[3, 0].lambda^l, l =
0..ni);
> for n from 1 to ni do
> for nu from 1 to n do
> c[nu, n] := diff(c[nu, n-1], lambda) + c[nu-1, n-1].diff(k(lambda), lambda); od;
> A[n] := 1./n!.subs(j = x[1, 0], i = x[3, 0], lambda = 0, sum(c[v, n].diff((1 -
u).ji, j$v, i$v), v = 1..n)); # polynômes d'Adomian
> od;

```

La même procédure se répète pour trouver les polynômes d'Adomian du deuxième terme non linéaire.

Les polynômes d'Adomian sont :

$$A_0 = x_{10}x_{30}(1 - u)$$

$$A_1 = (x_{11}x_{30} + x_{10}x_{31})(1 - u)$$

$$A_2 = (x_{12}x_{30} + x_{10}x_{32} + x_{11}x_{31})(1 - u)$$

$$B_0 = x_{20}x_{40}$$

$$B_1 = x_{40}x_{21} + x_{20}x_{41}$$

$$B_2 = x_{40}x_{22} + x_{21}x_{41} + x_{20}x_{42}$$

En fixant les paramètres  $(\lambda, a, d, p, v, c, k, b) = (1.0, 0.8, 1.0, 0.05, 0.01107, 0.1, 1.0, 0.01)$ , les instructions suivantes nous permettent d'obtenir les solutions de proche en proche en fonction de  $\rho$  et  $k$  car  $u(t) = \rho e^{-kt}$  avec les conditions initiales

$$x[1, 0] := 1.0;$$

$$x[2, 0] := 0.2;$$

$$x[3, 0] := 0.8;$$

$$x[4, 0] := 0.03;$$

>for n from 1 to ni do

$$> x[1, n] := -d * \text{int}(x[1, n-1], t) - \text{int}(A[n-1], t) : od :$$

>for n from 1 to ni do

$$> x[2, n] := \text{int}(A[n-1], t) - a * \text{int}(x[2, n-1], t) - p * \text{int}(B[n-1], t) : od :$$

> for n from 1 to ni

$$> x[3, n] := k * \text{int}(x[2, n-1], t) - u * \text{int}(x[3, n-1], t) : od :$$

> for n from 1 to ni do

$$> x[4, n] := c * \text{int}(B[n-1], t) - b * \text{int}(x[4, n-1], t) : od :$$

puis les solution seront rassemblées comme suit

$$> sol1 := \text{sum}(x[1, i], i = 0..ni); sol2 := \text{sum}(x[2, i], i = 0..ni);$$

$$sol3 := \text{sum}(x[3, i], i = 0..ni); sol4 := \text{sum}(x[4, i], i = 0..ni);$$

La solution dont on a besoin est la solution *sol3* puisque il s'agit de réduire la quantité du virus, alors injectons l'expression de *sol3* dans le critère d'optimalité :

$$J := (1/2) * sol3^2 + (1/2) * B * \int (\rho * \exp(-k * t))^2, t = 0..12);$$

Puis jouons sur la valeur de  $B$  selon le cas du malade ( $B$  est inversement proportionnelle à  $u$ ).

$J$  est une fonction à deux variables, que l'on doit ramener à une seule variable par la méthode *Alienor*.

On aura alors :

Pour  $t = 12$  fixe,  $k = \theta$  et  $\rho = 1 - \sin(2 * \theta)$  (transformation réductrice d'Alienor).

On trouve  $\theta = 0.002$ , ce qui implique que  $\rho = 0.9960000107$  et  $k = 0.002$ .

Après avoir étudié tous les cas on voit que le meilleur résultat est celui obtenu par cette première transformation réductrice.

#### 5.1.6 Comparaison avec le résultat obtenu par la méthode du principe de Pontriaguine

F. de Souza, L. Canetano et T. Yoneyama [2] ont résolu le modèle de HIV par le principe de Maximum de Pontriaguine et obtenu les solutions graphiques suivantes :



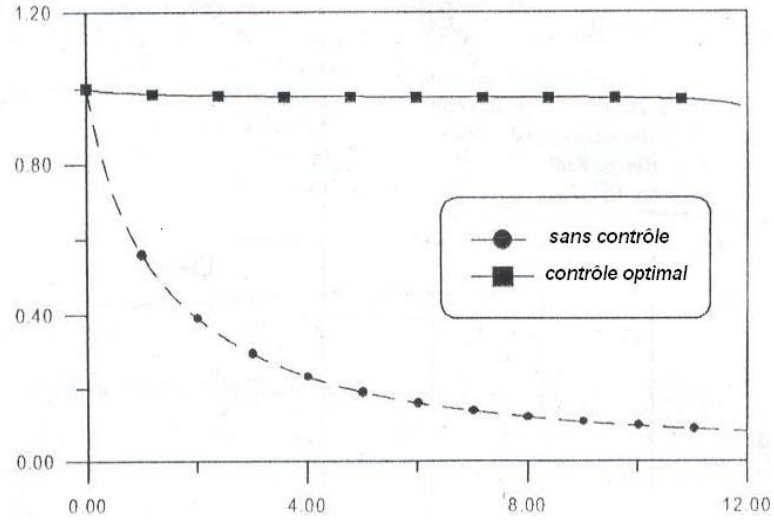


Figure: (5 – 4) □ Contrôle des cellules saines par le principe de Pontriaguine

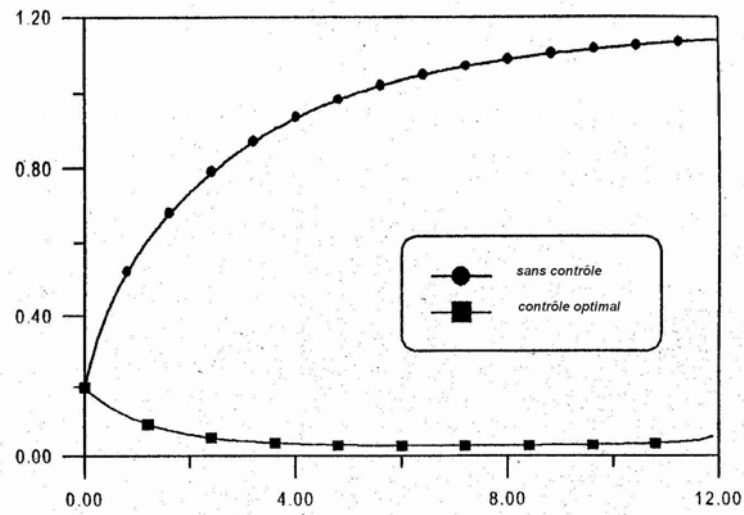


Figure (5 – 5) □ Contrôle des cellules infectées par le principe de Pontriaguine

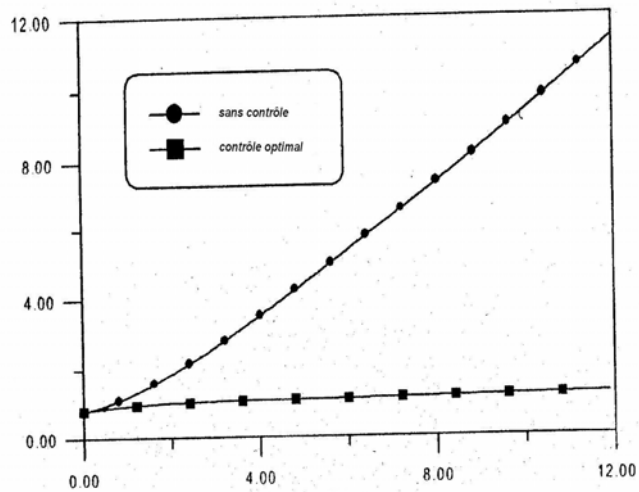


Figure (5 – 6) □ Contrôle des virus par le principe de Pontriaguine

Les résultats obtenus par la méthode combinée sont conformes à ceux obtenus par le principe de Pontriaguine [2].

## 5.2 Le modèle bicompartimental de la chimiothérapie du cancer

Les modèles mathématiques pour la chimiothérapie du cancer ont une longue histoire. Ces dernières années, les travaux sur ces modèles sont consacrés à l'amélioration des techniques qui peuvent être employées pour estimer les paramètres nécessaires de commande afin d'analyser les problèmes.

Considérons un modèle spécifique basé sur la cinétique des cycles cellulaires (cell cycle), introduit par Kimmel et Swierniak [32], [44]. La dynamique est basée sur la cinétique de cycles cellulaires [31], [32] et le traite comme objet de commande, les compartiments étant les différentes phases de cycles cellulaires, et le nombre moyen de cellules cancéreuses dans chaque compartiment forme les variables d'état. Le but de cette partition est de modéliser efficacement les diverses drogues agissant durant les différentes phases de cycle cellulaire. Par exemple, les agents de blocage (blocking agent) comme le cyclophosphamide agissent généralement pendant la synthèse tandis que les agents-tueurs (killing agents) comme le Taxole agissent durant la mitose quand la paroi de la cellule devient mince et poreuse.

Les doses de drogues sont modélisées et les variables du contrôle représentent les portions d'une pleine dose de la drogue correspondante. Un des ingrédients les plus actifs dans cette drogue est l'agent cytostatique servant à tuer les cellules cancéreuses aussi bien que les cellules saines.

L'objectif est de maximiser le nombre de cellules cancéreuses tuées par l'agents tout en maintenant la toxicité à un niveau acceptable dans les tissus normaux.

Trois modèles multi-compartimentaux différents sont discutés dans [33] qui incluent également la modélisation des agents de blocage et de recrutement.

Dans cette application, on considère le plus simple modèle [4], comportant deux compartiments et dans lequel le seul agent considéré est l'agent cytostatique, représentant une drogue-tueuse (killing drug).

Bien qu'en réalité d'énormes efforts sont dépensés en modélisant les dynamiques de la maladie sous-jacente, généralement, dans les formulations du critère d'optimalité, des types standards d'objectif sont choisis, il est probablement correct de dire que jusqu'à présent il n'existe aucun consensus sur la forme approprié du critère. Il est claire que mathématiquement, il existe beaucoup de manières pour mesurer l'efficacité des traitements chimiothérapeutiques.

U.Ledzewiek et H.Shätller [4] considèrent deux types de critères d'optimalité :

►  $L_1$ -objective qui a été proposé premièrement par Ledzewiek [37] :

$$J_1 = r_1 N_1(T) + r_2 N_2(T) + \int_0^T u(t) dt \quad (5.2.1)$$

et

► Le critère le plus utilisé généralement et l'objective quadratique  $L_2$

$$J_1 = \frac{1}{2} (r_1 N_1(T)^2 + r_2 N_2(T)^2) + \frac{1}{2} \int_0^T u(t)^2 dt \quad (5.2.2)$$

L'avantage principal du critère  $L_2$  réside dans la simplicité mathématique.

Dans [33] il est prouvé que les commandes singulières ne sont pas optimales et est donné des conditions suffisantes pour des minima fortement locaux pour la trajectoire bang-bang.

Bien que les commandes optimales soient bang-bang pour le cas de  $L_1$ , dans le cas  $L_2$  elles sont continues; cependant similairement au cas de  $L_1$ -objective, elles alternent entre les périodes où une pleine dose de drogue est administrée et les périodes où les valeurs de commandes se trouvent à l'intérieur de l'ensemble des commandes et ainsi seulement une dose partielle est donnée.

Pour faciliter l'application on a choisi le modèle le plus simple, un modèle bicompartimental ayant une seule commande, de sorte qu'il soit facile d'observer l'influence de l'objective choisie sur les solutions optimales.

### 5.2.1 La dynamique du modèle bicompartimental

Expliquons brièvement le modèle fondamental :

Dans le cycle cellulaire chaque cellule traverse un nombre de phases de la naissance jusqu'à sa division. Le point de départ est une phase de croissance  $G_1$  après quoi la cellule

entre dans une phase  $S$  où la synthèse de l'ADN se produit, puis une deuxième phase de croissance  $G_2$  a lieu et dans laquelle la cellule se prépare pour la mitose ou la phase  $M$ . Ici la division de cellule aura lieu. Chacune des deux cellules filles peut ou bien réintroduire la phase  $G_1$  ou bien des fois peut se trouver dormant dans une phase séparée  $G_0$  jusqu'à sa réintroduction dans la phase  $G_1$ , de ce fait le processus entier se répète encore une fois.

Dans le modèle considéré, le cycle cellulaire est divisé en deux compartiments, le premier combine les phases dormantes  $G_0$ , la première phase  $G_1$  de croissance et la phase  $S$  de synthèse, alors que la deuxième phase  $G_2$  de croissance et la mitose  $M$  font partie du deuxième compartiment. Le but de cette partition est de modéliser les effets de la drogue utilisée de la manière la plus efficace.

La dynamique du modèle bicompartimental est décrite par le système linéaire :

$$\begin{cases} \dot{N}_1 = -a_1 N_1 + 2(1-u) a_2 N_2 \\ \dot{N}_2 = a_1 N_1 - a_2 N_2 \end{cases} \quad (5.2.3)$$

avec les conditions initiales  $N_1(0)$  et  $N_2(0)$  positives .

Soit  $N_i(t)$  le nombre de cellules cancéreuses dans le  $i^{eme}$  compartiment à l'instant  $t$ , les temps de passage de cellules à travers les phases des cycles cellulaires changent, particulièrement en cellules malignes. Dans le modèle le plus simple une distribution exponentielle est employée pour modéliser les temps de passage, et le nombre prévu des cellules sortant du  $i^{eme}$  compartiment est donné par  $a_i N_i(t)$  où  $a_i$  est le paramètre de la distribution exponentielle liée à l'inverse du temps de passage.

Supposons pour le moment qu'aucun stimulus externe n'est présent, la quantité entrant dans le deuxième compartiment est égale à celle sortant du compartiment de départ.

La division de cellules se produit dans le deuxième compartiment et elle est représentée par le facteur 2 ; c'est-à-dire la quantité entrant dans le premier compartiment est deux fois la sortie du deuxième.

Il existe beaucoup de manières possibles par lesquelles le traitement influe sur le cycle cellulaire, et dans ce modèle, seulement, l'aspect le plus fondamental, cellules tueuses (cell killing), est considéré, ceci se produit au niveau du deuxième compartiment. Pendant la

mitose, la paroi de la cellule devient très mince et poreuse et par conséquent, la cellule est plus vulnérable à une attaque tandis qu'il aura un effet minimal sur ces cellules normales. Aussi la chimiothérapie pendant la mitose empêchera la création des cellules filles.

La commande  $u$  représente la dose de la drogue administrée,  $u = 0$  signifie qu'il n'y a pas de traitement et  $u = 1$  correspondant à une dose maximum.

On suppose que la dose est en relation directe avec la quantité de cellules tuées dans la phase  $G_2/M$ . Donc seulement la quantité  $(1 - u) a_2 N_2$  de cellules subit la division de cellules et réintègre  $G_0$  ou  $G_1$ . Toutes les cellules  $a_2 N_2(t)$  quittent le compartiment  $G_2/M$ .

Si on pose  $N = (N_1, N_2)^T$ , la forme générale de la dynamique est

$$\dot{N} = (A + uB) N(t), \quad N(0) = N_0$$

où  $A$  et  $B$  sont des matrices d'ordre 2 données par

$$A = \begin{pmatrix} -a_1 & 2a_2 \\ a_1 & -a_2 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 0 & -2a_2 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Notons que quelque soit la commande admissible  $u \in [0,1]$ , la matrice  $A + uB$  a des éléments négatifs sur la diagonale et positifs hors-diagonale et telle matrice est dite M-matrice.

Il est facile de voir [33] que cela implique que l'ensemble  $\mathbb{P} = (\mathbb{R}_+^2 = N \in \mathbb{R}^2 : N_i > 0, i = 1, 2)$  est positivement invariant pour le système de contrôle, par conséquent il n'est pas indispensable d'imposer les contraintes de non-négativité.

### 5.2.2 Application de la méthode décompositionnelle au modèle de la chimiothérapie du cancer

Reprenons le système (5.2.3) illustrant la chimiothérapie du cancer :

$$\begin{cases} \dot{N}_1 = -a_1 N_1 + 2(1 - u) a_2 N_2 \\ \dot{N}_2 = a_1 N_1 - a_2 N_2 \end{cases}$$

Les solutions obtenues par la méthode d'*Adomian* seront données sous forme d'une série-solutions

$$N_1 = \sum_{i=0}^{\infty} N_{1i}, \quad N_2 = \sum_{i=0}^{\infty} N_{2i} \quad (5.2.4)$$

avec les conditions initiales

$$\begin{aligned} N_1(0) &= N_{10} = \frac{5}{2} \\ N_2(0) &= N_{20} = 0 \end{aligned}$$

D'abord, on résoud le problème pour  $u = 0$  (pas de contrôle)

La forme canonique associée au système (5.2.3) est la suivante:

$$\begin{cases} N_1 = N_1(0) - a_1 L^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} N_{1i} + 2a_2 L^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} N_{2i} \\ N_2 = N_2(0) + a_1 L^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} N_{1i} - a_2 L^{-1} \sum_{i=0}^{\infty} N_{2i} \end{cases} \quad (5.2.5)$$

avec  $L^{-1} = \int_0^t dt$ .

De la forme canonique (5.2.5) on a le système équivalent

$$\begin{cases} N_{10} = N_1(0), N_{20} = N_2(0) \\ N_{1i} = -a_1 L^{-1} N_{1(i-1)} + 2a_2 L^{-1} N_{2(i-1)} \\ N_{2i} = a_1 L^{-1} N_{1(i-1)} - a_2 L^{-1} N_{2(i-1)} \end{cases} \quad (5.2.6)$$

Les solutions tronquées d'ordre  $k$  sont données par

$$\Phi_{1k} = \sum_{i=0}^{k-1} N_{1i}, \quad \Phi_{2k} = \sum_{i=0}^{k-1} N_{2i} \quad (5.2.7)$$

Les  $N_{1i}, N_{2i}$  sont obtenues à partir des formules (5.2.6).

### 5.2.2.1 Résolution du modèle où les paramètres $(a_1, a_2)$ sont non fixés

Le système (5.2.6) conduit aux solutions :

$$\begin{aligned} N_1(0) &= N_{10} = \frac{5}{2} \\ N_2(0) &= N_{20} = 0 \end{aligned}$$

Le système est linéaire, alors il n'y a pas de polynômes d'Adomian et donc les solutions séries  $N_{11}, N_{21}$  sont données par

$$\begin{aligned}
N_{11} &= -a_1 \int_0^t N_{10} du + 2a_2 \underbrace{\int_0^t N_{20} du}_0 \\
&= -\frac{5}{2}a_1 t \\
N_{21} &= a_1 \int_0^t N_{10} du - a_2 \underbrace{\int_0^t N_{20} du}_0 \\
&= \frac{5}{2}a_1 t
\end{aligned}$$

puis on obtient les solutions  $N_{12}$ ,  $N_{22}$

$$\begin{aligned}
N_{12} &= -a_1 \int_0^t N_{11} du + 2a_2 \int_0^t N_{21} du \\
&= -a_1 \int_0^t \left(-\frac{5}{2}a_1 u\right) du + 2a_2 \int_0^t \frac{5}{2}a_1 u du \\
&= \left(\frac{5}{4}a_1^2 + \frac{5}{2}a_2 a_1\right) t^2 \\
N_{22} &= a_1 \int_0^t N_{11} du - a_2 \int_0^t N_{21} du \\
&= -\left(\frac{5}{4}a_1^2 + \frac{5}{4}a_2 a_1\right) t^2
\end{aligned}$$

De même on aboutie aux solutions  $N_{13}$ ,  $N_{23}$

$$\begin{aligned}
N_{13} &= -a_1 \int_0^t N_{12} du + 2a_2 \int_0^t N_{22} du \\
&= -a_1 \int_0^t \left(\frac{5}{4}a_1^2 + \frac{5}{2}a_2 a_1\right) u^2 du + 2a_2 \int_0^t -\left(\frac{5}{4}a_1^2 + \frac{5}{4}a_2 a_1\right) u^2 du \\
&= \left[-a\left(\frac{5}{12}a_1^2 + \frac{5}{6}a_2 a_1\right) + 2a_2\left(\frac{-5}{12}a_1^2 - \frac{5}{12}a_2 a_1\right)\right] t^3 \\
N_{23} &= a_1 \int_0^t N_{12} du - a_2 \int_0^t N_{22} du \\
&= a_1 \int_0^t \left(\frac{5}{4}a_1^2 + \frac{5}{2}a_2 a_1\right) u^2 du - a_2 \int_0^t -\left(\frac{5}{4}a_1^2 + \frac{5}{4}a_2 a_1\right) u^2 du \\
&= \left[a\left(\frac{5}{12}a_1^2 + \frac{5}{6}a_2 a_1\right) - a_2\left(\frac{-5}{12}a_1^2 - \frac{5}{12}a_2 a_1\right)\right] t^3
\end{aligned}$$

donc l'approximation à l'ordre 4 est la suivante

pour les  $N_{1j}$

$$\begin{aligned}\Phi_{1k} &= \sum_{i=0}^{k-1} N_{1i} = N_{10} + N_{11} + N_{12} + N_{13} \\ &= \frac{5}{2} - \frac{5}{2}a_1t + \left(\frac{5}{4}a_1^2 + \frac{5}{2}a_2a_1\right)t^2 - \left[a\left(\frac{5}{12}a_1^2 + \frac{5}{6}a_2a_1\right) - 2a_2\left(\frac{-5}{12}a_1^2 - \frac{5}{12}a_2a_1\right)\right]t^3\end{aligned}$$

pour les  $N_{2j}$

$$\begin{aligned}\Phi_{2k} &= \sum_{i=0}^{k-1} N_{2i} = N_{20} + N_{21} + N_{22} + N_{23} \\ &= \frac{5}{2}a_1t - \left(\frac{5}{4}a_1^2 + \frac{5}{4}a_2a_1\right)t^2 + \left[a\left(\frac{5}{12}a_1^2 + \frac{5}{6}a_2a_1\right) - a_2\left(\frac{-5}{12}a_1^2 - \frac{5}{12}a_2a_1\right)\right]t^3\end{aligned}$$

### 5.2.2.2 Résolution du modèle où les paramètres $(a_1, a_2)$ sont fixés

Pour la simulation du problème, on a pris les conditions initiales et les paramètres du modèle comme mentionnés dans [4] :

$$a_1 = 0.197 \quad a_2 = 0.356$$

alors les séries tronquées deviennent:

$$\begin{aligned}\Phi_{1k} &= 2.5 - 0.4925000000t + 0.2238412500t^2 - 0.04701807209t^3 \\ \Phi_{2k} &= 0.4925000000t - 0.1361762500t^2 + 0.03085849042t^3\end{aligned}$$

### 5.2.3 Le problème de contrôle optimal

Le but est de déterminer le contrôle  $u$  de telle sorte que la fonctionnelle:

$$J = \frac{1}{2} \int_0^T [(N_1(t) - P_1)^2 + (N_2(t) - P_2)^2 + u(t)^2] dt \quad (5.2.8)$$

soit minimum, où  $(P_1, P_2)$  sont les valeurs de références..

Concrètement cela correspond au fait que l'on souhaite maintenir le nombre de cellules cancéreuses au niveau du premier et deuxième compartiment autour des valeurs  $(P_1, P_2)$  respectivement, tout en minimisant les effets secondaires dûs à l'administration de doses thérapeutiques sur une période  $T$  fixée par le staff médical.



D'après le système (5.2.3) la commande  $u$  est proportionnelle à la fraction de déviation inefficace de cellules et correspond au nombre de cellules de cancer tuées. La drogue tue les cellules saines aussi, bien qu'un taux plus lent puisque les cellules saines ne prolifèrent pas rapidement. Par conséquent, un terme lié aux doses de la drogue est inclu pour modéliser les effets négatifs de la drogue dans les tissus normaux ou sa toxicité..

#### 5.2.4 Résultats numériques

Il s'agit d'un problème de contrôle optimal résolu d'abord par la méthode d'Adomian tel que le contrôle est fonction de la dose et pris  $u(t) = \rho e^{-\kappa t}$  avec  $0 \leq u(t) \leq 1$ .

Les solutions dont on a besoin sont la solution  $N_1(t)$  représentant le nombre des cellules cancéreuses dans le premier compartiment et la solution  $N_2(t)$  donnant le nombre de cellules filles (cancéreuses) dans le deuxième compartiment, puisque il s'agit de réduire la quantité des deux types de cellules, alors injectons l'expression de  $N_1(t)$  et  $N_2(t)$  dans le critère d'optimalité avec la transformation réductrice (méthode Alienor):

$$T \equiv 6 \text{ le temps final, } \rho \equiv \theta \text{ et } k \equiv 1 - \sin(2 * \theta).$$

Pour la simulation du problème, les conditions initiales et les paramètres du modèle sont pris comme suit :

$$\begin{aligned} x_1(0) &= 2.5 & a_1 &= 0.197 & P_1 &= 0.825 \\ x_2(0) &= 1.0 & a_2 &= 0.356 & P_2 &= 0.75 \end{aligned}$$

Les résultats de la simulation sont donnés par les figures ((5 – 7), (5 – 8)) et représentent respectivement:

Figure (5 – 7) : le nombre de cellules cancéreuses reste à un niveau acceptable puis il croît rapidement en l'absence de traitement (sans contrôle), mais décroît de nouveau avec l'administration de thérapeutique optimale (avec contrôle).

Figure (5 – 8) : le nombre de cellules filles de division cancéreuses augmente lorsqu'il n'y a pas de traitement et reste stable avec le traitement.

Avec  $\theta = 0.812$  le  $\theta$  optimal on a:

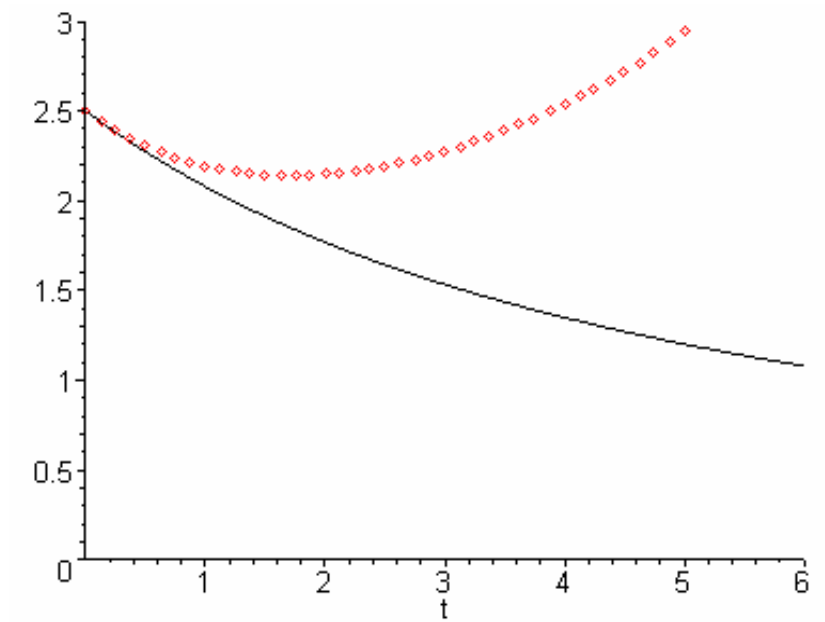


Figure (5-7) : Evolution des cellules cancéreuses dans le premier compartiment  
Sans contrôle (points) et avec contrôle (ligne)

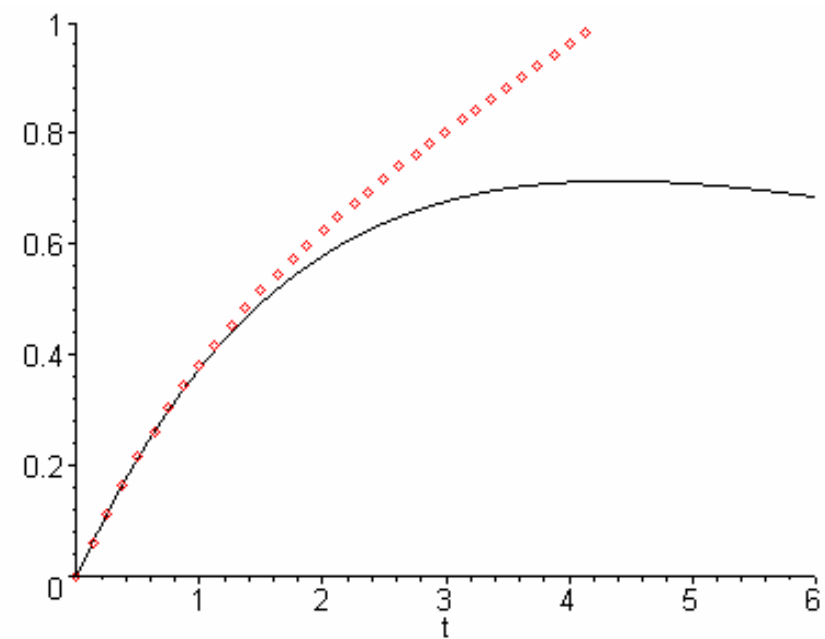


Figure (5-8) : Evolution des cellules cancéreuses dans le deuxième compartiment  
Sans contrôle (points) et avec contrôle (ligne)

La résolution par la méthode d'Adomian sans contrôle fournit la solution graphique suivante :

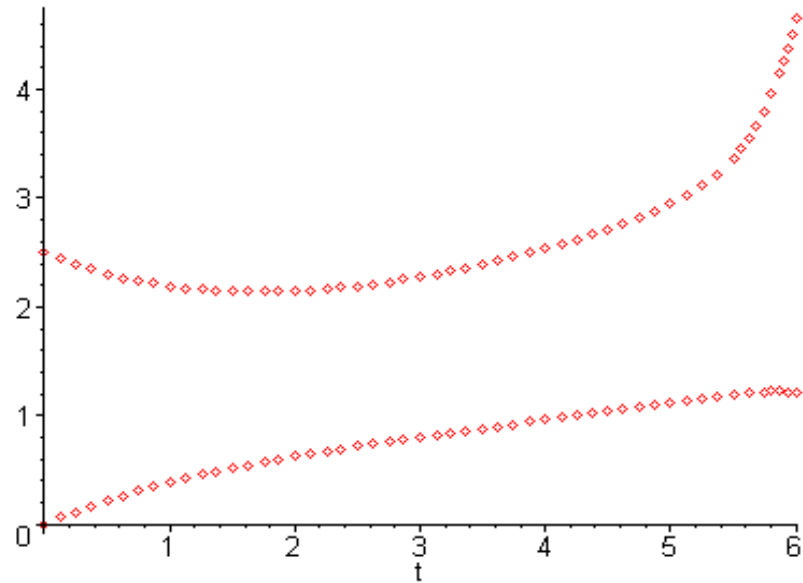


Figure (5 – 9) Solution graphique par la méthode d'Adomian (sans contrôle)

Avec contrôle, l'allure des solutions change pour être comme suit:

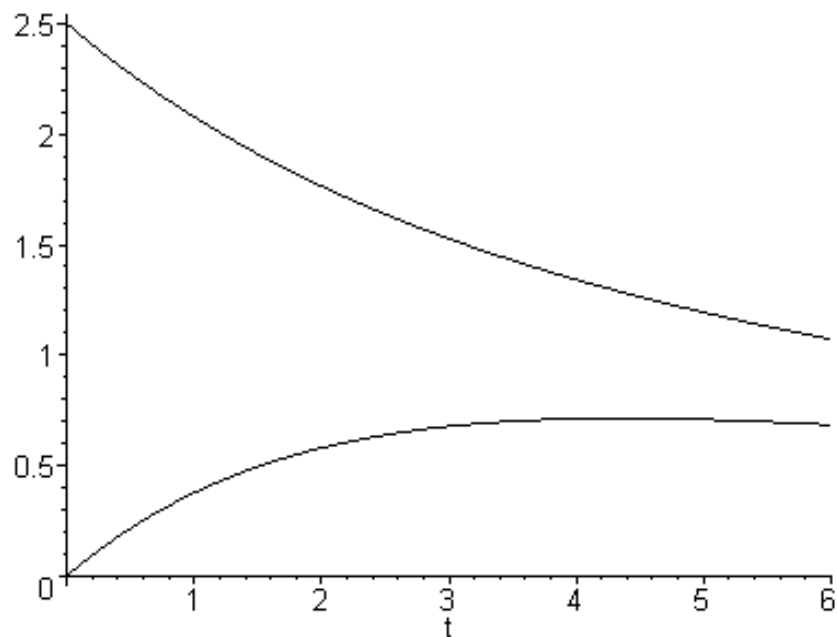


Figure (5 – 10): Solution graphique par la méthode d'Adomian (avec contrôle)

### 5.2.5 Conclusion

Dans cette partie, le problème du contrôle optimal est ramené en un problème d'optimisation par l'utilisation de la méthode combinée Adomian / Alienor.

Cette méthodologie est appliquée au problème de la thérapeutique du traitement du virus HIV [2], [45], [46] et de la thérapeutique du traitement du cancer [4].

**1<sup>er</sup> cas :** La résolution du modèle muni du contrôle par la méthode d'Adomian, est reporté dans le critère, afin d'optimiser les doses de médicaments nécessaires pour le maintien à un niveau acceptable de la quantité du virus dans l'organisme, tout en réduisant les effets secondaires dûs à l'administration de doses assez importantes. Les résultats obtenus ici sont conformes à ceux obtenus par le principe de Pontriaguine [2].

**2<sup>eme</sup> cas :** La résolution du modèle bicompartimental par la méthode d'Adomian fournit des solutions qui sont fonctions explicites des paramètres du système et du contrôle. En reportant les expressions dans le critère d'optimalité et utilisant la transformation réductrice de la méthode Alienor, on aboutit à une fonction dépendant d'un seul paramètre et qui est facile à optimiser.

Le couplage de la *méthode décompositionnelle* et d'une méthode comme *Alienor* ou ses variantes permet de simplifier considérablement le problème du *contrôle optimal*. En effet, les fonctionnelles à optimiser deviennent des fonctions dépendant *explicitement* des paramètres et des contrôles.

Enfin, la démarche prescrite ici peut bien évidemment être adaptée aux d'autres problèmes du contrôle ainsi qu'à l'identification paramétriques de modèles dynamiques [30].

## C ONCLUSION

Les mathématiques et leurs applications dans le domaine biologique sont présentes dans la littérature scientifique depuis un certain temps mais tous les textes que l'on peut lire, s'ils présentent un intérêt certain, ne donnent jamais une vue globale de la modélisation et encore moins de problèmes mathématiques et numériques qui vont en découler. Nous avons voulu donner ici une idée claire des difficultés de la modélisation en présentant les principales techniques qui permettent de construire effectivement les modèles mathématiques. Ce faisant, nous avons insisté sur les méthodes mathématiques qui interviennent de façon fondamentale dans l'élaboration et l'utilisation des modèles à savoir :

- la résolution d'équations fonctionnelles

- les méthodes d'optimisation globale.

Dans ces deux domaines nous avons décrit deux méthodes nouvelles , générales et unificatrices.

Pour la résolution d'équations fonctionnelles non linéaires, nous avons décrit une méthode qui peut être utilisée pour tout types d'équations et qui est basée sur une décomposition de l'opérateur à l'aide de polynômes spéciaux. Des formules simples et efficaces ont été données pour construire des logiciels donnant les séries-solutions des équations. C'est ainsi que même les systèmes compartimentaux non linéaires peuvent être résolus avec l'approximation souhaitée, grâce à cette technique qui à comme avantage supplémentaire de ne discrétiser ni l'espace ni le temps et qui laisse intact l'opérateur non linéaire.

Les méthodes d'optimisation globale dont la méthode Alienor fait partie, jouent un rôle fondamental pour l'identification de modèles et leurs contrôle. La méthode Alienor ramène la recherche des minima de fonction de  $n$  variables à la recherche des minima de fonction d'une seule variable, elle est basée sur le concept de "densification" de l'espace par des courbes dites  $\alpha$ -dense. La méthode Alienor et ses variantes ont prouvé leur efficacité et elles n'ont pas, à l'heure actuelle, de concurrentes sérieuses.

Le couplage de la méthode décompositionnelle et d'une méthode comme Alienor ou ses variantes permet de simplifier considérablement le problème du contrôle optimal. En effet, les fonctionnelles à optimiser deviennent des fonctions dépendant explicitement des paramètres et des contrôles.

Tout cela constitue un ensemble qui donne au mathématicien et au numéricien les moyens d'aborder et de traiter une classe assez large de problèmes du contrôle en biologie et en médecine.

Le problème du contrôle optimal constitue un domaine prometteur qui ouvre beaucoup de perspectives de recherche comme :

- ▶ élaborer un logiciel orienté objet permettant d'accéder en temps réel au contrôle, en particulier, aux doses optimales dans le cas des thérapies médicales.

Il est souhaitable d'élargir cette étude aux cas des

- ▶ Systèmes donnés par des équations aux dérivées partielles.

- ▶ contrôle des systèmes contenant des paramètres partiellement ou totalement inconnus ou contenant des perturbations dues à l'environnement, c'est le cas du contrôle adaptatif.

## APPENDICE

### LISTE DES SYMBOLES ET DES ABREVIATIONS

$A_n$	: Polynômes d'Adomian
$AT$	: Aftertreatment Technique (post-traitement)
$H$	: Hamiltonien
$H_x$	: Dérivée de $H$ par rapport au vecteur $x$
$H_\lambda$	: Dérivée de $H$ par rapport au vecteur adjoint $\lambda$
$INT$	: Fonction entière
$K_i, V_i$	: Constantes de Michaelis-Menten
$L$	: Opérateur différentiel
$L^{-1}$	: L'inverse de l'opérateur différentiel
$MDA$	: Méthode de Décomposition d'Adomian
$N$	: Terme non linéaire
$c(v, n)$	: Coefficients des polynômes d'Adomian
$k_e$	: Coefficient d'échange avec l'extérieur
$k_{ij}$	: Coefficients d'échanges
$s_i$	: Constante de Langmuir
$u$	: Variable du contrôle
$\dot{x}$	: variation de la quantité par unité de temps (variables d'état)
$y$	: Variable de sortie (réponse)
$\lambda$	: Vecteur adjoint du système Hamiltonien
$\emptyset_{ij}$	: Série tronquée de la solution $x_i$ à l'ordre $j$
$\Delta\theta$	: Le pas de la méthode Alienor
$\prod_{i=1}^n [x_i, y_i]$	: Pavé de $\mathbb{R}^n$
$[0, \theta_{\max}]$	: Domaine d'application de la méthode Alienor

## R É F É R E N C E S

- [1] Cherruault, Y. "Biomathématiques". Coll. "que sais-je?" n° 2052. (1983) P.U.F
- [2] Felipe de Souza, J.A.M., Cactano, M.A.L. and yaneyama, T. . "Optimal Control Theory Applied to the Anti-Virus Treatment of AIDS", Proceeding of the 39th IEEE conference on Decision and Control, Sydney, Australia, (2002) ,pp. 4839-4844.
- [3] Kirshner, D., Lenhart, S., Serbin, S. "Optimal control of chemotherapy of HIV". J.Math.Biol., Vol 35, (1997), pp. 775-792.
- [4] Ledzewiek, U. and Shättler, H. "A Comparison of Optimal Controls for a Model in Cancer Chemotherapy with  $L_1$  and  $L_2$ -objectives", Journal of Optimization Theory And Applications- JOTA, (2000), pp. 1-12.
- [5] Pontriaguine, L., Boltianski, V., Gamkrélidzé, R. et Mitchenko, E. . "Théorie mathématique des processus optimaux", Edition Mir. (1974)
- [6] Bellman, R. "Dynamic Programming". Princeton University Press. (1965)
- [7] Cherruault, Y. "Modèles et méthodes mathématiques pour les sciences du vivant". Presses Universitaires de France (P.U.F), Paris. (1998), pp 299
- [8] Abbaoui, K. and Cherruault, Y. . "Convergence of Adomian's method applied to differential equations", Computers Maths. Applic. Vol. 28, n° 5, (1994), pp. 103-109.
- [9] Cherruault, Y. "Convergence of Adomian's Method". Kybernetes Vol. 18, n° 2, (1989), pp. 31-38.
- [10] Cherruault, Y. "Convergence of Decomposition Methods and Application to Biological Systems". Int J Biomed Comput. Vol.36, (1994), pp. 193-197.
- [11] Cherruault, Y. and Adomian, G. "Decomposition Method : A New Proof of Convergence", Mathl.Comput. Modelling Vol. 18, (1993). n° 12, pp. 103-106.
- [12] Cherruault, Y., Adomian, G., Abbaoui, K. and Rach, R. "Further remarks on convergence of decomposition method", International Journal of Bio-Medical Computing Vol.38, (1995). pp. 89-93.
- [13] Deeba, E.Y. and Khuri, S. A. "The Solution of Nonlinear Compartmental Models", Mathl.Comput. Modelling Vol. 25, n° 5, (1997), pp. 85-100.
- [14] Cherruault, Y. "Global Optimization in Biology and Medecine". Mathl.Comput. Modelling Vol. 20, n° 6, (1994), pp. 119-132.
- [15] Cherruault, Y. "Optimisation, Méthodes Locales et Globales". Presses Universitaires de France (P.U.F), Paris. (1999)
- [16] Cherruault, Y. "New Deterministic Method For Global Optimization and Application to Biomedecine". Int J Biomed Comput. Vol.27., (1991). pp 215-229.
- [17] Ziadi, A., Cherruault, Y. and Mora, G. "Global Optimization" : A New Variant of the Alienor Method". Comput. Maths with Applications, Vol. 41, (2001). pp. 63-71.



- [18] Mora, G., Cherruault, Y. and Ziadi, A. "Functional Equations Generating Space-Densifying Curves". *Comput. and Maths. with Applications*. Vol. 39,(2000). pp. 45-55.
- [19] Mora, G., Cherruault, Y. and Benabidallah, A. "Global Optimization-Preserving Operators". *Kybernetes*. Vol.32, n<sup>o</sup>. 9/10,(2003). pp. 1473-1480.
- [20] Ammar, H. and Cherruault, Y. "Approximation of a Several Variables Function by a One Variable function and Application to Global Optimization". *Math1. Comput. Modelling*, Vol.18, n<sup>o</sup>2,(1993) pp. 17-21.
- [21] Bendiab, O and Cherruault, Y. "A New Method for Global Optimization". *Int.J. of Biomed. Comp.* Vol. 38, (1995) pp 177-180
- [22] Manseur, S. and Attalah, K. "Optimal Control of Chemotherapy of HIV Model Using the Coupled Adomian / Alienor Methods", pre-publication, Université Saad Dahlab de Blida, département de mathématique, DM/4/2004.
- [23] Attalah, K., Manseur, S. "Contrôle Optimal des Systèmes Compartmentaux Non Linéaires par la Méthode Combinée Adomian / Alienor. Séminaire du département de mathématique, Université de Blida. (28 juin 2004)
- [24] Abbaoui, K. Cherruault, Y and N'Dour, M.N "The Decomposition Method Applied to Differential Systems", *Kybernetes*, Vol. 24 n<sup>o</sup>.8,(1995).pp. 32-40.
- [25] Adomian, G. "Solution of physical problems by decomposition", *Computers Math. Applic.* Vol.27, No. 9/10, (1994).pp.145-154.
- [26] Khelifa, S. "Equations aux Dérivées Partielles et Méthode Décompositionnelle d'Adomian". Thèse de Doctorat Es Sciences. Université H. Boumedienne Algiers. (2002).
- [27] Abbaoui, K. "Les Fondements Mathématiques de la Méthode Décompositionnelle d'Adomian et Application à la Résolution de Problèmes issus de la Biologie et de la Médecine". Thèse de l'Université. (1995).
- [28] Guellal, S. and Cherruault, Y. "Application of the decomposition method to identify the distributed parameters of an elliptical equation", *Mayhl. comput. Modelling* Vol.21, n<sup>o</sup>. 4,(1995). pp. 51-55.
- [29] Zaidi Z., Manseur S., Cherruault Y. "On the use of Adomian /Alienor methods to solve adaptive control problems" Submitted.
- [30] Zaidi Z., Manseur S. "Identification of an Anticancerous Drug Model in Brain Tissues Using Adomian / Alienor Methods", pre-publication, Université Saad Dahlab de Blida, département de mathématique, DM/7/2004.
- [31] Swierniak, A. "cell cycle as object of control", *J. Biol. Syst.*, Vol.3, (1995). pp.41-54.
- [32] Swierniak, A., Polonski A. and Kimmel, M. "Optimal control problems arising in cell-cycle-specific cancer chemotherapy", *Cell prolifer.*, Vol.29, (1996).pp. 117-139.
- [33] Ledzewiek, U. and Shättler, H. "Optimal bang-bang controls for a 2-compartment model in cancer chemotherapy", *Journal of Optimization Theory And Applications- JOTA*, 114,(2000). pp.609-637.

- [34] Luca, B. and Lorenzo, F. "Positive and Compartmental Systems", IEEE Transactions on Automatic control, Vol.47, n<sup>o</sup>. 2,(2002). pp. 370-373
- [35] Adomian, G. "A review of the decomposition method and some recent results for nonlinear equation", Computers Math. Applic. Vol.21, n<sup>o</sup>.5, (1991).pp.101-127.
- [36] Jiao,Y.C ,Yamamoto,Y.Y., Dang, C. et Hao, Y. "An Aftertreatment Technique for Improving the Accuracy of Adomin's Decomposition Method",Computer Math. Applic. Vol.43 n<sup>o</sup>.15, (2000).pp. 783-798.
- [37] Adomian, G. "Nonlinear Stochastic Systems Theory and Applications to physic", Kluwer Academic.(1989)
- [38] Jiao,Y.C.,Xiao, G.X. and HaoY., "Solution of one-dimensioal Poisson's equation by decomposition method", In Dicussion Paper Series,n<sup>o</sup>. 677, Institute of Policy and Planning Sciences,University of Tsukuba. (April 1996).
- [39] Mavoungou, T. and Cherruault, Y. "Numerical study of Ficher's equation by Adomian's method", Mathl. Comput. Modelling Vol.19,n<sup>o</sup>. 1,(1994). 89-95.
- [40] Jiao,Y.C., Hiao, Y. and Yamamoto,Y.Y. "An extension of the decomposition method for solving nonlinear equations and its convergence", In Discussion Paper Series, n<sup>o</sup>.677, Institute of Policy and Planning Sciences,University of Tsukuba.(April 1996) .
- [41] Venkataragan, S.N. and Rajalakshmi, K. "A modification of Adomian's solution for nonlinear oscillatory systems", Computer Math. Applic. Vol. 29 n<sup>o</sup>.6,(1995). pp. 67-73.
- [42] Baker, G.A. Jr. "Essentials of Padé Approximants,"Part I: Basic Theory, Addison-Wesley.(1981) .
- [43] Baker,G.A.Jr. and Gravers-Mories, P. "Padé Approximants", Academic Press.(1975).
- [44] Swierniak, A.and Kimmel, M. "optimal control application to leukemia chemotherapy protocols design".Scientific Bulletins of the Selesian Technical University,Vol.74,(1984). pp.261-277
- [45] Nowak, M.A., Bangham, R.M., "Population dynamics of immune responses to persistent viruses" Sciences Vol.272 ,(1996) pp.74-79..
- [46] Fister K.R., Lenhart, S., McNally J.S. " Optimizing Chemotherapy in an HIV model" Elc.J.of Diff.Equ.Vol.32, (1998),pp.1-12.