



HAL
open science

Modélisation Expérimentale des Systèmes Dynamiques - Applications en Biologie Systémique

Thierry Bastogne

► **To cite this version:**

Thierry Bastogne. Modélisation Expérimentale des Systèmes Dynamiques - Applications en Biologie Systémique. Automatique / Robotique. Université Henri Poincaré - Nancy I, 2008. tel-00311239

HAL Id: tel-00311239

<https://theses.hal.science/tel-00311239>

Submitted on 13 Aug 2008

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

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

Habilitation à Diriger des Recherches

Université Henri Poincaré, Nancy 1

par

Thierry BASTOGNE

Modélisation Expérimentale des Systèmes Dynamiques Interconnectés – Applications en Biologie Systémique –

Soutenue publiquement le 20 juin 2008

Composition du jury

<i>Rapporteurs :</i>	D. DOCHAIN	Professeur à l'Université Catholique de Louvain
	J.-P. RICHARD	Professeur à l'Ecole Centrale de Lille
	J.-L. GOUZÉ	Directeur de Recherche à l'INRIA
<i>Examineurs :</i>	L. PRONZATO	Directeur de Recherche au CNRS
	F. GUILLEMIN	Professeur à l'Université Henri Poincaré, Nancy 1
	A. RICHARD	Professeur à l'Université Henri Poincaré, Nancy 1

à Jeanne, Hugo et Armelle

Il n'est pas de bien aussi précieux que le sourire de ceux qu'on aime.^a

^aBernard Willems-Diriken, dit Romain Guilleaumes

Remerciements

Il est toujours délicat de remercier de manière exhaustive l'ensemble des personnes, tant leur nombre est important, qui ont participé et contribué à ce travail de Recherche réalisé sur une période d'une dizaine d'années.

Je tiens en premier lieu à remercier les membres du jury pour avoir accepté de donner de leur temps pour évaluer mon travail ; Denis Dochain, Jean-Luc Gouzé et Jean-Pierre Richard, pour avoir accepté d'en être les rapporteurs ; et Luc Pronzato pour avoir participé au jury. Je tiens à remercier vivement les deux membres locaux de ce jury, à savoir François Guillemin et Alain Richard, directeurs respectifs du Centre Alexis Vautrin et du Centre de Recherche en Automatique de Nancy. Parce que la mise en oeuvre d'un projet pluridisciplinaire s'avère dans la pratique être une épreuve à obstacles divers et variés, je les remercie particulièrement pour leur soutien actif à ce projet.

Merci aux colocataires du quatrième étage du bâtiment 1er cycle de la Faculté des Sciences avec qui je travaille depuis près de 15 ans, aux traiteurs de signaux et à mes plus proches collaborateurs, identificateurs de pure souche et triathlètes à l'occasion, que sont Hugues et Marion. Je remercie mon voisin de couloir, Jean-Marie, pour m'avoir montré le chemin quelques mois plus tôt et pour son recul sur le métier. Merci à Magalie pour sa confiance à mon égard et la qualité de son travail de thèse, ainsi qu'à Simona pour m'avoir remplacé si souvent les jours précédents la soutenance. Enfin, une analyse de sensibilité montrerait sans nul doute que la qualité du fonctionnement d'un laboratoire dépend pour beaucoup de sa secrétaire, alors merci beaucoup Sabine pour avoir résolu tant de problèmes urgents.

J'adresse également mes remerciements aux membres du groupe "Ingénierie Pour la Santé" et du Centre Alexis Vautrin pour leur accueil. Un grand merci en particulier à Muriel pour avoir cru au projet et m'avoir maintenu sa confiance, à Loraine pour m'avoir appris mes premiers pas en expérimentation *in vitro* et à Denise pour son aide précieuse durant les expériences. Une petite pensée amicale pour une jeune HDR, Céline, que je remercie pour l'ambiance joyeuse de nos réunions de travail.

Je voudrais ajouter quelques mots de remerciement à des personnes rencontrées durant mon parcours et qui ont influencé sa trajectoire ; je pense à Jean-Michel Schaeffer, ancien professeur agrégé de lettres au collège Marcel Alin et humaniste disparu trop tôt, et à deux de mes parrains industriels M. Moqué et D. Roux.

Je ne saurais terminer cette section sans adresser mes plus chaleureux remerciements à ma famille (à l'esprit des cousinades en particulier) et à mes proches, à Armelle, qui a supporté ma surcharge de travail et mes week-ends studieux et à mes enfants Hugo et Jeanne pour me rappeler que la vie vaut bien plus qu'une HDR.

La vérité ne se possède pas, ni ne se trouve, elle se cherche. (d'après Condorcet, André Gide et Albert Jacquard)

Table des matières

Table des matières	vii
I Notice d'activités	1
1 Curriculum Vitae	3
2 Activités d'Enseignement	5
2.1 Activités et responsabilités	5
2.2 Contributions pédagogiques	6
2.3 Enseignement des connaissances issues de la Recherche	6
2.4 Formation continue	6
3 Activités de Recherche	7
3.1 Thèmes de Recherche et contributions	7
3.1.1 Contributions en Recherche Méthodologique	8
3.1.2 Contributions en Recherche Appliquée	8
3.1.3 Thématique actuelle et projet de Recherche	8
3.2 Production scientifique	8
3.3 Encadrement de la Recherche	9
3.4 Responsabilités scientifiques	9
3.5 Participations à des groupes de travail	10
3.6 Valorisation de la Recherche	10
3.7 Vulgarisation de la Recherche	11
3.8 Collaborations	11
4 Références bibliographiques	13
II Mémoire de Recherche	19
5 Introduction	21
6 Modélisation expérimentale des systèmes dynamiques interconnectés	27
6.1 Représentations modulaires des systèmes interconnectés	28
6.1.1 Approche classique de la modélisation des systèmes dynamiques	28
6.1.2 Introduction aux représentations modulaires	28
6.1.3 Modularité	29

6.1.3.1	Décomposition en modules	29
6.1.3.2	Connectivité des modules	30
6.1.3.3	Causalité des modules	32
6.1.4	Intérêts des représentations modulaires	33
6.1.5	Formalisation comportementale du paradigme de modélisation objet	34
6.1.6	Schéma multiport : vers une représentation modulaire unifiée	34
6.1.7	Méthodologie de modélisation objet, cas du schéma multiport	35
6.1.8	Analyses des représentations modulaires en perspectives	35
6.2	Identifiabilités et identification de Systèmes	37
6.2.1	Identifiabilités : une classification des problèmes	37
6.2.1.1	Problème inverse de l'identification des systèmes dynamiques	38
6.2.1.2	Identifiabilité théorique qualitative	41
6.2.1.3	Identifiabilité pratique qualitative	42
6.2.1.4	Identifiabilité théorique quantitative	45
6.2.1.5	Identifiabilité pratique quantitative	47
6.2.1.6	Identifiabilités orientées convergence en probabilité	47
6.2.1.7	Synthèse	48
6.2.1.8	Positionnement des concepts existants	48
6.2.2	Estimation de paramètres à partir de données peu informatives	48
6.2.2.1	Une approche bayésienne pour l'estimation du retard de transport de l'eau dans un bief de rivière aménagé	49
6.2.2.2	Une approche de classification des paramètres physiques identifi- fiables	49
6.2.3	Bilan des contributions	49
6.2.4	Perspectives	50
7	Projet MEXICO-PDT	
	Modélisation EXpérimentale, Identification et COMmande de la Thérapie Photodynamique (PDT)	53
7.1	Introduction à la thérapie photodynamique	54
7.1.1	Comment maîtriser la reproductibilité des réponses thérapeutiques ?	56
7.1.2	Comment caractériser l'efficacité des nouveaux médicaments ?	57
7.1.3	Quelle modélisation expérimentale ?	58
7.2	Positionnement du projet	58
7.3	Problématiques scientifiques du projet	59
7.3.1	Identification de modèles pharmacocinétiques de l'incorporation intracel- lulaire des agents photosensibilisants	59
7.3.1.1	Problème d'identification	59
7.3.1.2	Difficultés du problème	60
7.3.1.3	Méthodes, résultats et perspectives	60
7.3.2	Estimation des paramètres photophysiques du modèle de photoréaction	61
7.3.2.1	Problème d'identification	62
7.3.2.2	Difficultés du problème	65
7.3.2.3	Premiers résultats, perspectives et enjeux	65
7.3.3	Modélisation de la croissance tumorale après traitement PDT	66
7.3.3.1	Les modèles démographiques	66
7.3.3.2	Difficultés du problème d'identification des modèles démogra- phiques	67
7.3.3.3	Les modèles de population à cycle cellulaire	67
7.3.3.4	Les modèles multi-échelles	69

7.3.4	Problèmes de commande	69
7.3.4.1	La dosimétrie explicite est une stratégie de commande en boucle ouverte	70
7.3.4.2	La thérapie photodynamique à illumination fractionnée	70
7.3.4.3	La dosimétrie implicite est une stratégie de commande par retour d'état	70
7.3.4.4	La dosimétrie directe est une stratégie de commande par retour de sortie	71
7.4	Ressources	72
7.4.1	Plateforme expérimentale	72
7.4.2	Partenaires universitaires	72
7.4.3	Partenaires économiques	73
7.4.4	Interactions locales, nationales et internationales	73
7.4.5	Planning prévisionnel	73
7.5	Conclusion	74
8	Conclusion	75
III	Annexes	79
A	A multiport object-oriented diagram for batch system modelling. Methodology and implementation, <i>Simulation Practice and Theory</i>, 2004	81
B	Selection and identification of physical parameters from passive observation. Application to a winding process, <i>Control Engineering Practice</i>, 2007	107
C	Behavioral interpretation of the object-oriented paradigm for interconnected dynamic system modeling, <i>International Journal of Systems Science</i>, 2007	119
D	A unified representation for networked dynamical system modelling, <i>Simulation Modeling Practices and Theory</i>, 2007	129
E	Identification of Pharmacokinetics Models in the presence of Timing Noise, <i>European Journal of Control</i>, 2008	147
F	Identification of a Managed River Reach by a Bayesian Approach, <i>IEEE Control System Technology</i>, 2008	157
	Liste des figures	171
	Liste des tableaux	173
	Bibliographie	175

Première partie

Notice d'activités

Chapitre 1

Curriculum Vitae

Thierry BASTOGNE

Français, né le 31 juillet 1968 à Vitry-le-François - marié, deux enfants (8 ans et 5 ans).

Grade : Maître de conférences, classe normale, 5^{ème} échelon, 61^{ème} section du CNU, nommé en septembre 1998 et titularisé en septembre 1999.

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques (FST), Nancy-Université

Laboratoire : Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy-Université, CNRS
BP 239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Tél. : (33) (0)3.83.68.44.73

Mél. : thierry.bastogne@cran.uhp-nancy.fr

Parcours professionnel

2005-06	Congé pour Recherche et Conversion Thématique , Identification des Systèmes Biologiques, Centre Alexis Vautrin, Centre de Lutte contre le Cancer de Nancy
1998-08	Maître de Conférences , 61 ^{ème} section CNU, CRAN, FST, Nancy-Université
1997-98	A.T.E.R. 61 ^{ème} section CNU, CRAN, FST, Nancy-Université
1994-97	Allocataire-Moniteur , CRAN, FST, Nancy-Université
1993-94	Enseignant vacataire , CRAN, IUT Nancy-Brabois, Nancy-Université
1992-93	Chargé d'affaires en Automatismes Industriels, Société Electro-Industrie, Saint-Dizier

Diplômes

1997	Doctorat en Automatique Université Henri Poincaré, Nancy 1 <i>Laboratoire :</i> Centre de Recherche en Automatique de Nancy <i>Dir. Thèse :</i> Pr. Alain Richard <i>Jury :</i> Pr. L. Dugard, Pr. G. Thomas, Pr B. De Moor, Dr. P. Sibille, Pr. A. Richard <i>Titre :</i> Identification des systèmes multivariés par les méthodes des sous-espaces. Application à un système d'entraînement de bande.
1994	DEA Automatique et Traitement du Signal Université Henri Poincaré, Nancy 1
1992	DESS IIO Informatique Industrielle et Optoélectronique Université Henri Poincaré, Nancy 1

Sports et Culture

- Licencié au club de Triathlon de Laneuveville-dvt-Nancy (61 participations dont XL Gérardmer 2006 et 2007, en projet Nice 2008) ;
- course à pied (marathon Paris 2007, 2008) ;
- peinture ;
- administrateur de la MJC Lorraine depuis 2002, Vandœuvre-lès-Nancy.

Chapitre 2

Activités d'Enseignement

Ma prise de fonction en tant que maître de conférences en septembre 1998 a consisté à prendre en charge pendant cinq ans la première année de l'IUP GMP (Institut Universitaire Professionnalisé en Génie Mécanique et Productique). Outre la responsabilité et la présidence du jury, cette implication pédagogique comprenait :

- la gestion de l'emploi du temps ;
- la réalisation et la gestion du site internet de la formation ;
- la gestion des stages de première année ;
- la réalisation des supports pédagogiques couvrant environ 200h équivalent TD dans le secteur EEA sur les deux premières années de l'IUP ;
- la création d'une plate-forme de TP pour l'acquisition et le traitement des données ;
- et la gestion des examens hors session.

Le nombre d'étudiants inscrits en première année a progressé chaque année durant les cinq années où j'en avais la responsabilité. Depuis 2004 et la fin des IUP au sein de la Faculté des Sciences et Techniques, mes activités pédagogiques s'effectuent au sein du département *Electronique et Automatique* (Dir. : D. Sauter), de l'UFR *Sciences et Techniques – Mathématiques, Informatique et Automatique* (Dir. : D. Barlet) de la Faculté des Sciences et Techniques.

2.1 Activités et responsabilités

- **Responsable et Président du jury** du DEUG IUP GMP de 1998 à 2003.
- **Responsable des éléments d'enseignement** suivants, à l'IUP GMP de 1998 à 2005 :
 - *interfaçage des systèmes (instrumentation, acquisition et transmission des données)* ;
 - *automatique (commande des systèmes à états continus)* ;
 - *supervision des systèmes discontinus*.
- **Responsable des unités d'enseignement** suivantes depuis 2005 :
 - *traitement de données expérimentales*, Master en Ingénierie Système ;
 - *introduction aux plans d'expériences*, Master en Ingénierie Système et Master Sciences de la Vie et de la Santé, UHP Nancy 1 ;
 - *supervision et commande des procédés*, Master en Ingénierie Système ;
 - *analyse des données expérimentales*, Licence Sciences de la Matière ;
 - *régulation des procédés industriels continus*, Licence Sciences de la Matière.
- **Co-responsable** avec E. Rondeau de la mise en place de la spécialité *Réseaux, Signaux et Images* du Master Ingénierie des Systèmes Complexes dans le cadre du futur contrat d'habilitation (2009-2013).

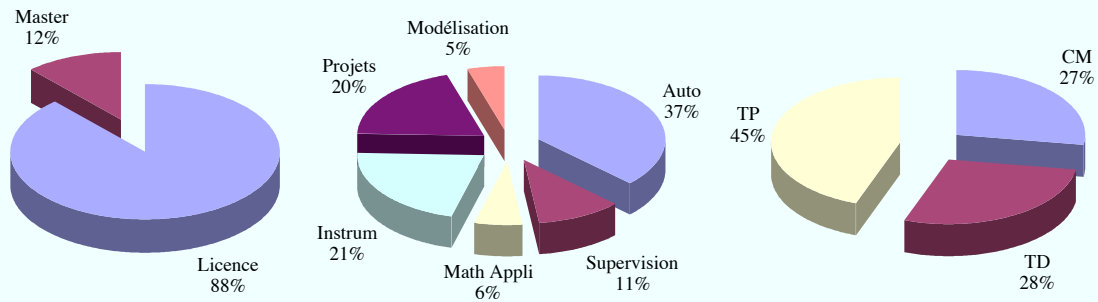


FIG. 2.1 – Répartitions de mes activités pédagogiques entre 1998 et 2007

2.2 Contributions pédagogiques

- Réalisation en 1999 d'une plate-forme de travaux pratiques dédiés à l'acquisition et l'analyse de données. Budget : 10,5 keuros. Equipement : logiciel Labview[®], 8 cartes d'acquisition, 8 boîtiers de démonstration.
- Réalisation d'un support de cours médiatisés sur internet [Bastogne, 2002] portant sur la supervision des procédés *batch*.

2.3 Enseignement des connaissances issues de la Recherche

Une partie des travaux présentés dans [Bastogne, 2006, Bastogne, 2007a, Bastogne, 2007b] a été incorporée dans un chapitre d'ouvrage pédagogique [Bastogne, 2007].

2.4 Formation continue

Entre 2003 et 2005, j'ai été le responsable de trois contrats de formation continue entre l'UHP et la société SDEL¹. Ces contrats portaient sur la formation en régulation industrielle (instruments et régulateurs PID) de techniciens et chefs de chantier.

¹Société de services en automatique et électricité industrielle basée à Nancy

Chapitre 3

Activités de Recherche

- **Laboratoire** : Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy-Université, CNRS, Dir. : A. Richard.
- **Groupe thématique principal** : Identification, Restauration, Images et Signaux, Resp. : H. Garnier.
- **Equipe-projet** : Identification des Systèmes, Resp. : T. Bastogne et M. Gilson-Bagrel depuis 2008.
- **Groupe thématique secondaire** : Ingénierie Pour la Santé, Resp. : D. Wolf.

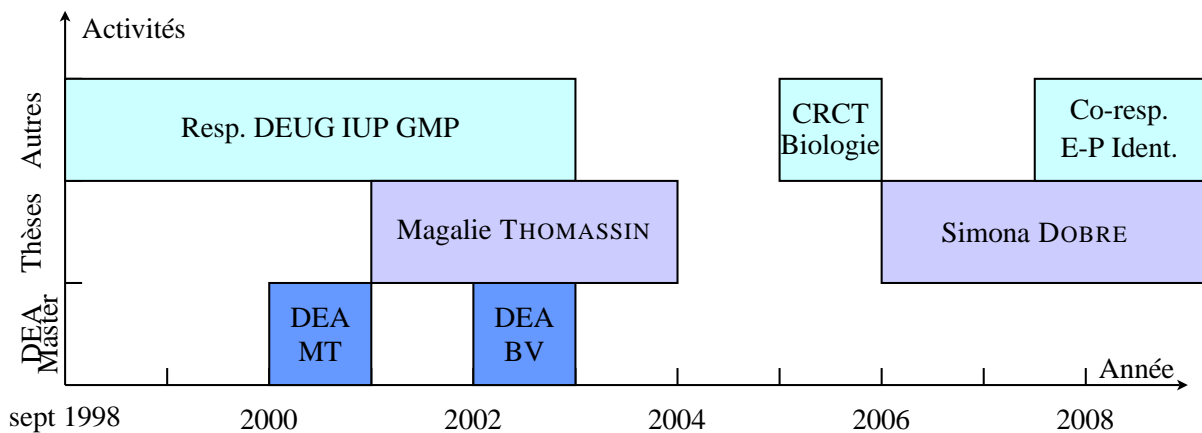


FIG. 3.1 – Résumé de mes activités d’encadrement et de responsabilité

3.1 Thèmes de Recherche et contributions

Mes activités de Recherche au CRAN ont été réparties sur deux groupes thématiques : *Identification, Restauration, Images, Signaux* et plus récemment *Ingénierie pour la Santé*. Ma principale activité traite de la **modélisation expérimentale des systèmes dynamiques**, c’est-à-dire le développement et l’application de méthodes visant à déterminer un modèle mathématique à partir de données numériques observées ou issues d’expériences menées sur le système à étudier et des connaissances disponibles sur celui-ci en dehors de ces mesures.

3.1.1 Contributions en Recherche Méthodologique

- Identification des systèmes linéaires multivariés représentés par des formes d'état à temps continu à l'aide de méthodes de décomposition en sous-espaces [Bastogne, 1997, Bastogne *et al.*, 1998c, Bastogne *et al.*, 1998b, Bastogne *et al.*, 2001];
- développement d'une méthode d'estimation bayésienne de systèmes décrits par des réponses impulsionnelles finies à partir de données faiblement informatives [Thomassin *et al.*, 2004, Thomassin *et al.*, 2008];
- unification des outils usuels de représentation de systèmes dynamiques interconnectés à l'aide du formalisme objet et interprétation mathématique de celui-ci avec le formalisme comportemental dû à Willems. [Bastogne, 2004, Bastogne, 2007a, Bastogne, 2007b];

3.1.2 Contributions en Recherche Appliquée

- Identification d'un circuit de broyage-classification de ciment [Bastogne, 1994, Bastogne *et al.*, 1995];
- identification et identifiabilité pratique de systèmes d'enroulement de bande [Bastogne, 1997, Bastogne *et al.*, 1998a, Bastogne *et al.*, 2007a];
- identification de biefs de rivières aménagés [Garnier et Bastogne, 2000, Thomassin *et al.*, 2004, Thomassin *et al.*, 2008]
- identification de systèmes biologiques à partir de petits échantillons de données [Bastogne *et al.*, 2007b, Bastogne *et al.*, 2008, Gravier *et al.*, 2008];
- modélisation expérimentale de la thérapie photodynamique [Bastogne, 2006, Bastogne *et al.*, 2007b].

3.1.3 Thématique actuelle et projet de Recherche

A l'issue d'un congé pour conversion thématique en 2005-2006 portant sur les apports des approches d'identification des systèmes dynamiques en cancérologie, j'ai construit un programme de recherche associant automaticiens et biologistes sur la modélisation expérimentale de la thérapie photodynamique et sur l'identification de réseaux métaboliques en cancérologie. Ma thématique de recherche actuelle s'inscrit dans le cadre de l'**ingénierie en biologie systémique**.

3.2 Production scientifique

<i>Publications et communications</i>	<i>Thèse/ATER</i>	<i>MCF</i>	Total
Articles de revue avec comités de lecture	3	12	15
Chapitre d'ouvrage	0	1	1
Communications dans des sessions invitées	0	3	3
Articles de revue de vulgarisation scientifique	0	2	2
Communications internationales avec comité de lecture	7	17	24
Communications nationales avec comité de lecture	1	4	5
Rapport de contrat de Recherche	0	1	1
Rapports universitaires	2	0	2
<i>Encadrement</i>	<i>Total</i>		
Doctorants encadrés		2	2
Stagiaires encadrés (DEA - Masters)		4	4

3.3 Encadrement de la Recherche

- **DEA et Masters :**
 - Magalie Thomassin, *Introduction à l'identification de systèmes multivariables à retards purs par les méthodes des sous-espaces*, **encadrement à 100%**, DEA Contrôle, Signaux et Systèmes, Université Henri Poincaré, Nancy 1, sept. 2001
 - Benoît Vinsonneau, *Modélisation de systèmes interconnectés dans l'approche comportementale*, **encadrement à 100%**, DEA Contrôle, Signaux et Systèmes, Université Henri Poincaré, Nancy 1, sept. 2003
 - Aleksander Karpinski, *Identification des cinétiques d'agrégation de plaquettes sanguines*, **encadrement à 70%**, Master *Ingénierie Système en Électronique, Électrotechnique, Automatique, Productique et Réseaux*, spécialité *Automatique et Traitement de l'Information*, Université Henri Poincaré, Nancy 1, sept. 2007.
 - Sophie Willemin, *Reconstruction de réseaux métaboliques à partir de données expérimentales obtenues en régime permanent*, **encadrement à 100%**, Master *Mathématiques*, spécialité *Ingénierie Mathématique et Outils Informatiques*, Université Henri Poincaré, Nancy 1, sept. 2007.
- **Thèses :**
 - Magalie Thomassin, *Estimation de retard dans des conditions expérimentales passives. Application à l'identification d'un bief de rivière*, allocation de recherche, co-encadrement à 50% avec A. Richard, Université Henri Poincaré, Nancy 1, soutenue le 22 Juin 2005.
Position actuelle : Maître de Conférences, Université Bordeaux I.
 - Simona Dobre, *Modélisation expérimentale de la thérapie photodynamique*, allocation de recherche, co-encadrement à 70% avec A. Richard, Université Henri Poincaré, Nancy 1, thèse débutée en octobre 2006.

3.4 Responsabilités scientifiques

- **Co-responsable de l'équipe-projet** *Identification de Systèmes* avec M. Gilson-Bagrel depuis janvier 2008.
- **Membre élu au Conseil du CRAN** depuis 2005.
- **Membre du comité scientifique** de la société SD Médical depuis 2006.
- **Examineur :**
 - Jury de soutenance de thèse de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1 de Magalie THOMASSIN, le 22 juin 2005.
 - Jury de soutenance de Recherche Post-Doctorale de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1 de M. Yongqian LIU le 6 janvier 2004.
- **Rapporteur :**
 - Jury de soutenance de thèse de l'Ecole Centrale de Lille, de Benjamin PARENT, le 29 octobre 2007.
- **Lecteur** pour : IJSS 1997, IEEE Trans. CST 2000, World IFAC Congress 2004, JESA 2004 et 2007, CIFA 2006, IFAC COA 2007, ECC 2007, CDC 2006, 2007 et 2008.
- **Participation dans des projets de Recherche :**
 - Co-porteur d'une Action de Recherche Innovante *Identification de la Thérapie Photodynamique*, CRAN, 2006, avec Muriel BARBERI-HEYOB
 - Co-porteur d'un Programme Pluri-Formation IAEM (Informatique Automatique, Electronique et Mathématiques) portant sur *l'Identification de modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques à partir de petits échantillons statistiques*, Université Henri Poincaré, Nancy 1,

- 2007-2008, avec Sophie WANTZ-MÉZIÈRES et Pierre VALLOIS.
- Porteur d'un projet d'équipe labellisée sur la *Modélisation Expérimentale de la Thérapie Photodynamique*, BQR Université Henri Poincaré, Nancy 1 et Région Lorraine, 2007-2008.
 - Participation à la proposition d'une nouvelle équipe-projet INRIA, intitulée BIGS (BIology Genetics and Statistics), portée par S. Tindel, Pr. Université Henri Poincaré, Institut Elie Cartan de Nancy (Laboratoire de Mathématiques), 2008.
 - Participation au Programme Pluri-Formation *Plateforme de recherche translationnelle en Cancérologie - Développement et évaluation précliniques, validation clinique et essais cliniques précoces*, porté par J.-L. Merlin, Pr. Université Henri Poincaré, Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Biologie Cellulaire Oncologique, 2008
 - **Organisation de session invitée en conférence internationale :**
 - *System Identification and Modeling of Biological and Biomedical Systems*, co-organisée avec B. Laroche¹, 16th IEEE Mediterranean Conference on Control and Automation, Ajaccio, Corsica, France, June 25-27, 2008.

3.5 Participations à des groupes de travail

- Groupe de travail INRIA-INSERM, Paris, *projet TISSIM : TIssue-organization Simulation in systems biology for Medical applications. When physics-based models meet data driven models*, présenté par Dirk Dragos, février 2008.
- Groupe *Bio-statistiques* de l'Institut de Mathématiques Élie Cartan, Nancy, *Modélisation des incertitudes dans les cinétiques d'incorporation d'agents photosensibilisants dans les cellules cancéreuses*, janvier 2006. et *Modélisation expérimentale, identification et commande de la Thérapie PhotoDynamique* en 2008.
- Laboratoire *Multimedia Computing Research Laboratory* de l'Université de Sydney, *Experimental Modeling of the Photodynamic Therapy*, mars 2006.
- Groupe *Ingénierie Pour la Santé* du CRAN, *Apports de l'Identification des Systèmes Dynamiques à la Thérapie Photodynamique*, novembre 2005.
- Groupe de travail *Identification des systèmes* du GDR MACS, *Estimation du retard d'un bief de rivière aménagé par une approche bayésienne à partir des données de production*, présenté par M. Thomassin, septembre 2003.
- Groupe de travail *Systèmes à Dynamiques Hybrides* du GDR MACS, *Une approche objet dédiée à la modélisation expérimentale des procédés discontinus*, janvier 2003 et *Modélisation/Simulation des SDH - Outils : Modelica[©]/Dymola[©]*, mai 2003.

3.6 Valorisation de la Recherche

- Identification à partir de données expérimentales de trois biefs aménagés de la Basse-Isère : Pizançon, La Vanelle et Beaumont-Montoux, Rapport confidentiel de fin d'étude, CRAN, 2000 [Garnier et Bastogne, 2000]. Cette étude a été réalisée en partenariat avec le Centre d'Ingénierie Hydraulique d'EDF.

¹Laboratoire des Signaux et Systèmes, Supélec, 3, rue Joliot Curie, 91190 Gif-sur-Yvette, France

3.7 Vulgarisation de la Recherche

- Articles de vulgarisation sur la modélisation et la simulation des systèmes dynamiques interconnectés [Bastogne, 2006, Bastogne, 2007].
- Président du jury de pré-sélection au Festival du film de chercheur de Nancy organisé par le CNRS, rubriques *Enseignement de la Recherche* en 2002 et *Documents d'investigation ou de publication scientifique pour public averti et documents d'illustration de la recherche pour l'enseignement* en 2003
- Membre du jury au Festival du film de chercheur de Nancy organisé par le CNRS, 2002 et 2003.

3.8 Collaborations

- Céline FROCHOT, CR CNRS, DCPR² [Tirand *et al.*, 2006a, Tirand *et al.*, 2006b, Gravier *et al.*, 2008]. La collaboration avec Céline a débuté il y a deux ans sur le thème de la modélisation expérimentale de la thérapie photodynamique. Les compétences de son équipe en photochimie sont une des forces majeures du projet de recherche. Cette collaboration va en particulier nous permettre de valider expérimentalement l'approche d'estimation des paramètres photophysiques des photoréactions induites en PDT, approche que nous sommes en train de développer dans le cadre de la thèse de Simona Dobre.
- Jean-Louis MERLIN, PU UHP, EA 3452 *Mise en forme et évaluation de matériaux d'intérêt thérapeutique et biologie*, Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Biologie Cellulaire Oncologique. Cette collaboration a débuté en 2007 et porte sur l'identification de réseaux métaboliques. Ce sujet a fait l'objet d'un stage d'une durée de cinq mois d'une étudiante, Sophie Willemin, en Master *Mathématiques*, spécialité *Ingénierie Mathématique et Outils Informatiques*, Université Henri Poincaré, Nancy 1, avril-sept. 2007.
- Antoine LIBAUX, EDF - CIH (Le Bourget-du-Lac) [Bastogne *et al.*, 2002], [Bastogne et Libaux, 2003], [Thomassin *et al.*, 2003b, Thomassin *et al.*, 2003a], [Thomassin *et al.*, 2004]. Cette collaboration concernait le développement de méthodes d'identification adaptées aux contraintes expérimentales des biefs de rivières aménagés. Ce domaine d'application fut arrêté en 2005 lors de la ré-orientation de mes travaux vers les sciences du vivant. Une publication réunissant nos derniers développements (thèse de Magalie Thomassin) sur ce thème est à paraître prochainement dans *IEEE Control Systems Technology* [Thomassin *et al.*, 2008].
- John MASSE, APPEDGE (Nanterre) [Bastogne et Masse, 2004, Bastogne *et al.*, 2007a]. Il s'agit d'une collaboration avec une PME en région parisienne, *Appedge*, spécialisée dans le développement de logiciels scientifiques en modélisation et automatique. Nous avons utilisé leur logiciel, *Diffedge* dédié à la dérivation symbolique des schémas-blocs, pour nos analyses d'identifiabilité pratique des systèmes dynamiques interconnectés [Bastogne *et al.*, 2007a].
- Nacim RAMDANI, MCU, LIRMM³ [Bastogne *et al.*, 2007, Bastogne *et al.*, 2008]. La collaboration avec Nacim est centrée sur l'utilisation des approches d'analyse par intervalle (méthodes ensemblistes) pour l'identification de modèles pharmacocinétiques en présence de bruit temporel sur les mesures. Cette collaboration concerne le projet de recherche présenté en dernière partie de ce manuscrit.
- Pierre VALLOIS, PU, IECN et Sophie WANTZ-MÉZIÈRES, MCU, IECN⁴ [Bastogne *et al.*, 2007, Bastogne *et al.*, 2008]. Cette collaboration, initiée il y a deux ans, est fondée sur l'utilisation des approches probabilistes et statistiques pour la modélisation des systèmes biologiques. Je

²Département de Chimie Physique des Réactions, UMR CNRS-INPL 7630

³Laboratoire d'Informatique, Robotique et Microélectronique de Montpellier, UMR CNRS-Montpellier 2 5506

⁴Institut Elie Cartan de Nancy, UMR CNRS-INPL-INRIA-UHP-Nancy 2 7502

participe régulièrement au séminaire du groupe *Bio-statistique* de l'IECN. Cette collaboration devrait se structurer prochainement sous la forme d'un projet INRIA intitulé BIGS (BIology, Genetics and Statistics) en cours de soumission.

Chapitre 4

Références bibliographiques

Chapitre de livre

[Garnier *et al.*, 2008] GARNIER, H., GILSON-BAGREL, M., BASTOGNE, T. et MENSLER, M. (à paraître en 2008). *Identification of continuous-time models from sampled data*, chapitre CONT-SID toolbox : a software support for continuous-time data-based modelling. Springer-Verlag, H. Garnier and L. Wang (Eds).

Articles de revues avec comités de lecture

[Bastogne *et al.*, 2008] BASTOGNE, T., MÉZIÈRES-WANTZ, S., RAMDANI, N., VALLOIS, P., TIRAND, L., BECHET, D. et BARBERI-HEYOB, M. (2008). Parameter estimation of pharmacokinetics models in the presence of random timing errors. *A paraître dans European Journal of Control*.

[Garnier *et al.*, 2008] GARNIER, H., GILSON, M. et BASTOGNE, T. (2008). Identification de modèles à temps continu. méthodes et développements récents. *A paraître dans Journal Européen des Systèmes Automatisés, No. spécial "Identification des Systèmes"*, 42(2-3).

[Gravier *et al.*, 2008] GRAVIER, J., SCHNEIDER, R., FROCHOT, C., BASTOGNE, T., SCHMITT, F., DIDELON, J., GUILLEMIN, F. et BARBERI-HEYOB, M. (2008). Improvement of m-THPC-like photosensitizer selectivity with folate-based targeted delivery. Synthesis and *in vivo* selective delivery study. *A paraître dans Journal of Medicinal Chemistry*.

[Thomassin *et al.*, 2008] THOMASSIN, M., BASTOGNE, T. et RICHARD, A. (2008). Identification of a managed river reach by a bayesian approach. *A paraître dans IEEE Contr. Syst. Technol.*

[Bastogne, 2007a] BASTOGNE, T. (2007a). Behavioral interpretation of the object-oriented paradigm for interconnected dynamic system modeling. *International Journal of Systems Science*, 38(4):319–326.

[Bastogne, 2007b] BASTOGNE, T. (2007b). A unified representation for networked dynamical system modelling. *Simulation Modeling Practices and Theory*, 15(7):747–763.

[Bastogne *et al.*, 2007a] BASTOGNE, T., THOMASSIN, M. et MASSE, J. (2007a). Selection and identification of physical parameters from passive observation. Application to a winding process. *Control Engineering Practice*, 15(9):1051–1061.

[Bastogne *et al.*, 2007b] BASTOGNE, T., TIRAND, L., BECHET, D., BARBERI-HEYOB, M. et RICHARD, A. (2007b). System identification of photosensitiser uptake kinetics in photodynamic therapy. *Biomedical Signal Processing & Control*, 2:217–225.

- [Bastogne *et al.*, 2006] BASTOGNE, T., TIRAND, L., DOBRE, S., BARBERI-HEYOB, M. et RICHARD, A. (2006). Modélisation système de la thérapie photodynamique. *Revue e-STA Sciences et Technologies de l'Automatique*, 3(2).
- [Bastogne, 2004] BASTOGNE, T. (2004). A multiport object-oriented diagram for batch system modelling. Methodology and implementation. *Simulation Practice and Theory*, 12(6):425–449.
- [Thomassin *et al.*, 2004] THOMASSIN, M., BASTOGNE, T., RICHARD, A. et LIBAUX, A. (2004). Estimation des temps de propagation des débits dans les vallées hydrauliques. *La Houille Blanche*, 2:36–42.
- [Bastogne *et al.*, 2001] BASTOGNE, T., GARNIER, H. et SIBILLE, P. (2001). A PMF-based subspace method for continuous-time model identification. Application to a multivariable winding process. *International Journal of Control*, 74(2):118–132.
- [Bastogne *et al.*, 1998a] BASTOGNE, T., NOURA, H., SIBILLE, P. et RICHARD, A. (1998a). Multivariable identification of a winding process by subspace methods for tension control. *Control Engineering Practice*, 6(9):1077–1088.
- [Bastogne *et al.*, 1998b] BASTOGNE, T., RICHARD, A. et SIBILLE, P. (1998b). Identification des systèmes multivariables : méthodes des sous-espaces. Partie 2 : applicabilité et intérêt. *Journal Européen des Systèmes Automatisés*, 32(2):235–265.
- [Bastogne *et al.*, 1998c] BASTOGNE, T., SIBILLE, P. et RICHARD, A. (1998c). Identification des systèmes multivariables : méthodes des sous-espaces. Partie 1 : état de l'art. *Journal Européen des Systèmes Automatisés*, 32(2):207–234.

Communications dans des sessions invitées

- [Dobre *et al.*, 2008] DOBRE, S., BASTOGNE, T., BARBERI-HEYOB, M., BECHET, D., DIDELON, J. et RICHARD, A. (2008). System identification of the intracellular photoreaction process induced by photodynamic therapy. In *Proc. of the 16th IEEE Mediterranean Conference on Control and Automation Invited session 'System Identification and Modeling of Biological and Biomedical Systems' organized by T. Bastogne and B. Laroche*, Ajaccio, Corsica, France.
- [Bastogne, 2005] BASTOGNE, T. (2005). Behavioral descriptions of the object-oriented paradigm for physical system modeling. In *16th World IFAC Congress on Automatic Control. Invited session 'Modeling and Interconnection of Open Dynamical Systems' organized by J.C. Willems*, Prague, Czech Republic.
- [Bastogne et Richard, 2002] BASTOGNE, T. et RICHARD, A. (2002). Modélisation et simulation d'un système d'entraînement de bande en présence de glissement. In *2nde Conférence Internationale Francophone d'Automatique. Session invitée 'Modélisation et commande de systèmes d'enroulement' organisée par D. Knittel*, Nantes, France.

Communications internationales avec comités de lecture

- [Dobre *et al.*, 2008b] DOBRE, S., BASTOGNE, T., BARBERI-HEYOB, M. et RICHARD, A. (2008b). Une méthode locale de classification optimale des paramètres identifiables d'un modèle physique. Application à la thérapie photodynamique In *Actes du 5ème Conférence Internationale Francophone d'Automatique*, Bucarest, Roumanie.

- [Bastogne *et al.*, 2007] BASTOGNE, T., MÉZIÈRES-WANTZ, S., RAMDANI, N., VALLOIS, P. et BARBERI-HEYOB, M. (2007). Parameter estimation of pharmacokinetics models in the presence of timing noise. *In Proc. of the European Control Conference, ECC'07*, Kos, Greece.
- [Dobre *et al.*, 2007] DOBRE, S., BASTOGNE, T., BARBERI-HEYOB, M. et RICHARD, A. (2007). Practical identifiability of photophysical parameters in photodynamic therapy. *In Proc of the 29th Conf IEEE Eng Med Biol Soc.*, pages 6633–6, Lyon, France.
- [Bastogne *et al.*, 2006a] BASTOGNE, T., TIRAND, L., BARBERI-HEYOB, M. et RICHARD, A. (2006a). Modélisation système de la thérapie photodynamique. *In Actes de la 4ème Conférence Internationale Francophone d'Automatique*, Bordeaux, France.
- [Bastogne *et al.*, 2006b] BASTOGNE, T., TIRAND, L., BARBERI-HEYOB, M. et RICHARD, A. (2006b). System identification of photosensitizer uptake kinetics in photodynamic therapy. *In Proc of the 6th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems (including Biological Systems)*, Reims, France.
- [Thomassin *et al.*, 2006a] THOMASSIN, M., BASTOGNE, T. et RICHARD, A. (2006a). Identification d'un bief de rivière par une approche bayésienne. *In Actes de la 4ème Conférence Internationale Francophone d'Automatique*, Bordeaux, France.
- [Thomassin *et al.*, 2006b] THOMASSIN, M., BASTOGNE, T., RICHARD, A. et GARNIER, H. (2006b). Generalization of a correlation method for time-delay estimation with application to a river reach. *In Proc of the 14th IFAC Symposium on System Identification, SYSID 2006*, Newcastle, Australia.
- [Tirand *et al.*, 2006a] TIRAND, L., FROCHOT, C., DODELLER, M., DUMAS, D., BASTOGNE, T., THOMAS, N., MULLER, J.-F. et BARBERI-HEYOB, M. (2006a). Intracellular localization and *in vitro* stability of a photosensitizer conjugated to the NRP-I receptor-binding ATWLPPR peptide. *In Proc of the 97th AACR Annual Meeting*, Washington DC, US.
- [Tirand *et al.*, 2006b] TIRAND, L., THOMAS, N., BASTOGNE, T., LINDER, M., FROCHOT, C., GUILLEMIN, F. et BARBERI-HEYOB, M. (2006b). A chlorin-ATWLPPR conjugate as new neuropilin-1-targeting photosensitizer designed to potentiate the vascular effect of PDT : *in vitro* and *in vivo* results. *In Proc of the 6th International Symposium on Photodynamic Therapy in Clinical Practice*, Brixen, Italy.
- [Bastogne, 2004] BASTOGNE, T. (2004). Object modelling of interconnected systems in a behavioral framework. *In Proc of the American Control Conference*, Boston, MA.
- [Bastogne et Masse, 2004] BASTOGNE, T. et MASSE, J. (2004). Calibration of nonlinear and continuous-time models. Application of DIFFEDGE[©] to a winding process. *In Proc of the 11th IFAC Symposium on Automation in Mining, Mineral and Metal Processing, MMM'04*, Nancy, France.
- [Bastogne, 2003] BASTOGNE, T. (2003). A multiport object-oriented diagram for batch process modelling. *In Proc of the IFAC Conference on Analysis and Design of Hybrid Systems*, Saint-Malo, France.
- [Bastogne et Libaux, 2003] BASTOGNE, T. et LIBAUX, A. (2003). An experimental object-oriented modelling of an hydraulic valley. *In Proc of the 13th IFAC Symposium on System Identification*, Rotterdam, Netherland.
- [Thomassin *et al.*, 2003a] THOMASSIN, M., BASTOGNE, T., RICHARD, A. et LIBAUX, A. (2003a). A bayesian approach for time-delay estimation of a managed river reach in imposed experimental conditions. *In Proc of the 3rd IFAC Workshop on Linear Time-Delay Systems*, Rocquencourt, France.

- [Thomassin *et al.*, 2003b] THOMASSIN, M., BASTOGNE, T., RICHARD, A. et LIBAUX, A. (2003b). Time-delay estimation of a managed river reach from supervisory data. *In Proc of the 13th IFAC Symposium on System Identification*, Rotterdam, Netherland.
- [Bastogne *et al.*, 2002] BASTOGNE, T., THOMASSIN, M., GARNIER, H., RICHARD, A. et LIBAUX, A. (2002). Modélisation expérimentale de biefs de rivière : une estimation appropriée des retards. *In Actes de la 2nde Conférence Internationale Francophone d'Automatique*, Nantes, France.
- [Gross *et al.*, 1999] GROSS, L., NOURA, H., BASTOGNE, T. et SAUTER, D. (1999). Adaptive residual generation on a winding machine described by multiple models. *In Proc. of the European Control Conference ECC'99*, Karlsruhe, Germany.
- [Bastogne *et al.*, 1998] BASTOGNE, T., DEFRANOUX, C. et RICHARD, A. (1998). Semi-physical identification of a winding process. *In Proc. of the IFAC Conference on System Structure and Control*, volume 3, pages 559–564, Nantes, France.
- [Bastogne et Sibille, 1998] BASTOGNE, T. et SIBILLE, P. (1998). Identification of the input dependent dynamics of winding tensions. *In Proc. of the IFAC Conference on System Structure and Control*, volume 2, pages 255–260, Nantes, France.
- [Bastogne *et al.*, 1997a] BASTOGNE, T., GARNIER, H., SIBILLE, P. et MENSLER, M. (1997a). PMF-based subspace method for continuous-time model identification. Deterministic study. *In Proc. of the 11th IFAC Symposium on System Identification*, volume 4, pages 1665–1670, Kitakyushu, Japan.
- [Bastogne *et al.*, 1997b] BASTOGNE, T., NOURA, H., RICHARD, A. et HITTINGER, J. M. (1997b). Application of subspace methods to the identification of a winding process. *In Proc. of the 4th European Control Conference*, volume 5, pages TH–E F4, Bruxelles, Belgium.
- [Garnier *et al.*, 1997] GARNIER, H., SIBILLE, P. et BASTOGNE, T. (1997). A bias free least-squares parameter estimator for continuous-time state-space models. *In Proc. of the 36th IEEE Conference on Decision and Control*, pages 1860–1865, San Diego, USA.
- [Noura et Bastogne, 1997] NOURA, H. et BASTOGNE, T. (1997). Tension optimal control of a multivariable winding process. *In Proc. of the American Control Conference*, volume 3, pages 2499–2503, Albuquerque, New Mexico.
- [Bastogne *et al.*, 1995] BASTOGNE, T., RICHARD, A., SIBILLE, P. et BICHON, E. (1995). Optimized multivariable control of an industrial cement milling circuit. *In Proc. of the 3rd European Control Conference*, volume 4, pages 3098–3104, Roma, Italy.

Articles et chapitres de vulgarisation scientifique

- [Garnier *et al.*, 2007] GARNIER, H., GILSON-BAGREL, M., BASTOGNE, T. et RICHARD, A. (2007). Identification de modèles paramétriques à temps continu à partir de données expérimentales. *Techniques de l'Ingénieur*, S7-140:1–17.
- [Bastogne, 2006] BASTOGNE, T. (2006). L'apport des logiciels libres à la modélisation et la simulation des systèmes dynamiques. *Revue de l'Électricité et de l'Électronique*, 4:2–7.

Communications nationales avec comités de lecture

- [Garnier *et al.*, 2006a] GARNIER, H., GILSON, M. et BASTOGNE, T. (2006a). Identification de modèles paramétriques à temps continu. méthodes, outil logiciel et avantages. *In Actes des Journées Identification et Modélisation Expérimentale JIME'2006*.
- [Garnier *et al.*, 2006b] GARNIER, H., GILSON, M., BASTOGNE, T. et ZABLI, H. (2006b). Contsid : un outil logiciel pour l'identification de modèles paramétriques à temps continu à partir de données expérimentales. *In Actes des Journées Identification et Modélisation Expérimentale JIME'2006*.
- [Thomassin et Bastogne, 2003] THOMASSIN, M. et BASTOGNE, T. (2003). Modélisation d'un bief de rivière aménagé et estimation régularisée du retard à partir des données de production. *In Actes des Journées Doctorales d'Automatique, JDA'03*, Valenciennes.
- [Bastogne, 2001] BASTOGNE, T. (2001). Développement d'un schéma multiport orienté-objet pour la modélisation et la simulation des systèmes. *In Actes de la troisième conférence francophone de MODélisation et SIMulation*, volume 2, pages 1021–1028, Troyes, France.
- [Mensler *et al.*, 1997] MENSLER, M., BASTOGNE, T., GARNIER, H. et SIBILLE, P. (1997). Identification continue par la méthode des sous-espaces via la technique des fonctions modulantes - cas déterministe. *In Actes du Colloque de Recherche Doctorale - Automatique, Génie Informatique, Image et Signal - AGIS'97*, Angers, France.

Rapports universitaires

- [Bastogne, 1997] BASTOGNE, T. (1997). *Identification des systèmes multivariables par les méthodes des sous-espaces. Application à un système d'entraînement de bande*. Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy 1.
- [Bastogne, 1994] BASTOGNE, T. (1994). Commande multivariable d'un circuit de broyage-classification d'une cimenterie. Rapport de recherche de DEA Automatique et Traitement du Signal, Université Henri Poincaré, Nancy 1.

Rapport de contrat de Recherche

- [Garnier et Bastogne, 2000] GARNIER, H. et BASTOGNE, T. (2000). Identification à partir de données expérimentales de trois biefs aménagés de la basse-isère : Pizançon, La Vanelle et Beaumont-Montoux. Rapport confidentiel de fin d'étude, CRAN.

Contributions pédagogiques

- [Bastogne, 2007] BASTOGNE, T. (2007). *Automatique - Du cahier des charges à la réalisation de systèmes*, chapitre Modélisation à base de composants, pages 207–243. DUNOD, Collection Sciences Sup, R. Husson, C. Iung, J.-F. Aubry, J. Daafouz et D. Wolf (Eds).
- [Bastogne, 2002] BASTOGNE, T. (2002). *Automatisation et supervision des systèmes discontinus*. Medi@TICE, Université Henri Poincaré, Nancy 1, <http://www.cyber.uhp-nancy.fr/demos/GEII-011/>.

[Sibille *et al.*, 1997] SIBILLE, P., BASTOGNE, T. et GARNIER, H. (1997). Méthodologie de modélisation et d'identification d'un système de cuves couplées. *In Actes du Colloque sur l'Enseignement des Technologies et des Sciences de l'Information et des Systèmes*, Université Paris Sud, Orsay.

Deuxième partie

Mémoire de Recherche

Chapitre 5

Introduction

Des modèles boîtes-noires des systèmes multivariés aux représentations modulaires des systèmes interconnectés.

Dans la rédaction de son habilitation à diriger des recherches, il est d'usage de demander au candidat un effort de synthèse de ses travaux post-doctoraux et de son projet de recherche.

Le dénominateur commun de mes travaux est la modélisation expérimentale des systèmes. J'entends par *modélisation expérimentale* toute approche visant à déterminer un modèle mathématique à partir de connaissances théoriques et de données numériques issues d'expériences menées sur le système à étudier. Comme le montre la figure 5.1, une telle démarche repose essentiellement sur deux logiques, l'une est déductive (modélisation) et l'autre est inductive (identification, rétro-ingénierie ou modélisation inverse). Ces deux approches ne sont pas mutuellement exclusives. Elles peuvent être utilisées dans un même algorithme présenté à la figure 5.2. Ce dernier intègre un ensemble de techniques statistiques allant de la planification d'expériences jusqu'à l'invalidation de modèle en passant par la discernabilité, la sélection, l'identifiabilité et la réduction de structure ainsi que l'estimation des paramètres et de leur incertitude. La caractérisation désigne ici une étape qualitative d'organisation de la connaissance conduisant à la proposition de structures de modèles mathématiques.

Mes contributions en modélisation expérimentale, présentées dans le chapitre suivant, concernent essentiellement la caractérisation des systèmes dynamiques interconnectés, l'identifiabilité pratique et l'estimation des paramètres à partir de données faiblement informatives. Mes travaux sur ces thèmes se placent d'abord dans un cadre de recherche appliquée dans le sens où l'objectif était avant tout de répondre à des questions pratiques sur le phénomène étudié. Les questions posées concernaient aussi bien la compréhension du phénomène, la prédiction de son comportement, la conception d'une loi de commande et l'estimation de paramètres physiques. Pour autant, ces problèmes peuvent aussi avoir un caractère spéculatif et ainsi retomber sur des questions plus fondamentales menant au développement de nouvelles méthodes de modélisation. Ce fut notamment le cas avec :

- les travaux de modélisation des systèmes d'enroulement de bande et le problème de la représentation modulaire des systèmes dynamiques à base de composants ;
- les travaux sur les biefs de rivières et les problèmes d'identifiabilité pratique et d'estimation des paramètres à partir de données peu informatives.

Les différents systèmes étudiés durant mes travaux de recherche sont présentés à la figure 5.3. Ce

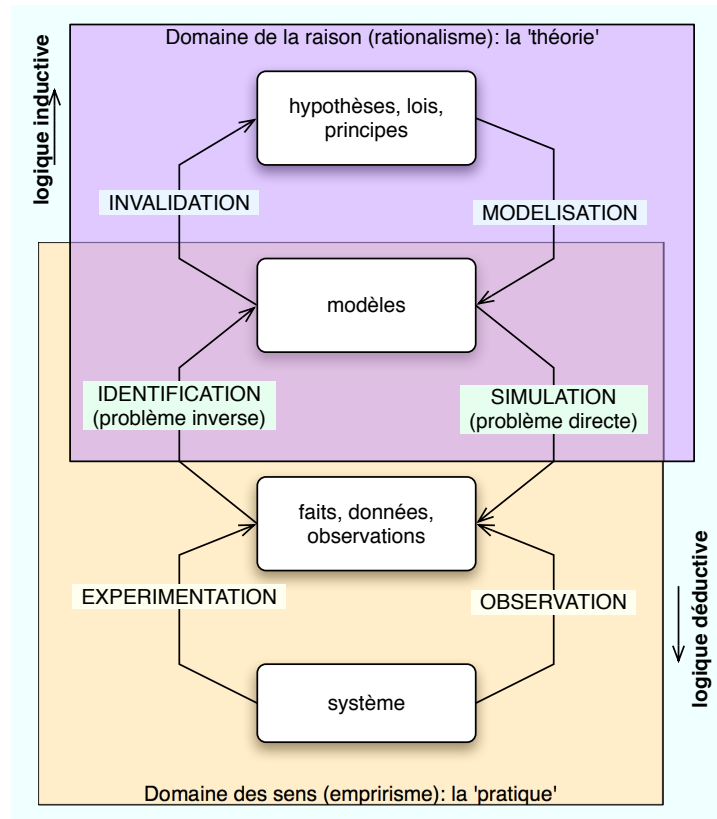


FIG. 5.1 – Processus général de modélisation

puzzle décrit symboliquement la structure de mes activités de recherche depuis mon DEA. Les numéros des pièces établissent leur chronologie. Deux thèmes de recherche fédèrent toutes les études applicatives :

- la modélisation boîte-noire des systèmes multivariés (période 1993-2001) ;
- la modélisation modulaire des systèmes dynamiques interconnectés (depuis 2001).

La sixième pièce correspond à mon projet de Recherche fondé sur la modélisation expérimentale des biosystèmes réticulaires. Ce projet s'inscrit dans le cadre de l'ingénierie en biologie systémique.

Bref historique. Ma prise de fonction d'enseignant-chercheur a débuté en septembre 1998 par la responsabilité du DEUG IUP GMP (Institut Universitaire Professionnalisé en Génie Mécanique et Productique) pendant une période de cinq ans. Sans doctorant durant les trois premières années, mes activités de recherche n'ont pas pu être développées dans le sens des perspectives de ma thèse. J'ai donc tenté de mettre à profit cette période d'investissement pédagogique pour réorienter ma thématique de recherche. Il ne s'agissait pas non plus d'une révolution puisqu'il était toujours question de modélisation expérimentale. Toutefois, j'ai souhaité m'éloigner des approches de modélisation globales purement *boîtes noires* - représentations comportementales classiquement utilisées en identification des systèmes - pour m'intéresser de plus près, dès 2001, à des représentations modulaires.

Vers des représentations multiports et modulaires. Contrairement aux approches boîtes-noires, les approches modulaires ne visent pas seulement à décrire le comportement dynamique d'un système dans sa globalité mais aussi à représenter sa structure interne, c.-à-d. ses composants et leurs interactions. Toutefois, la démarche de modélisation modulaire ne doit pas être totalement confondue avec celle analytique et cartésienne qui tend à décomposer le phénomène étudié en

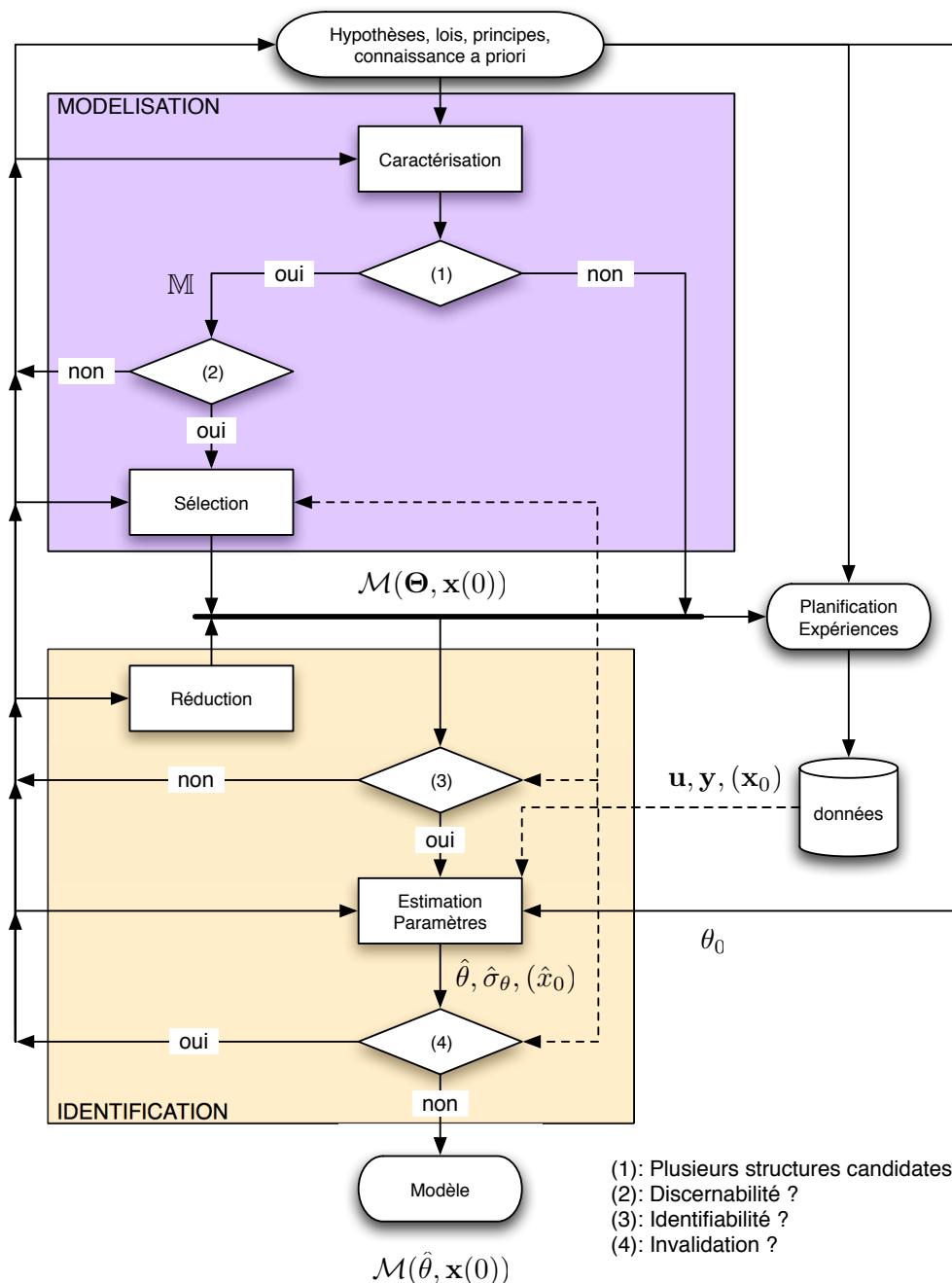


FIG. 5.2 – Algorithme général de modélisation expérimentale

sous-systèmes de plus en plus fins jusqu'à obtenir les éléments constitutifs connus. Le problème de la modélisation expérimentale des systèmes dynamiques interconnectés est multiple. Il concerne aussi bien la formalisation mathématique des représentations modulaires, leur identifiabilité pratique et l'estimation des paramètres et de leur incertitude.

Le projet. Depuis 2005, mes travaux en modélisation expérimentale se sont orientés vers les sciences du vivant. La raison de ce choix tient à l'attrait pour des travaux de recherche expérimentaux, exploratoires et pluridisciplinaires. Cette orientation est dans la continuité de mes travaux portant sur la modélisation expérimentale des systèmes dynamiques interconnectés appliqués aux biosystèmes réticulaires. La thérapie photodynamique, les tumeurs aussi bien que les cellules sont

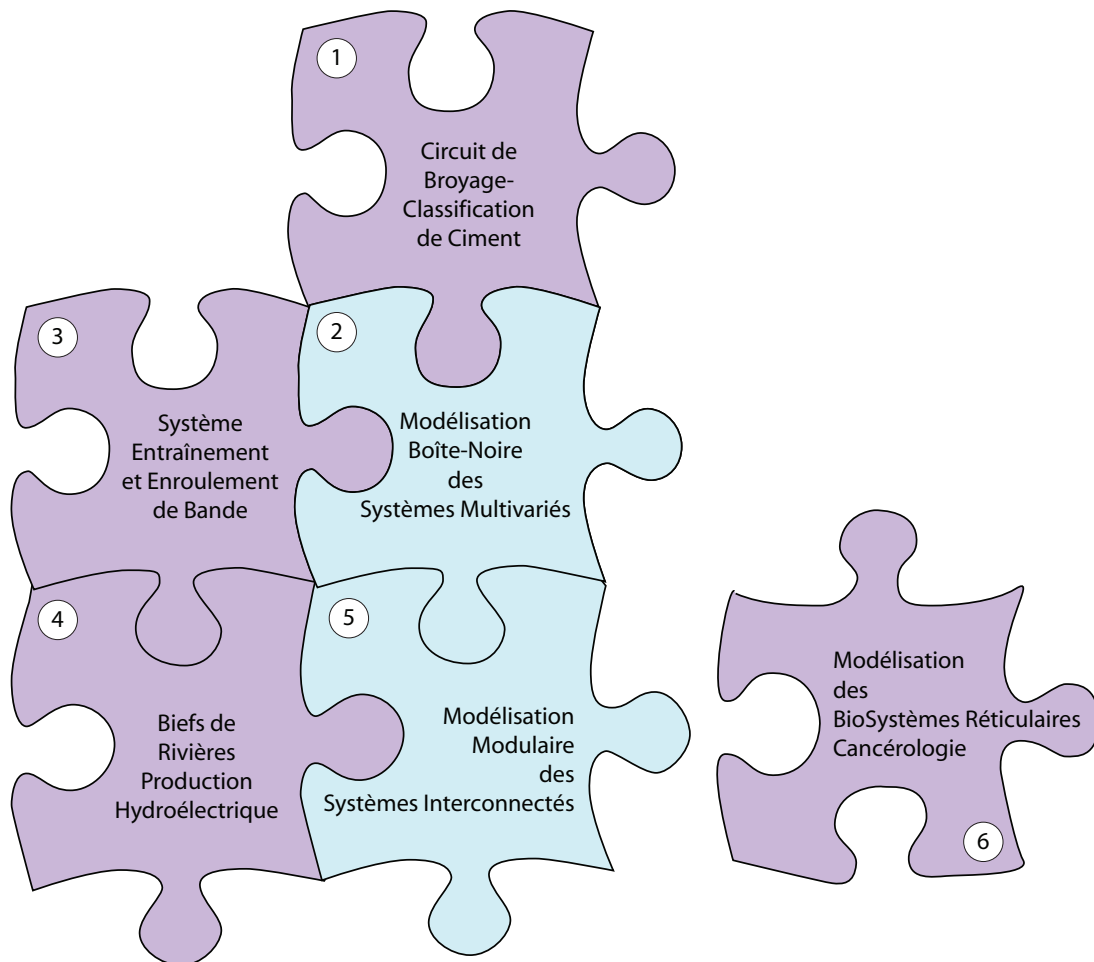


FIG. 5.3 – Puzzle de mes activités de Recherche entre 1993 et 2007

en effet des cas particuliers de systèmes interconnectés. Le cas des biosystèmes pose aussi le problème de la modélisation dans un cadre expérimental difficile (accès restreint aux mesures, peu de points, données faiblement informatives, faible rapport signal/bruit, degrés de liberté limités sur les signaux d'excitation, présence de bruit temporel, etc.). Nous travaillons actuellement sur deux problèmes distincts :

1. la modélisation expérimentale de la thérapie photodynamique (PDT) (débuté en 2005) en collaboration avec Muriel BARBERI-HEYOB¹ ;
2. l'identification de réseaux de protéines en cancérologie (débuté en 2007) en collaboration avec le Pr. Jean-Louis MERLIN².

Quelle recherche ? Ce projet de recherche se situe essentiellement dans un cadre applicatif. Ce choix délibéré pour les applications de la modélisation expérimentale tient principalement à deux raisons. La première est de vouloir traiter le sujet dans sa globalité et sous toutes ses facettes (de la planification d'expériences pour finir par l'évaluation et l'exploitation du modèle). La seconde raison est la volonté de travailler étroitement avec une autre communauté scientifique et une autre perception des systèmes.

Plan du document. Ce mémoire de recherche se décompose en deux chapitres. Le premier est une synthèse de mes travaux réalisés depuis 2001 et le second développe mon projet de recherche pour

¹Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy - Université, CNRS UMR 7039, Centre Alexis Vautrin, Centre de Lutte contre le Cancer, Brabois, Av. de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France

²Unité de Biologie des Tumeurs, EA 3452 – Nancy Université

les cinq années à venir.

Chapitre 6

Modélisation expérimentale des systèmes dynamiques interconnectés



FIG. 6.1 – Théorie Standart, Technique Standart, (A. R. Penck, 1973)

A.R. Penck (né Ralf Winkler), peintre, sculpteur et musicien, se passionne pour la cybernétique et la théorie de l'information dès le début des années 1960. Il élabore ses tableaux *Primitive Computer* en s'inspirant des systèmes de production d'information. Il explore dans ses oeuvres les codes et les modes de communication, ainsi que le comportement individuel et social de l'homme. Une exposition intitulée *Peinture-Système-Monde* lui a été consacrée au musée d'Art moderne de la ville de Paris du 14 février au 11 mai 2008.

6.1 Représentations modulaires des systèmes interconnectés

Dans une première partie de ce chapitre, je présente une synthèse de mes contributions, développées dans trois articles de revue [Bastogne, 2004, Bastogne, 2007a, Bastogne, 2007b], sur les représentations modulaires des systèmes dynamiques interconnectés. Ces contributions ont également donné lieu à des travaux de vulgarisation [Bastogne, 2006] et la réalisation d'un chapitre d'ouvrage pédagogique [Bastogne, 2007]. Pour une introduction aux systèmes dynamiques interconnectés, je recommande au lecteur le dernier article de J. C. Willems [Willems, 2007a].

6.1.1 Approche classique de la modélisation des systèmes dynamiques

La théorie des systèmes, clef de voûte de l'automatique, est fondée sur un paradigme de modélisation orienté traitement du signal [Bastogne, 2007a] dans lequel un système est perçu comme un filtre transmettant et transformant des signaux d'entrée en signaux de sortie. L'origine IEEE de la plupart des automaticiens explique certainement cette perception des systèmes physiques. Les entrées et sorties captent respectivement l'influence de l'environnement sur le système et celle du système sur son environnement. Les entrées-sorties de chaque sous-système sont reliées en série ou en boucle, à l'image des architectures de commande des systèmes (mono-boucle, multi-boucle, régulation en cascade, correction de tendance, régulation à trois éléments, commande sélective, etc.). L'ensemble de ces liaisons constitue un graphe orienté d'interconnexion. La notion d'entrée-sortie présuppose l'existence d'une causalité, c'est-à-dire d'un rapport de cause à effet entre les variables interconnectées. Elle est donc adaptée uniquement à la modélisation des systèmes unilatéraux, systèmes dont la relation entrée-sortie ne peut être inversée, p. ex. un amplificateur ou un algorithme. Toutefois, la plupart des systèmes physiques sont symétriques, la notion d'entrée-sortie n'a alors plus de sens, voir paragraphe 6.1.3.3. De plus, pour de tels systèmes, la désignation des variables d'entrée et de sortie est arbitraire et dépend totalement du modéliste. Ce dernier choisit généralement comme variables de sortie les grandeurs d'intérêt vis à vis de l'objectif final du modèle. Il faut donc repenser la modélisation des systèmes interconnectés pour y intégrer en particulier des contraintes physiques de connexion, absentes de la théorie des systèmes. C'est un des éléments constitutifs des représentations modulaires.

6.1.2 Introduction aux représentations modulaires

La modélisation est la transcription abstraite d'une réalité. Le terme *abstrait* a ici un double sens ; il signifie d'une part une simplification, vis à vis de la complexité du réel, et d'autre part une interprétation subjective, *tout se passe comme si ...*, de la part du modéliste. La nature ne suit pas de loi [Richalet, 1998]. La modélisation est une analogie mais pas un isomorphisme. On parle aussi d'organisation, de caractérisation ou de formalisation de la connaissance [Zeigler, 1984, Walter et Pronzato, 1993, Loup, 1994, Monsef, 1996]. Ce processus d'abstraction permet d'approcher la compréhension d'un phénomène complexe en ignorant les détails non essentiels. Le choix de ces détails et le cadre de validité du modèle dépendent toujours de l'application finale du modèle. On dit ainsi que \mathcal{M} est un modèle d'un système \mathcal{S} si on peut l'utiliser pour répondre à nos questions sur \mathcal{S} [Minsky, 1985]. Il peut s'agir de questions sur la compréhension de certains phénomènes, la conception de nouveaux systèmes, la sûreté de fonctionnement, la prédiction sur l'état du système, l'influence de certains paramètres, la fiabilité du système, etc.

Il est courant de distinguer deux grandes approches de modélisation. La première consiste à partir des lois fondamentales de la Physique-Chimie et permet d'aboutir à des modèles dits de premiers principes. La seconde approche part des données expérimentales pour inférer vers des modèles

de comportement également intitulés *modèles boîtes-noires*, voir figure 6.2. Ces deux approches

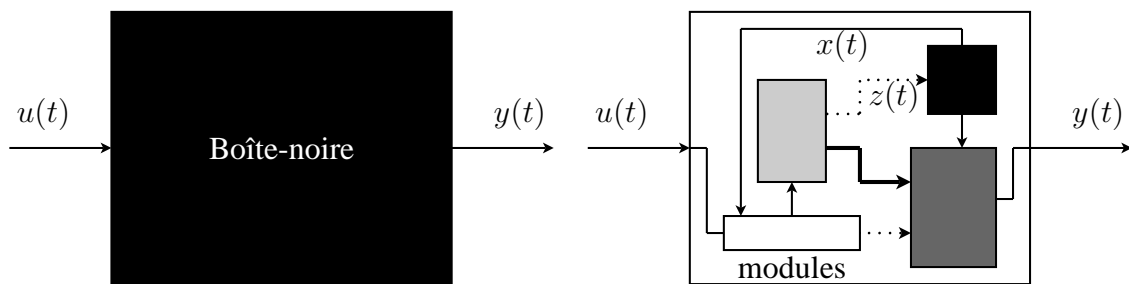


FIG. 6.2 – Modèles boîtes-noires et modulaires

peuvent coexister dans un même schéma, celui des représentations modulaires dans lesquelles chaque module peut être décrit soit par un modèle de comportement soit par un modèle de premier principe. Une caractéristique de ces représentations est leur degré de résolution, c'est-à-dire leur niveau d'abstraction, le niveau de détail de description interne du système. Par exemple, un circuit électrique RLC série peut être décrit par une simple équation différentielle ordinaire décrivant la relation entre une variable d'entrée, p. ex. une tension, et une variable de sortie comme la charge du condensateur. Il s'agit alors d'un modèle global (basse résolution). Mais on peut aussi utiliser un schéma-bloc, une formulation hamiltonienne à ports [Maschke, 1998a, Magos Rivera, 2005] ou un graphe de liaison énergétique [Dauphin-Tanguy et Scavarda, 1993] (aussi connu sous l'anglicisme de *bond graph*) décrivant le même phénomène en y indiquant les différents composants, les variables internes et leurs liaisons. Ce modèle a alors une résolution plus élevée. On peut ainsi continuer à augmenter la résolution de la modélisation en décrivant les phénomènes internes aux composants, on parle alors de modèles haute-résolution ou haute-fidélité [Maciejowski, 1997]. Les schémas-blocs, les graphes de fluence, les graphes de liaison énergétique (bond graphs) ou les diagrammes objets sont des exemples de représentations modulaires. Ces formes de représentation visent non seulement à décrire le comportement dynamique du système dans sa globalité mais aussi à représenter sa structure interne, c'est-à-dire ses composants et leurs interactions. Dans la suite de ce manuscrit, les expressions *représentations modulaires* et *modèles de composants* sont considérées comme équivalentes.

6.1.3 Modularité

La modularité d'un modèle de composants consiste à pouvoir modifier, ajouter ou supprimer un composant sans avoir à modifier le reste du modèle. Par la suite, les différents composants du modèle seront nommés modules. Cette propriété implique trois recommandations principales sur l'approche de modélisation à utiliser. La première concerne la décomposition du système, la seconde est liée aux interfaces (ports ou terminaux) de connexion des modules et la troisième traite de la causalité des modules.

6.1.3.1 Décomposition en modules

Il existe plusieurs manières de décomposer un système lors de sa modélisation [Bastogne, 2006]. La décomposition peut d'abord être matérielle, temporelle ou fonctionnelle. Elle peut ensuite être descendante, ascendante ou mixte [Åström et Wittenmark, 1997]. Enfin, selon la résolution souhaitée du modèle, cette décomposition peut également être microscopique ou macroscopique. La plupart des logiciels de modélisation permettent une décomposition hiérarchique du modèle en modules. Cette décomposition est souvent subjective et pour le moins arbitraire selon l'utilisateur.

Une définition d'une bonne décomposition pourrait être celle qui optimise le taux de réutilisation des modules pour d'autres applications de modélisation.

En ce sens, le paradigme de modélisation objet, introduit par les informaticiens à partir des années 70, possède deux atouts majeurs vis à vis des outils de modélisation structurels traditionnels. Il y a d'abord les notions de classes et d'instances, accompagnées de la relation d'instanciation qui les relie, puis il y a la relation d'héritage. Ces deux spécificités du paradigme objet permettent d'une part d'optimiser la ré-utilisation des classes d'objets et d'autre part de réduire sensiblement le temps de développement d'un modèle, surtout lorsque ce dernier est doté de nombreux composants.

Parmi les langages objets dédiés à la modélisation des systèmes, deux sont particulièrement complémentaires. Le premier est *UML* (Unified Modeling Language), né de la fusion des méthodes objet (OMT, Booch et OOSE) et normalisé par l'OMG en 1997. UML n'est pas à proprement dit une méthode de modélisation mais plutôt une bibliothèque de diagrammes objets utile pour la conception de la structure du modèle. Dans cette collection, les diagrammes de classe et les diagrammes d'activité sont deux outils permettant de traiter la décomposition des systèmes. Les diagrammes de classes décrivent sa structure statique en termes de classes et de relations interclasses alors que les diagrammes d'activité sont des graphes dirigés représentant le déroulement du système sous la forme d'étapes ordonnées séquentiellement. Une fois la structure de composition établie, un second langage objet, *Modelica*, est particulièrement adapté à la modélisation du comportement dynamique des modules et des interactions. Modelica est né en 1998, ce n'est pas un langage standard au sens ISO/ANSI/IEEE mais un langage non propriétaire à l'image de C++ mais dédié à la modélisation des systèmes physiques.

6.1.3.2 Connectivité des modules

La portabilité d'un module correspond à sa capacité à être intégré facilement dans d'autres projets de modélisation, c'est-à-dire sans nécessiter de modification de part et d'autre. Cela requiert soit d'utiliser des ports de connexion standards, soit pour l'utilisateur de pouvoir modifier librement le contenu des ports. Précisons que ces deux conditions ne sont pas mutuellement exclusives, les deux peuvent très bien coexister. La première solution a été choisie par plusieurs standards de langages de simulation, comme le standard CSSL (Continuous System Simulation Language [Strauss (Ed.), 1967]) encore utilisé de nos jours par des logiciels comme Simulink, ou par des paradigmes de modélisation classiques comme les graphes à liens ou les réseaux compartimentaux utilisant respectivement des ports de puissance et des ports de matière. La seconde solution accroît la flexibilité du modèle, c'est celle choisie par le langage objet Modelica [Elmqvist *et al.*, 1999b].

Dans les deux cas, la portabilité des modules est étroitement liée à la notion de connectivité¹, leur possibilité d'interconnexion. Cette propriété pose la question générale de la signification physique des liaisons et des variables partagées entre les modules. Un autre point important est le caractère pluridisciplinaire d'une approche de modélisation. Les différentes théories des analogies en Physique proposent des réponses à ces deux problèmes [Hogan et Breedveld, 1999]. Concernant les variables de liaison, il existe principalement trois approches de classification,

- l'analogie thermodynamique ;
- l'analogie de Firestone (force-courant) ;
- l'analogie physique 'intuitive' (force-tension).

¹Propriété connue sous le nom de *nodicity* en anglais.

Analogie thermodynamique.

La thermodynamique, *via* la première loi de la thermodynamique et les notions abstraites d'énergie et d'entropie, peut être considérée comme une première approche d'une théorie générale des systèmes. En thermodynamique, on distingue les *variables intensives*² des *variables extensives*. Une variable intensive est une variable qui ne dépend pas de la taille de l'élément comme la température et la pression. Il y a toujours une relation entre les variables intensives et extensives comme la relation $f(T, P, V) = 0$ (1er principe en thermodynamique : loi des gaz parfaits). Les variables extensives et intensives possèdent des propriétés intéressantes pour la modélisation des réseaux. Lorsqu'on connecte deux éléments, leurs variables extensives s'ajoutent alors que leurs variables intensives s'égalisent. Plus généralement, on dit que les variables extensives sont des variables additives alors que les variables intensives ne s'additionnent pas.

Analogie de Firestone : force-courant ou masse-capacité

Cette analogie a été introduite par Firestone en 1933 [Firestone, 1933] dans le but de construire des modèles de réseaux électriques équivalents à des systèmes mécaniques. Elle reste utilisée en particulier en ingénierie des structures. Cette analogie propose de classer certaines variables de la Physique en deux catégories, les variables *inter* (ou *across*⁴ en anglais) et les variables *trans* (ou *through*⁵). Une classification des variables *inter/trans* pour différents domaines de la Physique est présentée dans le tableau 6.1 [Bastogne, 2007]. A l'origine de cette classification, l'analogie émanait des techniques de mesure. En effet, pour mesurer une vitesse ou une tension, on devait mesurer une *différence* de valeurs entre deux points ; une différence de potentiel pour la tension et une différence de position pour la vitesse. Par ailleurs, une force et un courant étaient mesurés par un capteur installé sur le chemin de transmission de l'énergie, c'est-à-dire *à travers* le flux de puissance. Aujourd'hui, l'évolution technique des systèmes de mesure remet en cause les fondements de cette analogie. Par exemple, on peut mesurer une vitesse par une mesure en un seul point, tout simplement en intégrant la mesure d'un accéléromètre installé sur le point dont on souhaite déterminer la vitesse. De plus, cette analogie est plutôt contraire à notre intuition physique. En effet dans cette analogie, la pression d'un fluide n'est pas analogue à une force en dépit du fait que la pression soit définie comme une force par unité de surface.

Toutefois, même si cette analogie s'avère inappropriée pour éclaircir certaines similarités entre différents domaines de la Physique, elle possède en revanche une propriété intéressante pour l'interconnexion des systèmes. En effet, cette propriété permet de connecter arbitrairement tout composant à un autre si leurs connecteurs sont définis par une paire de variables *inter/trans*. Par définition la connexion de n connecteurs est caractérisée mathématiquement par ces deux équations :

$$\alpha_1(t) = \dots = \alpha_n(t) \quad (6.1)$$

$$\varphi_1(t) + \dots + \varphi_n(t) = 0, \quad (6.2)$$

où $(\alpha_i(t), \varphi_i(t))$ sont les variables *inter/trans* du $i^{\text{ème}}$ connecteur. Ces deux équations constituent une généralisation des lois de Kirchoff et de la *loi des noeuds* en particulier. Ces deux équations montrent que la connexion de n composants respecte la conservation de la puissance totale sur la connexion.

²Une variable extensive³ est une variables d'état proportionnelle à la taille, *e.g.* la dimension, le volume, de l'élément. Par exemple, la masse d'un objet est une variable extensive car on peut toujours écrire : $m = \rho \cdot V$, où m est la masse (Kg), V le volume (m^3) et ρ le coefficient de masse volumique.

⁴*across* est ici traduit par *entre deux points*

⁵*through* est ici traduit par *à travers*

Analogie physique 'intuitive' : force-tension ou masse-inductance

On décrit souvent les modèles fondamentaux de la Physique à l'aide de systèmes de *particules* distribuées dans l'espace. Ces particules peuvent avoir des propriétés comme la masse, la charge, le mouvement, etc. Dans un contexte donné, nous choisissons délibérément de négliger la plupart de ces propriétés pour se concentrer sur une seule liée au phénomène d'intérêt (les charges en électricité et les inerties en mécanique). De ce point de vue, toutes les quantités fondées sur le mouvement de particules peuvent être considérées comme analogues à une autre. Par conséquent, les vitesses, courants, débits volumétriques sont analogues. Ainsi, le modèle *système de particules* conduit à une analogie *masse-inductance*, ou autrement dit *force-tension*. Cette analogie s'oppose à l'analogie *force-courant* de Firestone. L'analogie physique intuitive est en particulier utilisée par les graphes de liaison énergétique. Elle développe les notions de variables généralisées de puissance, de variables d'énergie et d'éléments généralisés. Elle propose en particulier de classer certaines variables de la Physique en deux catégories, les variables d'*effort* et les variables de *flux* (ou *effort/flow* en anglais). Les variables de flux sont définies comme étant les dérivés temporelles de variables extensives et les efforts correspondent à des variables intensives. On observe souvent une confusion consistant à assimiler les variables *inter* à des variables d'effort et les variables *trans* à des variables de flux. C'est effectivement vrai dans la plupart des cas mais pas en totalité. Plus précisément en mécanique, les variables *inter* correspondent aux variables d'effort alors que les variables *trans* correspondent aux variables de flux. Dans tous les autres domaines de la Physique et de la Chime, c'est le contraire. Les variables généralisées d'effort et de flux, notées respectivement *e* et *f* appartiennent à la classe des *variables de puissance* car elles vérifient la propriété suivante :

$$P(t) = e(t) \cdot f(t). \quad (6.3)$$

où $P(t)$ désigne une puissance physique instantanée associée au couple (e, f) . Notons que les variables *inter* et *trans* de l'analogie de Firestone sont aussi des variables de puissance au sens où leur produit est homogène à une puissance instantanée.

Le schéma multiport, une de mes contributions à la modélisation des systèmes dynamiques interconnectés, reprend les variables *inter/trans* de l'analogie de Firestone pour représenter les échanges de puissance et de transport de matière entre les modules.

Domaine	Var. <i>inter</i>	Var. <i>trans</i>	Var d'effort	Var. de flux
Electrique	Tension (V)	Courant (A)	Tension (V)	Courant (A)
Méca. translation	Vitesse (ms^{-1})	Force (N)	Force (N)	Vitesse (ms^{-1})
Méca. rotation	Vitesse ($rads^{-1}$)	Couple (Nm)	Couple (Nm)	Vitesse (A)
Hydraulique	Pression (Pa)	Débit vol. (m^3s^{-1})	Pression (Pa)	Débit vol. (m^3s^{-1})
Thermique	Température ($^{\circ}K$)	Flux entropique ($W^{\circ}K^{-1}$)	Température ($^{\circ}K$)	Flux entropique ($W^{\circ}K^{-1}$)
Acoustique	Pression (Nm^2)	Vitesse vol. (m^3s^{-1})	Pression (Nm^2)	Vitesse vol. (m^3s^{-1})
Chimique	Potentiel ($Jmol^{-1}$)	Flux mol. ($mols^{-1}$)	Potentiel ($Jmol^{-1}$)	Flux mol. ($mols^{-1}$)
Thermodynamique	Température ($^{\circ}K$)	Flux entropique ($W^{\circ}K^{-1}$)	Température ($^{\circ}K$)	Flux entropique ($W^{\circ}K^{-1}$)
	Pression (Nm^2)	Débit mass. (Kgs^{-1})	Pression (Nm^2)	Débit mass. (Kgs^{-1})

TAB. 6.1 – Classification des variables *inter/trans* et effort/flux

6.1.3.3 Causalité des modules

L'autre aspect important du problème de modularité est le traitement des causalités des modules. Précisons tout d'abord le concept de causalité tel qu'il est utilisé dans ce manuscrit car il diffère de celui utilisé couramment en théorie des systèmes. Par causalité d'un système, j'entends ici l'existence d'un rapport fixe de cause à effet entre ses variables. En pratique, on déduit généralement la causalité d'un système en observant l'ordre d'une succession d'événements, l'effet (sortie) précède

la cause (entrée). En théorie des systèmes, on dit alors que le système est causal, et non causal si la sortie anticipe l'entrée. Ici, la notion de causalité dépend de la réponse à la question suivante : quelle variable est la conséquence de l'autre ? Si la réponse est invariante alors le système est causal, il est doté de variables d'entrée et de sortie. Il s'agit d'un rapport de cause à effet à sens unique. Dans le cas contraire, le système est non causal, il possède des variables externes pour lesquelles le caractère entrée-sortie n'est pas *a priori* défini. Le rapport de cause à effet est symétrique ou inversible. Un exemple bien connu de système non causal est le problème dit *de l'oeuf et de la poule*. Selon Cellier [Cellier, 1991], les systèmes physiques - résistances électriques, vérins hydrauliques, cuves, ressorts, etc. - sont des systèmes non causaux par nature. A l'inverse, d'autres systèmes comme les amplificateurs, les régulateurs ou les appareils numériques (à base d'algorithmes) sont des systèmes causaux. Ces différences de causalité entre les éléments constitutifs doivent être prises en compte dans le processus de modélisation des systèmes dynamiques interconnectés. Cependant, la théorie des systèmes fut, dès l'origine, fondée sur une perception causale des systèmes. Ainsi pour modéliser une simple résistance à l'aide de schémas-blocs, deux modèles sont nécessaires. Le premier est $u(t) = R \cdot i(t)$ où i est la variable d'entrée et le second modèle est $i(t) = u(t)/R$ où u est cette fois la variable d'entrée. En somme, nous avons deux modèles causaux pour un seul composant. Outre un effort de modélisation plus important, cette différence est incompatible avec les recommandations d'une modélisation haute-fidélité [Maciejowski, 1997] où chaque composant est décrit par un et un seul modèle. La solution, à ce stade de modélisation, est de décrire les équations des composants sous forme implicite et non pas explicite. Le langage de modélisation objet *Modelica* permet la définition implicite des modules.

6.1.4 Intérêts des représentations modulaires

Chaque module étant modélisé indépendamment des autres, les représentations modulaires offrent plusieurs avantages ;

1. elles permettent la modélisation des systèmes à dynamiques hybrides en intégrant des modules à états continus et des modules à états discrets [Bastogne, 2004] ;
2. de la même manière, elles permettent de décrire des systèmes pluridisciplinaires constitués de modules mécaniques, hydrauliques, chimiques, électriques, automatiques, etc. [Bastogne *et al.*, 2007a] ;
3. elles permettent aussi de construire des modèles de type *boîte grise* composés d'une part de modules de premiers principes (modèles théoriques) et d'autre part de modules boîtes-noires (modèles expérimentaux).

En pratique, la connaissance théorique du phénomène à modéliser est rarement disponible complètement. Une modélisation expérimentale est souvent nécessaire pour compléter les informations manquantes. La combinaison d'une approche de modélisation théorique et d'une approche d'identification de systèmes est donc souvent la procédure utilisée [Matko *et al.*, 1991]. D'une manière classique, la structure du modèle est d'abord caractérisée par une modélisation physique et les valeurs des paramètres sont ensuite estimées par des algorithmes d'identification. La structure du modèle mathématique utilisée dans la phase d'estimation est généralement obtenue après de multiples transformations pour éliminer les variables d'état et aboutir à une structure parcimonieuse en variables et en paramètres. L'inconvénient de cette approche est de ne plus faire apparaître distinctement les composants du système. En conséquence, si seulement un de ces composants change, alors c'est généralement toute la procédure qu'il faut réitérer pour déterminer la nouvelle structure du modèle. Cette sensibilité à la moindre modification du système montre la difficulté de cette approche à capitaliser les efforts de modélisation.

6.1.5 Formalisation comportementale du paradigme de modélisation objet

Depuis les années 70, plusieurs techniques de modélisation orientées objet ont été développées pour la modélisation des systèmes dynamiques interconnectés [Elmqvist, 1978, Cellier, 1991], [Oster et Elmqvist, 1997, Borutzky, 1999a, Mann, 1999, Breedveld, 2004, Bastogne, 2004]. Ces efforts ont été suivis par le développement de formalismes et de langages informatiques comme Allan, Dymola, NMF, ObjectMath, Omola, SIDOPS+ et Smile. En 1996, un travail d'unification de ces langages fut initié et a abouti en 1998 à la spécification d'un nouveau langage : Modelica [Tiller, 2001]. En dépit de ces avancées, il reste que la modélisation orientée-objet, développée en grande partie en informatique, est sous utilisée et pas toujours appréciée à sa juste valeur par la communauté *système* [Borutzky, 1999b]. En réalité, les notions d' *objet* en informatique et de *système* en automatique, systémique ou cybernétique sont très proches, excepté sur quelques points fondamentaux ;

- le concept d'objet développé initialement en informatique n'était pas associé à une sémantique temporelle comme c'était le cas à l'origine en automatique avec la notion de *systèmes dynamiques* ;
- un système est par définition perçu de manière causale avec des variables d'entrée-sortie alors qu'un objet peut avoir des variables externes non causales ;
- les relations d'instanciation ou d'héritage des modèles objets n'existent pas en théorie des systèmes ;
- enfin, dans la théorie des systèmes, ces derniers sont décrits par des représentations mathématiques comme les fonctions de transfert ou les représentations d'état alors que les modèles objets sont algorithmiques par nature et non pas de représentation mathématique particulière.

Ce dernier point est essentiel car il empêche une analyse objective du modèle objet indépendamment de son langage d'implantation. En effet, la diversité des langages et leur évolution rapide peut conduire à recommencer fréquemment les mêmes études d'où encore une fois la difficulté à pérenniser et capitaliser les efforts de modélisation.

Pour mieux appréhender ce qu'est un modèle objet et peut-être ainsi développer son utilisation dans la communauté des systèmes mais aussi pour faciliter leur analyse, une de mes contributions [Bastogne, 2007a] fut de décrire le paradigme de modélisation objet dans un cadre mathématique indépendant de tout langage informatique. J'ai choisi le formalisme comportemental de la théorie des systèmes proposé par Willems [Willems, 1986b, Willems, 1991], [Polderman et Willems, 1998] que je trouve particulièrement approprié à la description des systèmes dynamiques interconnectés. Ce travail prime pour son originalité car aucune interprétation équivalente n'avait été réalisée auparavant. Dans ce travail, deux représentations comportementales d'un objet ont été proposées : la représentation complète et la représentation partielle. Toujours dans le cadre comportemental, les trois relations fondamentales du paradigme objet : instanciation, composition et généralisation, ont été définies. Ce travail aboutit à une représentation comportementale des systèmes dynamiques interconnectés. J'y présente également un lien entre les représentations comportementales et le langage Modelica permettant une implantation numérique rapide de ces modèles à des fins de simulation.

6.1.6 Schéma multiport : vers une représentation modulaire unifiée

Depuis les travaux de Kirchhoff [Kirchhoff, 1845] et de Firestone [Firestone, 1933], plusieurs formalismes ou paradigmes, situés à l'intersection de la théorie des graphes, des systèmes et de la commande des systèmes, ont été développés pour l'analyse et la modélisation des systèmes dynamiques interconnectés. On peut classer ces apports en trois catégories :

- les formalismes fondées sur des flux d'information, p. ex. les schémas-blocs et les graphes de fluence ;
- les formalismes fondés sur des échanges de matières, p. ex. les réseaux compartimentaux ;
- et les formalismes fondés sur des échanges d'énergie, p. ex. les graphes de liaison énergétique et la formulation hamiltonienne des systèmes interconnectés en réseau [Maschke, 1998b, Magos Rivera, 2005].

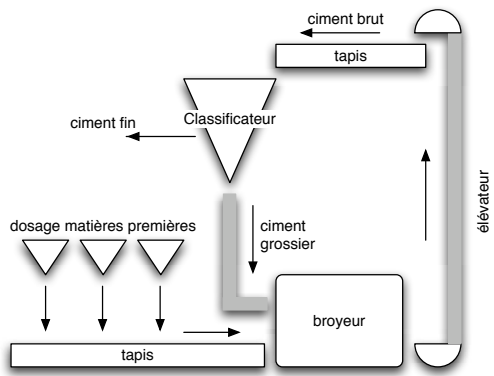
Quelques travaux ont proposé de relier certains de ces formalismes, en particulier les graphes de liaisons énergétiques et certains langages objets comme Modelica [Borutzky, 1999b] ou VHDL [Pêcheux *et al.*, 2005]. Malheureusement, il n'y a jusqu'à présent aucun cadre général permettant de clairement identifier les points communs et les différences significatives entre ces représentations schématiques. Dans ce but, j'ai proposé dans [Bastogne, 2004] une nouvelle forme de représentation, le schéma multiport. Dans [Bastogne, 2007b], je montre que ce schéma est une généralisation des quatre représentations graphiques classiques énoncées au début de ce paragraphe.

6.1.7 Méthodologie de modélisation objet, cas du schéma multiport

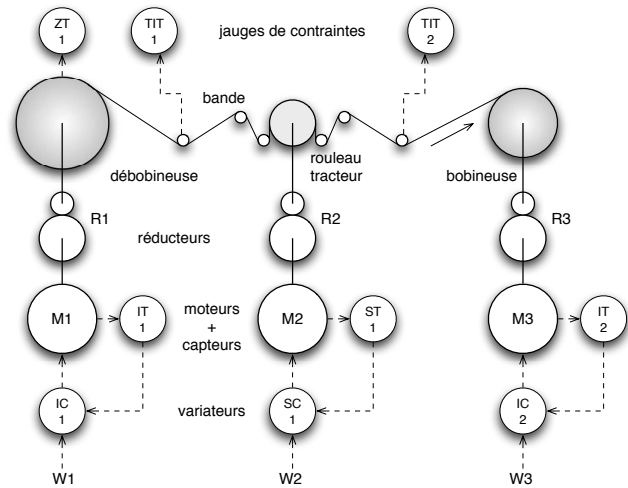
L'historique du développement des approches de modélisation objet des systèmes montre une particularité : les outils logiciels ont souvent précédé les outils méthodologiques. Par exemple, le logiciel et le langage Dymola pour la modélisation objet des systèmes physiques a été développé à la fin des années 70 bien avant les premières méthodologies de modélisation à base de composants. Dans [Bastogne, 2004], j'ai proposé une méthodologie de construction de modèles objet de systèmes discontinus ou plus précisément de systèmes industriels de traitement ou de production par lot. Cette méthodologie est constituée de quatre étapes principales : (1) une décomposition en modules, (2) la description des modules, (3) la constitution du schéma multiport et (4) l'estimation des paramètres (calage du modèle) en vue d'ajuster les sorties du modèle à celles du système. J'y présente un schéma d'implantation de l'estimation des paramètres fondé sur les outils Modelica/Dymola pour le modèle et Matlab pour l'estimation des paramètres.

6.1.8 Analyses des représentations modulaires en perspectives

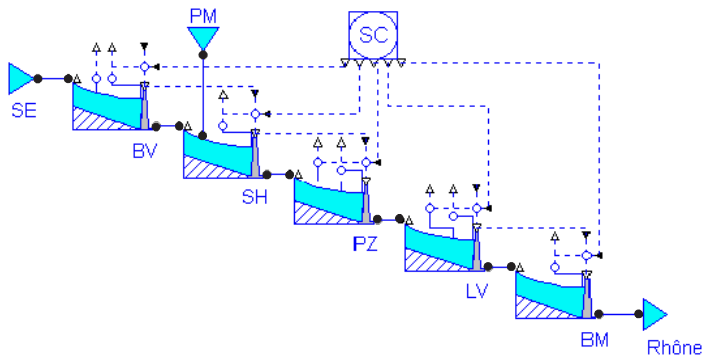
Sur le plan mathématique, les représentations modulaires consistent souvent en un système d'équations algèbro-différentielles de grande dimension. L'analyse de ces systèmes en terme d'identifiabilité, d'observabilité, de commandabilité, de stabilité ou de sensibilité n'est pas aisée. Une solution réside la plupart du temps en une étude locale autour d'un vecteur de paramètre donné. Toutefois, quelques travaux proposent de nouvelles pistes de recherche pour l'analyse de ces représentations. Dans [Willems, 2007b], un lien est établi entre représentations modulaires et la théorie des graphes. La commandabilité des systèmes interconnectés est aussi re-visitée dans [Willems, 2007a]. Une approche fondée sur l'algèbre différentielle est proposée pour étudier l'identifiabilité théorique des modèles orientés-objet dans [Gerdin et Glad, 2006]. Dans [Masse et Cambois, 2003], une méthode et un outil logiciel, *Diffedge* sont proposés pour la différentiation automatique [J. Gilbert, 1991] des schémas-blocs. Cet outil s'avère très utile en particulier pour l'analyse de sensibilité locale des variables de sortie par rapport aux paramètres du modèle.



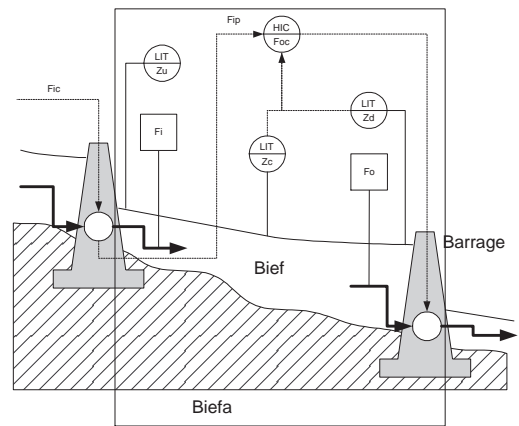
(a) Circuit de broyage-classification de ciment (1993-94)



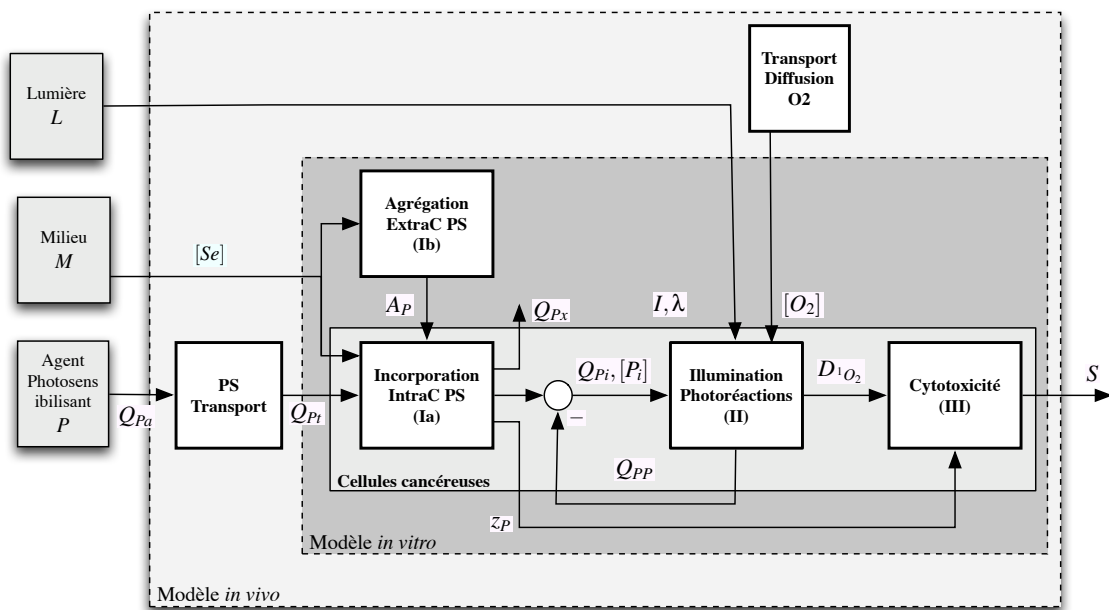
(b) Unité d'enroulement de bande (1997-2005)



(c) Modèle de la Basse-Isère implanté sous Dymola (rivière aménagée par des barrages hydroélectriques (1999-2005)



(d) Modèle d'un bief de rivière



(e) Thérapie photodynamique (2005-2008)

FIG. 6.3 – Exemples de systèmes dynamiques interconnectés, étudiés depuis 1993

6.2 Identifiabilités et identification de Systèmes

Cette partie propose une synthèse des travaux menés essentiellement durant la thèse de Magalie Thomassin sur la période 2001-2005 [Thomassin, 2005]. Les résultats de ces travaux ont été publiés dans trois articles [Thomassin et al., 2004, Bastogne et al., 2007a, Thomassin et al., 2008]. Deux thèmes principaux sont abordés, l'identifiabilité et l'estimation de paramètres à partir de données faiblement informatives. Une synthèse des définitions des identifiabilités est tout d'abord présentée. Elle fait suite à une analyse bibliographique réalisée par Magalie préalablement à une étude d'identifiabilité pratique de biefs de rivières aménagés. La classification proposée ne se veut pas exhaustive mais pratique. Elle doit servir de base pour les travaux à venir concernant les problèmes d'identifiabilité en Ingénierie des Systèmes Biologiques⁶. J'aborde ensuite les principales contributions de notre travail, à savoir une approche de classification hiérarchique ascendante des paramètres pratiquement identifiables et une méthode bayésienne d'identification de système décrit par un modèle de type réponse impulsionnelle finie.

6.2.1 Identifiabilités : une classification des problèmes

L'identification des systèmes dynamiques consiste à résoudre au moins deux problèmes : (1) choisir une structure du modèle mathématique et (2) estimer les paramètres de la structure choisie à partir de données expérimentales [Ljung et Glad, 1994a, Walter et Pronzato, 1997, Ljung, 1999]. Dans les deux cas, il s'agit d'un problème inverse qui, en raison de la complexité de certains systèmes (taille, non-linéarités, etc.) et du manque de données disponibles, peut être soit impossible à résoudre s'il est *mal-posé* (au sens de HADAMARD [Hadamard, 1902, Tikhonov et Arsenine, 1976, (rédacteur) Idier, 2001], c'est-à-dire s'il ne respecte pas les conditions d'*existence*, d'*unicité* et de *continuité* de la solution), soit très difficile à résoudre s'il est *mal-conditionné*. L'étude de ces propriétés pour les deux problèmes suivants – choix de la structure et estimation des paramètres – conduit alors respectivement à deux concepts : la discernabilité et l'identifiabilité. Seule l'identifiabilité a été abordée dans nos travaux.

Comme le montre le tableau 6.4⁷, on trouve dans la littérature de nombreuses terminologies associées à l'identifiabilité avec parfois des définitions équivalentes portant des noms différents et, inversement, des définitions différentes portant le même nom⁸. Dans [Thomassin, 2005], nous avons proposé une classification simplifiée des définitions de l'identifiabilité dans le cadre général des problèmes inverses en mathématiques⁹, ce qui nécessite dans un premier temps de poser le problème inverse de l'identification des systèmes dynamiques. Les principales notations utilisées dans cette section sont répertoriées dans le tableau 6.2. Au sujet des paramètres, deux cas sont distingués : (1) lorsqu'un paramètre est constant (valeur particulière) il est noté en minuscule et (2) lorsque sa valeur est libre il est alors noté en majuscule.

TAB. 6.2 – Principales notations

Symb.	Description	Symb.	Description
t	Temps	$\mathcal{M}(\Theta, \mathbf{x}(0))$	Structure de modèle
\mathbf{u}	Vecteur d'entrée (variable)	$\mathcal{M}(\theta, \mathbf{x}(0))$	Modèle
\mathbf{y}	Vecteur de sortie du modèle (variable)	d	Effectif de l'échantillon de mesure
\mathbf{y}_m	Vecteur de sortie mesuré (variable)	n_e	Nombre de variables d'état
\mathbf{x}_e	Vecteur des variables d'état	n_a	Nombre de variables algébriques
\mathbf{x}_a	Vecteur des variables algébriques	m	Nombre de variables d'entrée
Θ	Vecteur des paramètres (variable)	l	Nombre de variables de sortie
Θ^*	Vecteur des paramètres 'vrais' (variable)	R_Θ	Matrice de variance-covariance des paramètres
Θ_i	$i^{\text{ème}}$ paramètre de Θ	p	Nombre de paramètres
θ	Valeur particulière de Θ	$\mathbf{x}(0)$	Etat initial
$\hat{\theta}$	Vecteur des paramètres estimés	$tr(M)$	Trace de M
M^\dagger	Inverse généralisée de M	$F(\Theta^*, u)$	Matrice d'information de Fisher
$\sigma_i(M)$	$i^{\text{ème}}$ valeur singulière de M		

6.2.1.1 Problème inverse de l'identification des systèmes dynamiques

Soit \mathcal{S} un système dynamique que l'on cherche à décrire par une structure de modèle $\mathcal{M}(\Theta, \mathbf{x}(0))$ représentée par la forme d'état suivante

$$\mathcal{M}(\Theta, \mathbf{x}(0)) : \begin{cases} \dot{\mathbf{x}}_e(t, \Theta, \mathbf{u}(t)) = f_e(\mathbf{x}(t, \Theta, \mathbf{u}(t)), \Theta, \mathbf{u}(t)) \\ \mathbf{x}_a(t, \Theta, \mathbf{u}(t)) = f_a(\mathbf{x}(t, \Theta, \mathbf{u}(t)), \Theta, \mathbf{u}(t)) \\ \mathbf{y}(t, \Theta) = g(\mathbf{x}(t, \Theta, \mathbf{u}(t)), \Theta) \\ \mathbf{x}(0) = h(\Theta), \end{cases} \quad (6.4)$$

où : $t \in \mathbb{R}^+$, $\mathbf{x} = (\mathbf{x}_e, \mathbf{x}_a) \in \mathbb{R}^n = \mathbb{R}^{n_e+n_a}$, $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$, $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^l$ et $\Theta \in \mathbb{R}^p$ désignent respectivement la variable indépendante du temps, le vecteur des variables auxiliaires composé des variables d'état et des variables algébriques, le vecteur d'entrée, le vecteur de sortie et le vecteur des paramètres supposé inconnu. f_e, f_a, g, h correspondent aux équations d'état, aux équations algébriques, aux équations de sortie et aux conditions initiales. L'identification de \mathcal{S} consiste généralement à choisir une structure \mathcal{M} , estimer Θ et caractériser l'incertitude sur l'estimé à partir des mesures sur \mathbf{y} , \mathbf{u} et $\mathbf{x}(0)$. Les critères de sélection de structure et d'estimation des paramètres sont à choisir par l'identifieur. Ce choix peut aussi le cas échéant inclure celui de \mathbf{u} et des instants de mesure t_j (planification d'expériences). Si $\mathbf{x}(0)$ est partiellement ou complètement inconnu, il peut alors être intégré dans le vecteur des paramètres à estimer.

Soit $\mathbf{y}_m(t_j)$ le vecteur de mesure des variables de sortie du système. La modélisation et plus précisément la caractérisation du système, c'est-à-dire le choix d'une structure de modèle, est de la part

⁶A ce titre, si un des rapporteurs a des suggestions, conseils, critiques ou remarques constructives, ils seront les bienvenus

⁷Des implications et des équivalences entre certaines de ces définitions peuvent être trouvées dans [Noiret, 2000a, Nguyen et Wood, 1982a].

⁸D'ailleurs, Y. LECOURTIER et E. WALTER [Lecourtier et Walter, 1981] ont critiqué les différentes terminologies présentées dans [DiStefano III et Cobelli, 1980b].

⁹The inverse problem is the task that often occurs in many branches of science and mathematics where the values of some model parameter(s) must be obtained via manipulation of observed data (en.wikipedia.org/wiki/Inverse_problem)

du modéliste une interprétation raisonnée du phénomène étudié. L'hypothèse courante d'homogénéité système-modèle, $\mathcal{S} \equiv \mathcal{M}$ (le système est régi par des équations appartenant à la même classe que celles du modèle), ne doit pas être perçue comme l'existence théorique d'une loi naturelle mais une analogie subjective ("tout se passe comme si \dots " ou "on imagine qu'il existe des paramètres vrais Θ^* du système"). Cette hypothèse d'équivalence entre le système et la structure de modèle choisie conduit alors à l'équation suivante

$$\mathbf{y}_m(t_j) = \mathbf{y}(t_j, \Theta^*) + \mathbf{v}(t_j), \quad (6.5)$$

où $\{t_j | j = 0, \dots, d-1\}$ correspond à l'ensemble des instants de mesure, régulièrement ou irrégulièrement espacés sur la plage d'observation. Θ^* est le vecteur des paramètres "vrais" du système et $\mathbf{v}(t_j)$ est une variable aléatoire regroupant les effets conjugués des bruits de mesure et des perturbations environnantes (\mathbf{v}_s) et des erreurs numériques de simulation (\mathbf{v}_n). $\{\mathbf{v}(t_j) | j = 0, \dots, d-1\}$ est supposée être une séquence de variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées selon des lois normales centrées. Cette hypothèse peut, à juste raison, paraître inappropriée en présence d'incertitude sur la structure du modèle. Toutefois, en pratique, en particulier dans le cas de petits échantillons de mesure, cette hypothèse demeure la plus raisonnable¹⁰. Quoiqu'il en soit, cette hypothèse doit être testée dans la phase finale d'invalidation du modèle à partir d'une analyse statistique des résidus de sortie. Les erreurs sur les variables d'entrée n'ont pas été considérées dans nos travaux, le lecteur pourra se référer aux autres travaux de l'équipe *Identification de Systèmes* du CRAN sur ce sujet [Mahata et Garnier, 2006, Thil *et al.*, 2006]. $\mathbf{v}(t_j)$ est inconnu et $\mathbf{y}(t_j, \Theta^*)$ est inaccessible. En revanche, connaissant $\mathbf{y}_m(t_j)$, il est possible de calculer $e_y(t_j, \Theta)$, l'erreur de sortie entre le système et le modèle, définie par

$$\mathbf{e}_y(t_j, \Theta) = \mathbf{y}_m(t_j) - \mathbf{y}(t_j, \Theta), \quad (6.6)$$

pour une valeur quelconque des paramètres Θ , avec $\mathbf{e}_y(t_j, \Theta^*) = \mathbf{v}(t_j)$. Une estimation de Θ peut alors être obtenue en minimisant le critère d'estimation suivant

$$\hat{\Theta} = \arg \min_{\Theta} J(\Theta, \Xi, \mathbf{e}_y, \mathbf{u}). \quad (6.7)$$

où J est une fonction de coût et Ξ un vecteur d'hyperparamètres, p. ex. des termes de pondération, à choisir par l'utilisateur. D'un point de vue purement automatique, l'estimation des paramètres, peut dans le cas idéal (sans bruit, sans perturbation et sans erreur de caractérisation) être interprétée comme un problème d'asservissement présenté à la figure 6.4. Il s'agit plus exactement d'une stratégie de régulation indirecte d'une grandeur Θ autour d'une valeur Θ^* non mesurable, fondée sur l'asservissement d'une grandeur secondaire y liée à la première. On espère ainsi que si l'asservissement de la sortie (*data fitting*) est précis ($\mathbf{y}_m = \mathbf{y}$) cela implique que la régulation de Θ (*process fitting*) le sera également ($\Theta = \Theta^*$). Dans ce schéma, \mathbf{y}_{th} désigne la valeur théorique (calcul formel) de la sortie du modèle. En pratique, la valeur de sortie utile du modèle (\mathbf{y}) est une valeur numérique fournie par un algorithme de simulation. \mathbf{u} est perçue comme une variable de perturbation mesurable appliquée de manière identique au système et au modèle. Le bloc estimateur regroupe la fonction de coût à minimiser (J) et l'algorithme d'optimisation choisi. Dans ce cas idéal, l'estimateur joue le rôle d'un correcteur, le simulateur celui d'un capteur, le modèle celui du processus à commander et le système devient un générateur de consigne. Contrairement à

¹⁰The most ubiquitous reason for using the Gaussian sampling distribution is not that the error frequencies are known to be - or assumed to be- Gaussian, but rather because those frequencies are unknown... normality was not an assumption of physical fact at all. It was a valid description of our state of knowledge. In most cases, had we done anything different, we would be making an unjustified, gratuitous assumption [Jaynes, 2003]

l'asservissement d'un vrai système, le modéliste, pour améliorer la précision de l'estimation, peut modifier non seulement l'estimateur (correcteur) mais également la structure du modèle (processus) et le simulateur numérique (capteur).

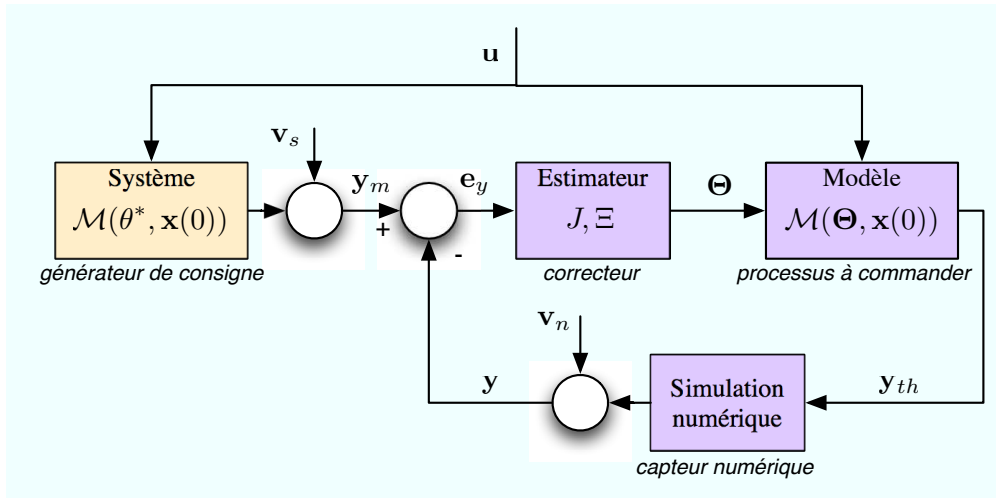


FIG. 6.4 – L'identification d'un système perçue comme un problème de commande

On peut également présenter l'identification de systèmes comme un problème de conception d'un observateur d'état étendu en considérant les paramètres comme des états particuliers avec,

$$\dot{\Theta} = 0 \tag{6.8}$$

$$\bar{x} = (\mathbf{x}, \Theta) \tag{6.9}$$

où \bar{x} est un vecteur d'état augmenté du modèle. Dans ce cas, l'identifiabilité du modèle devient un problème d'observabilité.

Par rapport à la formulation explicite (aussi dite directe) du modèle définie en (6.4), l'estimation de Θ est un problème inverse. Avant de le résoudre, il est nécessaire de s'assurer qu'il existe une solution (identifiabilité). Les facteurs d'impact sur l'identifiabilité sont :

- la complexité de la structure \mathcal{M} ;
- les signaux d'entrée \mathbf{u} et les instants de mesure t_j ;
- l'estimateur (J, Ξ) ;
- le bruit de sortie (\mathbf{v}), terme regroupant les effets conjugués de \mathbf{v}_s et \mathbf{v}_n .

Ces différents facteurs vont conduire à plusieurs types de l'identifiabilité : l'identifiabilité théorique, l'identifiabilité pratique et l'identifiabilité orientée-convergence en probabilité. En effet, dès les premiers travaux sur l'identifiabilité dans les années 70, quatre définitions ont été proposées. Dans [Glover et Willems, 1974b], l'identifiabilité est présentée comme un problème d'unicité de solution dans un cadre théorique dépendant uniquement de la structure du modèle (signal d'entrée et période d'échantillonnage idéalement choisis, et signaux non-bruités). On parle alors d'identifiabilité théorique. Dans [Grewal et Glover, 1975, Grewal et Glover, 1976b], le signal d'entrée n'est plus considéré comme idéal et l'identifiabilité est présentée comme la discernabilité des variables de sortie. Dans [Bellman et Åström, 1970a, Martensson, 1973], l'identifiabilité inclut le choix de l'estimateur et se définit par l'existence d'un optimum global ou local. Enfin, dans [Tse et Anton, 1972a, Ljung, 1976a], l'identifiabilité prend en compte les erreurs sur les données. Elle est présentée comme la convergence en probabilité de l'estimateur. A ces notions s'ajoute le type d'analyse, qui peut être soit qualitative, le modèle est ou n'est pas identifiable, soit quantitative via un 'degré' d'identifiabilité. Enfin, il faut ajouter le caractère local ou global de l'analyse. Toutes ces catégories sont classées dans un schéma à trois niveaux présenté à la figure 6.5.

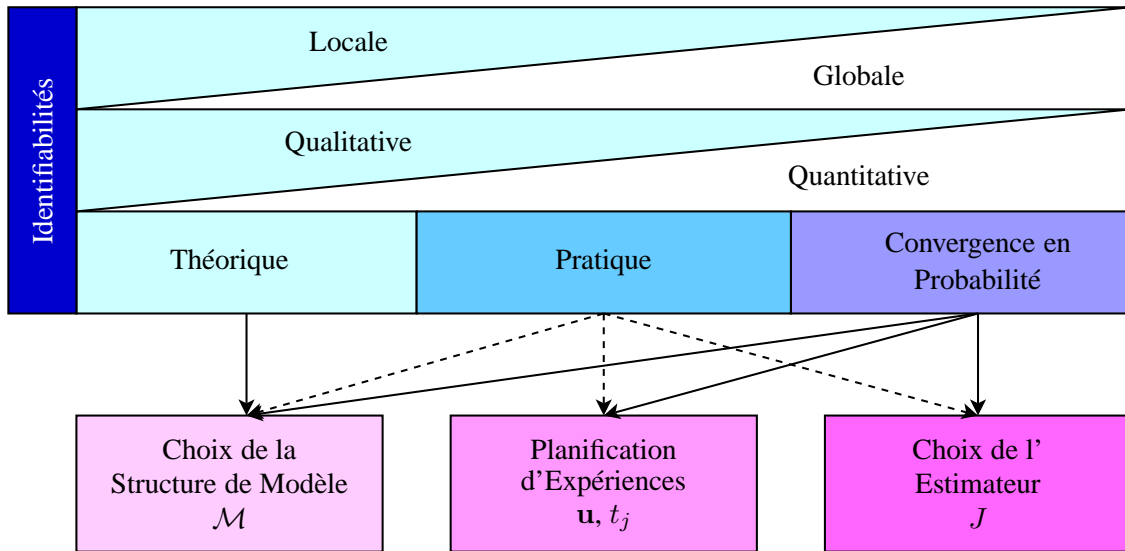


FIG. 6.5 – Classification des concepts d'identifiabilité

6.2.1.2 Identifiabilité théorique qualitative

Le concept d'identifiabilité théorique relie équivalence ou identité de structure à celle des paramètres. Je reprends ici la définition proposée par WALTER dans [Walter et Pronzato, 1994a], dans laquelle l'identifiabilité d'un paramètre Θ_i est liée à la condition suivante :

$$\mathcal{M}(\Theta, \mathbf{x}(0)) = \mathcal{M}(\Theta^*, \mathbf{x}(0)) \implies \Theta_i = \Theta_i^*, \quad (6.10)$$

où Θ^* contient les 'vraies' valeurs des paramètres. Les ensembles de définition de Θ et Θ^* sont précisés dans le tableau 6.3. Dans [Ollivier, 1990a, Noiret, 2000a], la notion de comportement remplace celle de structure dans l'équation 6.10. Une structure étant un objet trop peu maniable pour être utilisée directement, excepté dans les cas simples, elle est souvent substituée par une fonction plus simple des paramètres, appelée *résumé* [Walter *et al.*, 1984, Ollivier, 1990a]. Dans le cas de structures linéaires invariantes avec des conditions initiales nulles, les paramètres de Markov et la matrice de transfert sont des résumés exhaustifs, c.-à-d. sans perte d'information sur l'identifiabilité. Sous certaines conditions, la discernabilité des sorties [Grewal et Glover, 1976b, Walter *et al.*, 1984] peut aussi être un résumé exhaustif de l'identifiabilité théorique.

$$\mathbf{y}(t, \Theta, \mathbf{u}) = \mathbf{y}(t, \Theta^*, \mathbf{u}), \quad \forall t \in \mathbb{R}^+, \forall \mathbf{u} \in \mathbb{R}^m \implies \Theta_i = \Theta_i^*, \quad (6.11)$$

Cette étude d'identifiabilité se réalise dans le cadre théorique idéalisé suivant : (1) le système et le modèle ont des structures identiques (pas d'erreur de caractérisation), (2) les signaux d'entrée–sortie sont non bruités, et (3) le signal d'entrée à appliquer et les instants de mesure sont choisis librement (ce qui sous-entend qu'ils sont indépendants des paramètres et des autres variables). C'est cette définition qui est utilisée par la suite pour comparer l'identifiabilité théorique avec les autres classes d'identifiabilité.

Caractères de l'identifiabilité théorique

Le tableau 6.3 présente plusieurs variantes de l'identifiabilité *théorique*, où $V(\Theta^*)$ est un voisinage de Θ^* . Pour une valeur particulière des paramètres vrais du système ($\Theta_i^* = \theta_i^*$), autrement

dit pour un système donné, si la condition (6.11) est vérifiée pour toutes les valeurs de Θ_i admissibles ($\forall \Theta_i \in \mathbb{P}_i$) ou seulement dans un voisinage autour de Θ_i^* , alors l'identifiabilité *théorique* de Θ_i est dite globale ou locale. Si on étend ces définitions à l'ensemble des valeurs admissibles de Θ_i^* ($\forall \Theta_i^* \in \mathbb{P}_i$) alors l'identifiabilité *théorique* devient une propriété structurelle. On parle alors d'identifiabilité théorique structurelle ou générique [Lecourtier et Walter, 1981, Walter et Pronzato, 1997]. Dans ce cas, cela signifie que l'on peut identifier le paramètre Θ_i non plus pour un système particulier mais pour une classe ou un ensemble de systèmes caractérisés par la même structure de modèle mais dont les paramètres vrais sont différents. Si on généralise ces définitions à l'ensemble des p paramètres de Θ alors on parle d'identifiabilité *théorique* d'une structure de modèle. Ce caractère local/global peut être généralisé aux autres classes d'identifiabilité (identifiabilité pratique et convergence en probabilité). Concernant l'étude de l'identifiabilité théorique des représentations orientées-objet, une approche a récemment été proposée par Gerdin dans [Gerdin et Glad, 2006].

Caractère d'identifiabilité théorique	Définition
Globale d'un paramètre Θ_i en θ_i^*	$\forall \Theta_i \in \mathbb{P}_i$ et $\Theta_i^* = \theta_i^*$
Locale d'un paramètre Θ_i en θ_i^*	$\forall \Theta_i \in V(\theta_i^*)$ et $\Theta_i^* = \theta_i^*$
Générique globale d'un paramètre Θ_i	$\forall \Theta_i \in \mathbb{P}_i$ et $\forall \Theta_i^* \in \mathbb{P}_i$
Générique locale d'un paramètre Θ_i	$\forall \Theta_i \in V(\Theta_i^*)$ et $\forall \Theta_i^* \in \mathbb{P}_i$
Globale d'une structure $\mathcal{M}(\Theta)$	$\forall \Theta \in \mathbb{P}$ et $\Theta^* \in \theta^*$
Locale d'une structure $\mathcal{M}(\Theta)$	$\forall \Theta \in V(\Theta^*)$ et $\Theta^* \in \theta^*$
Générique Globale d'une structure $\mathcal{M}(\Theta)$	$\forall \Theta \in \mathbb{P}$ et $\forall \Theta^* \in \mathbb{P}$
Générique Locale d'une structure $\mathcal{M}(\Theta)$	$\forall \Theta \in V(\Theta^*)$ et $\forall \Theta^* \in \mathbb{P}$

TAB. 6.3 – Identifiabilités théoriques fondées sur les conditions (6.10) et (6.11)

Lien avec les conditions d'un problème bien posé

D'un point de vue général, les conditions (6.10) et (6.11) de l'identifiabilité *théorique* reviennent à tester l'existence et l'unicité du vecteur des paramètres dans un cadre théorique idéal. En ce sens, l'identifiabilité *théorique* revient à tester les deux premières conditions d'un problème d'estimation bien-posé au sens de HADAMARD.

6.2.1.3 Identifiabilité pratique qualitative

Une fois l'identifiabilité *théorique* de la structure établie, il reste à vérifier que la condition d'unicité de la solution du problème d'estimation soit toujours vérifiée dans un contexte expérimental donné. Le choix des signaux d'entrée et celui des instants de mesure ne sont plus librement choisis mais soumis à des contraintes imposées par les conditions d'expérimentation ou d'observation du système. Les définitions de l'identifiabilité *pratique* reposent sur celles de l'identifiabilité *théorique* (voir équation (6.11) et tableau 6.3) mais avec des contraintes sur le choix de l'entrée $\mathbf{u}(t)$ et celui des instants d'observation t_j . Elle peut également tenir compte de l'estimateur choisi, c'est-à-dire de la fonction de coût utilisée pour l'estimation des paramètres. L'identifiabilité *pratique* a fait l'objet de nombreux travaux ces dix dernières années, notamment pour la modélisation expérimentale des bioprocédés où certains systèmes s'avèrent avoir une structure *théoriquement* identifiable, mais *pratiquement* non identifiable à partir des données disponibles [Dochain *et al.*, 1995b, Vanrolleghem *et al.*, 1995b, Weijers et Vanrolleghem, 1997b, Brun *et al.*, 2001], [Dochain et Vanrolleghem, 2001a].

Interprétation locale indépendante l'estimateur

Considérons le cas d'une structure de modèle \mathcal{M} mono-entrée/mono-sortie *théoriquement* identifiable et reprenons la définition fondée sur la relation (6.10). Notons $d\Theta = \Theta - \Theta^*$ la différence entre les paramètres libres du modèle et les paramètres du système. Alors, le développement en série de Taylor du premier ordre de $y(t, \Theta, u)$ donne

$$y(t, \Theta, u) = y(t, \Theta^* + d\Theta, u) \quad (6.12)$$

$$= y(t, \Theta^*, u) + \sum_{i=1}^p \left. \frac{\partial y(t, \Theta, u)}{\partial \Theta_i} \right|_{\Theta^*} d\Theta_i + O(d\Theta^2), \quad (6.13)$$

La condition d'identifiabilité *pratique* locale, fondée sur l'implication (6.11), est quasi-équivalente (à l'approximation près) à

$$\sum_{i=1}^p \left. \frac{\partial y(t, \Theta, u)}{\partial \Theta_i} \right|_{\Theta^*} d\Theta_i = 0 \implies d\Theta = 0, \quad (6.14)$$

ou

$$\sum_{i=1}^p s_{y/\Theta_i}(t, \Theta^*, u) d\Theta_i = 0 \implies d\Theta = 0. \quad (6.15)$$

$s_{y/\Theta_i}(t, \Theta^*, u) = \left. \frac{\partial y(t, \Theta, u)}{\partial \Theta_i} \right|_{\Theta^*}$ est la fonction de sensibilité de la sortie $y(t, \Theta^*, u)$ par rapport au paramètre Θ_i dans le voisinage de Θ^* et pour l'entrée u donnée. Posons,

$$\mathbf{s}_y^T(t_j, \Theta^*, u) = (s_{y/\Theta_1}(t_j, \Theta^*, u) \cdots s_{y/\Theta_p}(t_j, \Theta^*, u)) \quad (6.16)$$

$$\mathbf{S}_y^T(\Theta^*, u) = (s_y(t_0, \Theta^*, u) \cdots s_y(t_{d-1}, \Theta^*, u)) \quad (6.17)$$

$$= \begin{pmatrix} s_{y/\Theta_1}(t_0, \Theta_1^*, u) & \cdots & s_{y/\Theta_1}(t_{d-1}, \Theta_1^*, u) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ s_{y/\Theta_p}(t_0, \Theta_p^*, u) & \cdots & s_{y/\Theta_p}(t_{d-1}, \Theta_p^*, u) \end{pmatrix}, \quad (6.18)$$

respectivement le vecteur de sensibilité à l'instant t_j de la sortie par rapport aux paramètres du modèle et la matrice de sensibilité de la sortie par rapport aux paramètres aux instants $\{t_j | j = 0, \dots, d-1\}$, avec $s_y(t_j, \Theta^*, u) \in \mathbb{R}^p$, $\mathbf{S}_y(\Theta^*, u) \in \mathbb{R}^{d \times p}$ et $d > p$. Pour des conditions expérimentales particulières, caractérisées par le signal d'entrée u et les instants d'observation $t_j \in \{t_0, \dots, t_{d-1}\}$, la condition (6.15) se réécrit

$$\mathbf{S}_y(\Theta^*, u) d\Theta = 0 \implies d\Theta = 0. \quad (6.19)$$

Cette nouvelle écriture montre que la condition d'identifiabilité *pratique* est localement vraie si et seulement si les colonnes de la matrice $\mathbf{S}_y(\Theta^*, u)$ sont linéairement indépendantes ou si la matrice $\mathbf{S}_y(\Theta^*, u)$ est de rang plein colonne

$$\text{Rang}(\mathbf{S}_y(\Theta^*, u)) = p, \quad (6.20)$$

ou, de manière équivalente, si le noyau de la matrice $\mathbf{S}_y(\Theta^*, u)$ est de dimension nulle

$$\text{Ker}(\mathbf{S}_y(\Theta^*, u)) = \{\emptyset\}. \quad (6.21)$$

Cette dernière équation montre que l'identifiabilité peut aussi être perçue comme la propriété d'injectivité d'une application linéaire entre l'espace des paramètres et celui des sorties. Ce lien entre

les notions d'identifiabilité et de sensibilité de la sortie n'est pas nouveau. J. G. REID a déjà donné une définition de structure « identifiable en sensibilité » (*sensitivity identifiable*) dans [Reid, 1977]. Cette analyse est facilement généralisable au cas multi-entrées/multi-sorties. On peut relier cette analyse de sensibilité à celle de la matrice d'information de Fisher, définie par

$$F(\Theta^*, u) = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{j=0}^{d-1} \mathbf{s}_y(t_j, \Theta^*, u) \cdot \mathbf{s}_y^T(t_j, \Theta^*, u) \quad (6.22)$$

$$= \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{S}_y^T(\Theta^*, u) \cdot \mathbf{S}_y(\Theta^*, u), \quad (6.23)$$

toujours dans l'hypothèse où \mathbf{e}_y est une séquence de variables aléatoires gaussiennes i.i.d., centrées et de variance σ^2 . Cette matrice est importante car elle permet dans le cas du meilleur estimateur linéaire non biaisé d'estimer la matrice R_Θ de variance des paramètres, définie par :

$$R_\Theta = E_{\hat{\Theta}} \{ (\hat{\Theta} - \Theta^*)(\hat{\Theta} - \Theta^*)^T \} = F^{-1}(\Theta^*, u). \quad (6.24)$$

Cette estimation des incertitudes sur les paramètres estimés n'est valable que lorsque l'estimateur est non biaisé. Si comme évoqué précédemment, l'identifiabilité pratique revient à tester le rang plein de la matrice de sensibilité \mathbf{S}_y alors cela équivaut à vérifier également le rang plein de la matrice d'information de Fisher.

Lien avec la continuité de la solution

La condition de *continuité* signifie que la dépendance de la solution Θ vis-à-vis de la sortie \mathbf{y} est continue, c'est-à-dire que si l'erreur $d\mathbf{y}$ sur la sortie tend vers zéro, alors l'erreur $d\Theta$ tend aussi vers zéro :

$$d\mathbf{y} \rightarrow 0 \implies d\Theta \rightarrow 0. \quad (6.25)$$

avec $d\mathbf{y} = (d\mathbf{y}(t_0) \cdots d\mathbf{y}(t_{d-1}))$ et $d\mathbf{y}(t_j) = \mathbf{y}(t_j, \Theta^* + d\Theta, u) - \mathbf{y}(t_j, \Theta^*, u)$. Or $d\mathbf{y} = \mathbf{S}_y(\Theta^*, u)d\Theta$ et nous avons vu précédemment que si les paramètres sont localement identifiables en pratique alors $\mathbf{S}_y(\Theta^*, u)$ est de rang p . Donc

$$d\mathbf{y} \rightarrow 0 \implies d\Theta = \mathbf{S}_y(\Theta^*, u)^\dagger d\mathbf{y} \rightarrow 0, \quad (6.26)$$

où $(\cdot)^\dagger$ représente l'inverse généralisée d'une matrice. Nous en déduisons que l'identifiabilité *pratique* qualitative locale des paramètres implique la continuité (locale) de la solution. L'identifiabilité *pratique* qualitative revient donc, ne serait-ce que localement, à vérifier la troisième condition d'un problème bien-posé au sens de HADAMARD.

Prise en compte de la fonction de coût d'estimation

La notion d'identifiabilité pratique peut inclure le choix de l'estimateur ou plus exactement celui de la fonction de coût d'estimation J . Ainsi, dans [Bellman et Åström, 1970a, Martensson, 1973], l'identifiabilité inclut le choix de l'estimateur et se définit par l'existence d'un optimum global ou local de l'estimateur. Dans [Dochain et Vanrolleghem, 2001a], la question de l'identifiabilité pratique est associée à la sensibilité de J par rapport aux paramètres de la structure de modèle autour d'une valeur nominale supposée proche de Θ^* . Dans [Munack, 1989], Munack montre, dans le cas d'une fonction quadratique de l'erreur de sortie, que l'espérance mathématique de $J(\Theta + d\Theta)$ dépend d'un terme constant et d'un terme fonction de Θ , défini par $d\Theta F(\Theta^*, u) d\Theta^T$. Cette équation montre qu'il existe un lien explicite entre la fonction de sensibilité de J et celles des sorties *via* la matrice d'information de Fisher, ce qui nous ramène au cas précédent.

6.2.1.4 Identifiabilité théorique quantitative

Le paragraphe précédent a montré que l'identifiabilité *pratique* qualitative locale d'une structure revenait à étudier la singularité de la matrice de sensibilité de la sortie vis-à-vis des paramètres. De même, l'identifiabilité *pratique* qualitative locale d'un paramètre revient à tester la non-nullité de la fonction de sensibilité de la sortie vis-à-vis de ce paramètre, et sa décorrélation linéaire avec les autres fonctions de sensibilité (vis-à-vis des autres paramètres). On les qualifie d'études qualitatives car dans les deux cas, le paramètre ou la structure de modèle est ou n'est pas identifiable. Toutefois, puisque la dépendance linéaire est un critère quantitatif, il est alors possible de quantifier aussi bien l'identifiabilité *théorique* que l'identifiabilité *pratique*. Il existe au moins trois façons de calculer un tel degré d'identifiabilité *théorique*.

- Une première façon de quantifier localement l'identifiabilité consiste à examiner la plus petite valeur propre de $S_y(\Theta^*, u)$. En effet, sa racine, en d'autres termes la plus petite valeur singulière de $S_y(\Theta^*, u)$, est la distance euclidienne entre $S_y(\Theta^*, u)$ et l'ensemble de toutes les matrices de rang déficient [Golub et Van Loan, 1996]. Plus cette distance est grande, moins $S_y(\Theta^*, u)$ est singulière, et donc plus la structure est identifiable localement.
- Un autre degré d'identifiabilité *théorique* local possible est le facteur ou nombre de conditionnement de $S_y(\Theta^*, u)$ défini comme étant le rapport de la plus grande valeur singulière de $S_y(\Theta^*, u)$ sur la plus petite. Ainsi, une structure ayant une matrice de sensibilité avec un conditionnement élevé sera moins identifiable qu'une autre dont la matrice de sensibilité a un conditionnement plus faible.
- Un troisième façon de quantifier l'identifiabilité locale au sens de la singularité de la matrice de sensibilité consiste à calculer le déterminant de $S_y(\Theta^*, u)^T S_y(\Theta^*, u)$ ou celui de $F(\Theta^*, u)$. Si ce déterminant est nul alors le modèle n'est pas identifiable. Il sera d'autant plus identifiable (au sens de la minimisation du volume des ellipsoïdes de confiance asymptotiques sur les paramètres) que la valeur de ce déterminant est grande.

Lien avec les plans d'expériences optimaux

Cette quantification de l'identifiabilité *théorique* peut avoir plusieurs applications comme l'amélioration de méthodes d'identification en prenant en compte ces indices d'identifiabilité [Noiret, 2000a] ou le choix optimal du signal d'entrée. Plusieurs études ont déjà établi ce liens [DiStefano et Mori, 1977, Mori et DiStefano, 1979, Cobelli et DiStefano III, 1980]. Les démarches de planification d'expériences visent à rechercher les conditions expérimentales permettant d'obtenir la meilleure précision sur les estimées des paramètres [Walter et Pronzato, 1990a, Jaurberthie, 2002, Pronzato, 2008]. La figure 6.6 fournit une interprétation géométrique des principaux critères d'optimalité en planification d'expériences. L'ellipse grisée représente le domaine d'incertitude sur les paramètres estimés. Les cinq principaux critères sont définis comme suit

- critère A : $\frac{1}{p} \cdot tr(R_\Theta)$
- critère D : $det(R_\Theta)^{1/p}$
- critère E : $\max\{\text{valeurs propres}(R_\Theta)\}$
- critère E modifié (orienté conditionnement) : $cond(R_\Theta)$
- critère M : $\max \sqrt{R_\Theta(i, i)}$

Les critères D, E et E-modifié sont directement liés aux trois degrés d'identifiabilité proposés au paragraphe 6.2.1.4. Dans [Bastogne *et al.*, 2007a, Dobre *et al.*, 2007, Dobre *et al.*, 2008], nous avons utilisé ces trois critères pour proposer une classification hiérarchique optimale de paramètres identifiables (au sens pratique) d'un modèle dans un cadre expérimental fixé. Le principal inconvénient des méthodes de planification d'expériences optimales fondées sur les critères précédents est qu'elles dépendent de la valeur des paramètres à estimer. Plusieurs approches ont été propo-

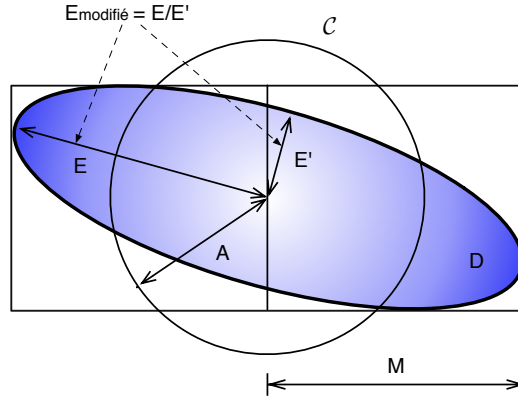


FIG. 6.6 – Principaux critères d’optimalité de plans d’expériences (C est un cercle de surface identique à celle de l’ellipse)

sées pour répondre à cette lacune, citons en particulier celles fondées sur une optimalité en valeur moyenne établie sur l’ensemble des valeurs possibles des paramètres (estimation de l’espérance mathématique) ainsi que les approches min-max garantissant une performance minimale dans le pire des cas. Un autre inconvénient des approches optimales classiques est qu’elles reposent sur des propriétés asymptotiques de l’estimateur (matrice d’information de Fisher), qui sont loin d’être vérifiées pour un faible nombre d’observations.

Lien avec le conditionnement du problème

Le conditionnement du problème d’identification du modèle $\mathcal{M}(\Theta, \mathbf{x}(0))$ de l’équation (6.4) mesure la sensibilité relative de la solution Θ aux erreurs sur les données \mathbf{y} . Il nécessite le choix d’une norme de vecteur et de sa norme matricielle subordonnée. Il est alors défini par :

$$\xi(\Theta^*) = \sup_{\Theta \in V(\Theta^*)} \frac{\|d\mathbf{y}\|/\|\mathbf{y}\|}{\|d\Theta\|/\|\Theta\|} \quad (6.27)$$

Dans le cas d’une équation linéaire du type : $\mathbf{y} = \mathbf{S}_y(\Theta^*, \mathbf{u}) \cdot \Theta$, le conditionnement du problème est défini par

$$\xi(\Theta^*) \triangleq \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \sup_{\substack{\|d\mathbf{S}_y\| \leq \epsilon \|\mathbf{S}_y\| \\ \|d\mathbf{y}\| \leq \epsilon \|\mathbf{y}\|}} \left(\frac{\|(\mathbf{S}_y + d\mathbf{S}_y)^\dagger (\mathbf{y} + d\mathbf{y}) - \mathbf{S}_y^\dagger \mathbf{y}\|}{\epsilon \|\mathbf{S}_y^\dagger \mathbf{y}\|} \right). \quad (6.28)$$

Or D. J. HIGHAM souligne dans [Higham, 1995] que le conditionnement du problème est lié au conditionnement de la matrice \mathbf{S}_y par la relation suivante :

$$\xi(\Theta^*) = \rho(\mathbf{S}_y) + \frac{\|\mathbf{S}_y^\dagger\| \|\mathbf{y}\|}{\|\mathbf{S}_y^\dagger \mathbf{y}\|}, \quad (6.29)$$

où $\rho(\mathbf{S}_y) = \sigma_{max}(\mathbf{S}_y)/\sigma_{min}(\mathbf{S}_y)$ est le facteur de conditionnement de la matrice \mathbf{S}_y (mesurant la sensibilité de l’opération d’inversion de la matrice). Par conséquent, en utilisant l’inégalité $\|\mathbf{S}_y\| \geq \|\mathbf{y}\|/\|\Theta\|$, on déduit de (6.29) que :

$$\rho(\mathbf{S}_y) \leq \xi(\Theta^*) \leq 2\rho(\mathbf{S}_y). \quad (6.30)$$

Finalement, on constate que le facteur de conditionnement de la matrice S_y (matrice liée à l'identifiabilité locale du système, voir section précédente) donne un nombre de grandeur acceptable du conditionnement du problème d'estimation. Si le facteur de conditionnement de S_y est utilisé comme indice d'identifiabilité quantitative locale, alors étudier l'identifiabilité quantitative revient, ne serait-ce que localement, à étudier le conditionnement du problème d'estimation

6.2.1.5 Identifiabilité pratique quantitative

La différence entre identifiabilité *pratique* quantitative et qualitative est la même que pour les identifiabilités *théoriques*. En effet, dans de nombreuses applications industrielles [Thomassin *et al.*, 2003b], [Thomassin *et al.*, 2003a], le problème d'identification repose sur des données existantes issues de simples observations ou d'expérimentations déjà réalisées, sans avoir la possibilité de réaliser de nouvelles expériences. Dans ce cas, le vecteur d'entrée et les instants de mesures ne sont plus des degrés de liberté, ils sont imposés. Toutefois le calcul de $\rho(S_y)$ est toujours possible. Une application de l'identifiabilité *pratique* est la sélection des paramètres à estimer ou la réduction de modèle [Bastogne *et al.*, 2007a] en utilisant des techniques statistiques de classification appliquées à $\rho(S_y)$. Cette idée rejoint les méthodes de sélection de paramètres identifiables des bioprocédés [Weijers et Vanrolleghem, 1997b, Brun *et al.*, 2001] et celles de sélection de variables en régression linéaire (fondées sur un critère de corrélation) [Draper et Smith, 1981b].

6.2.1.6 Identifiabilités orientées convergence en probabilité

Le bruit de sortie \mathbf{v} est un autre facteur d'impact sur le résultat de l'identification. Il est à l'origine d'un troisième type d'identifiabilité. Cette dernière classe rejoint la théorie de l'estimation en se plaçant dans un cadre d'étude stochastique et non plus déterministe comme c'était le cas auparavant. La polémique existe sur la question de savoir si cette catégorie constitue oui ou non une classe d'identifiabilité. En effet, ce problème n'est rien d'autre que celui de l'évaluation des propriétés d'un estimateur dans le cadre de la théorie de l'estimation [Godfrey et DiStefano III, 1987], problème qui a déjà été longuement étudié.

Dans ce type d'étude, $\{\mathbf{v}(t_j)\}$ n'est plus ignoré mais modélisé par une séquence de variables aléatoires supposées généralement indépendantes et distribuées selon une loi qui reste à définir. Dans ce cadre stochastique, $\hat{\Theta}$, obtenu à partir de l'estimateur (6.7), est lui-même une variable aléatoire dont la loi de distribution dépend de la structure $\mathcal{M}(\cdot)$ du modèle, des valeurs des signaux d'entrée \mathbf{u} aux instants d'échantillonnage t_j , et de la fonction de coût $J(\cdot)$ de l'estimateur. On dit alors qu'un paramètre Θ_i est identifiable en probabilité si son estimé $\hat{\Theta}_i$ converge en probabilité vers la valeur vraie Θ_i^* .

$$\hat{\Theta}_i \implies \Theta_i^*. \quad (6.31)$$

En ce sens, l'identifiabilité en probabilité d'un paramètre coïncide avec la consistance d'un estimateur, c.-à-d. sa qualité à être convergent (estimé non biaisé). On comprend donc pourquoi une des applications principales de l'identifiabilité orientée-convergence en probabilité est le choix de l'estimateur. Une version qualitative de cette identifiabilité consiste à étudier si l'estimé $\hat{\Theta}_i$ est biaisé ou pas. Une version quantitative est aussi envisageable. Un possible degré d'identifiabilité en probabilité est le biais $b_{\Theta_i} = E_{\hat{\Theta}_i} \{\hat{\Theta}_i - \Theta_i^*\}$. Un autre degré d'identifiabilité en probabilité préférable serait l'erreur quadratique moyenne, définie par

$$E_{\hat{\Theta}_i} \{(\hat{\Theta}_i - \Theta_i^*)^2\} = R_{\Theta_i} + b_{\Theta_i}^2. \quad (6.32)$$

La théorie de l'estimation ne permet pas de résoudre d'une manière générale (loi de probabilité quelconque sur les erreurs de sortie) le problème de la recherche d'estimateur d'erreur quadratique

minimale. Pour cette raison, on se contente souvent de rechercher, pour une loi de distribution donnée des erreurs de sortie, l'estimateur sans biais de Θ_i de variance minimale. Il reste toutefois possible de trouver des estimateurs biaisés plus précis que le meilleur des estimateurs sans biais.

6.2.1.7 Synthèse

La figure 6.7 propose une interprétation synthétique des principales classes d'identifiabilité définies précédemment. L'identifiabilité qualitative concerne le caractère bien posé, au sens de Hadamard, du problème inverse de l'identification des systèmes. L'identifiabilité quantitative touche au problème du conditionnement de ce même problème alors que l'identifiabilité en probabilité consiste à étudier la convergence en probabilité de l'estimateur utilisé pour résoudre ce problème.

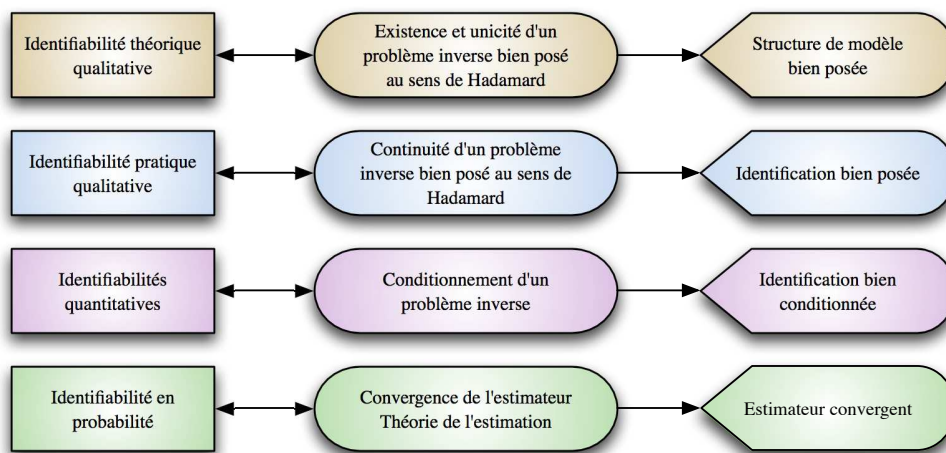


FIG. 6.7 – Interprétation générale des principales classes d'identifiabilité

6.2.1.8 Positionnement des concepts existants

Le tableau 6.4 montre la projection des principaux concepts d'identifiabilité de la littérature dans le référentiel théorique/pratique/convergence en probabilité.

6.2.2 Estimation de paramètres à partir de données peu informatives

Après avoir vérifié l'identifiabilité des paramètres, l'étape suivante traite de la résolution du problème inverse, c'est-à-dire ici l'estimation des paramètres du modèle. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux problèmes d'estimation à partir de données peu informatives. Par ce terme, je considère les cas d'étude suivants :

- accès restreint aux mesures (peu de variables mesurées par rapport au nombre de variables d'état du système) ;
- peu de points de mesures (échantillons statistiques de petite taille) ;
- données issues de simples observations sur un système en régime de fonctionnement nominal (autour d'un état équilibre, sans expérimentation possible) ;
- expérimentation limitée (ordre d'excitation persistante faible des signaux d'entrée) ;
- faible rapport signal sur bruit.

Deux approches ont été développées et appliquées à des systèmes dynamiques interconnectés avec deux objectifs distincts.

6.2.2.1 Une approche bayésienne pour l'estimation du retard de transport de l'eau dans un bief de rivière aménagé

La première approche consiste à introduire une connaissance *a priori* disponible et fiable sur les paramètres afin de régulariser le conditionnement du problème inverse. Cette approche a été mise en oeuvre dans la thèse de Magalie Thomassin avec le développement d'une méthode d'identification bayésienne appliquée à des biefs de rivières aménagées pour la production d'énergie hydroélectrique [Thomassin *et al.*, 2004, Thomassin *et al.*, 2008]. L'objectif était l'estimation d'un paramètre physique, le retard de propagation d'une onde entre les barrages amont et aval d'un bief de rivière aménagé. La présence d'un correcteur humain dans le fonctionnement de l'installation, nous a conduit à décrire globalement le système par une structure du modèle sur-paramétrée de type réponse impulsionnelle finie. Une des difficultés résidait dans l'utilisation de fichiers de données journaliers peu informatifs (mesures obtenues pendant le fonctionnement normal des biefs) rendant le problème d'estimation du retard mal conditionné. Pour régulariser le conditionnement de ce problème inverse, nous avons proposé d'introduire une connaissance *a priori* sous la forme d'une contrainte de douceur et d'une discontinuité dans la réponse impulsionnelle. La méthode d'identification proposée est non-supervisée et simple à mettre en oeuvre. L'analyse des estimés a permis de vérifier leur cohérence vis-à-vis des paramètres physiques du bief.

6.2.2.2 Une approche de classification des paramètres physiques identifiables

Cette seconde approche est assimilable à un contrôle de dimension par troncature d'un problème inverse. Elle se positionne dans la continuité des travaux développés par D. Dochain and P. Vanrolleghem dans [Dochain et Vanrolleghem, 2001c]. Elle consiste à estimer uniquement les paramètres les plus identifiables en pratique selon le critère de conditionnement précisé précédemment. Cette technique a été appliquée à un système d'enroulement de bande [Bastogne *et al.*, 2007a]. Elle concerne plus particulièrement les représentations modulaires constituées d'un grand nombre de paramètres physiques. La méthode proposée repose sur l'utilisation d'un outil logiciel - *Diffedge* [Masse, 2003] - permettant le calcul formel des fonctions de sensibilité dans le cas de modèles de type schémas-blocs implantés dans l'environnement logiciel Simulink[©].

6.2.3 Bilan des contributions

Nos contributions sur la modélisation expérimentale des systèmes dynamiques interconnectés se résument essentiellement en six points,

- Dans [Bastogne, 2007b], je montre que les principales représentations modulaires des systèmes dynamiques interconnectés, comme les schémas blocs, les graphes de fluence, les réseaux compartimentaux, ou les diagrammes de liaison énergétique, ont tous une structure commune reposant sur trois composants de base : les modules (les composants), les ports (les interfaces de communication) et les liens (les interactions entre modules). Toutes ces représentations peuvent être regroupées dans un seul formalisme, celui des modèles orientés-objet. Ce dernier présente des propriétés intéressantes comme les relations d'instanciation et d'héritage qui permettent d'une part de réduire sensiblement le temps de modélisation et d'autre part d'optimiser la réutilisation des objets pour d'autres applications.
- Dans [Bastogne, 2007a], pour éviter toute dépendance vis à vis d'un langage informatique, j'ai proposé une interprétation mathématique du paradigme objet en empruntant le formalisme comportemental de Willems sur la théorie des systèmes dynamiques.
- Fondé sur cette interprétation, un essai d'unification des représentations modulaires graphiques est présenté dans [Bastogne, 2007b] sous la forme d'un diagramme multiport dont une ébauche

avait déjà été proposée dans [Bastogne, 2004].

- Dans [Thomassin, 2005], nous avons proposé une classification des concepts d'identifiabilité en trois niveaux : (1) théorique/pratique/convergence en probabilité, (2) qualitative/quantitative et (3) globale/locale. A cette classification, est associée une interprétation générale de ces concepts dans le cadre de la résolution de problèmes inverses en faisant intervenir les notions de problème mal posé au sens de Hadamard et de conditionnement. Le lien entre l'identifiabilité et la planification d'expériences fait partie des objectifs du travail de Simona Dobre, en thèse depuis septembre 2006.
- Une approche de classification hiérarchique ascendante des paramètres identifiables a été proposée dans [Bastogne *et al.*, 2007a]. Cette technique peut être utilisée pour réduire la complexité du modèle ou aider à la planification d'expériences (choix du signal d'entrée et de la période d'échantillonnage).
- Enfin, dans [Thomassin *et al.*, 2004, Thomassin *et al.*, 2008], nous avons proposé une méthode bayésienne d'identification de système adaptée au cas des données expérimentales peu informatives. Cette approche a été appliquée à des biefs de rivières aménagées représentées par des réponses impulsionnelles finies.

6.2.4 Perspectives

Dans la continuité des contributions précédentes et en rapport avec le projet de Recherche du chapitre suivant, quatre questions me semblent intéressantes à développer sur le plan des méthodes et des algorithmes ;

- l'identifiabilité pratique globale de modèles non linéaires (thèse de Simona Dobre) ;
- la planification d'expériences (choix des signaux d'entrée, des instants de mesures, etc.) ;
- le calage de modèles multi-échelles.

Terminologie extraite des références	Article(s)	Classe
identifiabilité des paramètres (<i>parameter identifiability</i>)	[Cobelli et DiStefano III, 1980]	identifiabilité théorique qualitative
identifiabilité structurelle	[Lecourtier et Walter, 1981, Walter et Pronzato, 1990a, Denis-Vidal <i>et al.</i> , 1999a]	
discernabilité structurelle de la sortie	[Walter <i>et al.</i> , 1984]	
identifiabilité qualitative	[Walter et Pronzato, 1987b, Noiret, 2000a]	
identifiabilité algébrique, identifiabilité rationnelle	[Glad et Ljung, 1990, Diop et Fliess, 1991, Ljung et Glad, 1994a]	
identifiabilité qualitative	[Walter et Pronzato, 1987b, Noiret, 2000a]	
identifiabilité théorique	[Julien <i>et al.</i> , 2000]	
identifiabilité <i>a priori</i>	[Godfrey et DiStefano III, 1987, Braems <i>et al.</i> , 2002]	
identifiabilité des Moindres Carrés (<i>least square identifiability</i>)	[Bellman et Åström, 1970a]	identifiabilité pratique qualitative
discernabilité de la sortie (<i>output distinguishability</i>)	[Grewal et Glover, 1976b]	
identifiabilité en sensibilité	[Reid, 1977]	
identifiabilité déterministe	[Reid, 1977, Norton, 1986]	
identifiabilité quantitative	[Walter et Pronzato, 1987b]	
identifiabilité pratique	[Vajda, 1987, Vanrolleghem <i>et al.</i> , 1995b, Julien <i>et al.</i> , 2000, Brun <i>et al.</i> , 2001, Dochain et Vanrolleghem, 2001a]	
identifiabilité locale fondée sur la matrice d'information (<i>local information matrix identifiability</i>)	[Wegge, 1965, Rothenberg, 1971, Nguyen et Wood, 1982a]	identifiabilités quantitatives
discernabilité de la sortie (<i>output distinguishability</i>)	[Grewal et Glover, 1976b]	
identifiabilité pour la planification des expériences (persistently exciting inputs, optimal nonuniform sampling interval test input design, quantitative experiment design)	[Åström et Eykhoff, 1971, DiStefano et Mori, 1977, DiStefano III, 1979, Mori et DiStefano, 1979, DiStefano III, 1980, Walter et Pronzato, 1990a]	
identifiabilité stochastique	[Tse et Anton, 1972a]	identifiabilité en probabilité
identifiabilité de la fonction de transfert (<i>identifiability from the transfer function</i>)	[Glover et Willems, 1974b]	
identifiabilité en terme de convergence de l'estimateur	[Ljung, 1976a]	
identifiabilité stochastique du maximum de vraisemblance (<i>stochastic ML-identifiabilité</i>)	[Cobelli et DiStefano III, 1980]	
identifiabilité <i>a posteriori</i>	[Godfrey et DiStefano III, 1987]	
identifiabilité robuste	[Ljung <i>et al.</i> , 1993a]	
identifiabilité numérique	[Godfrey et DiStefano III, 1987]	

TAB. 6.4 – Différentes terminologies d'identifiabilité trouvées dans la littérature

Chapitre 7

Projet MEXICO-PDT

Modélisation EXpérimentale, Identification et COMmande de la Thérapie Photodynamique (PDT)

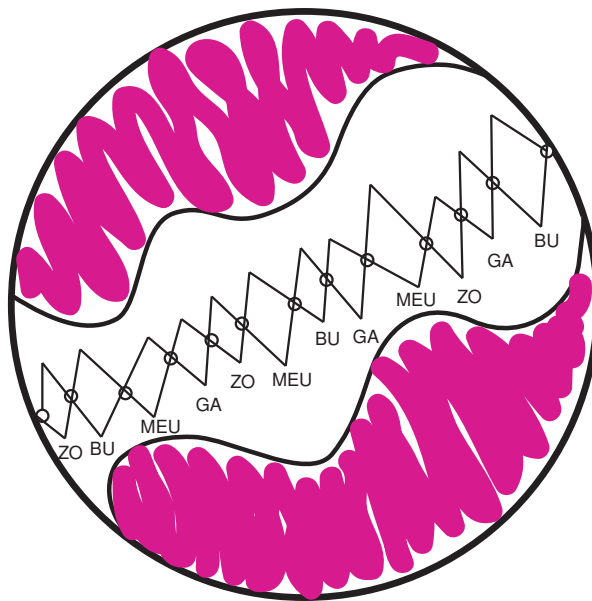


FIG. 7.1 – ADN Pompique des cellules pompeuses des Shadoks (J. Rouxel, 1931-2004)
Malgré ses moyens intellectuels limités, le professeur Shadoko finira quand même par inventer une façon de compter en base 4 avec comme chiffres GA, BU, ZO et MEU. Notons l’analogie remarquable avec les quatre nucléotides de l’ADN, A, T, C et G, seuls utilisateurs du système quaternaire.

Ce chapitre est dédié au projet de Recherche que je souhaite mener durant les cinq prochaines années. Il s'inscrit dans le cadre de l'Ingénierie en Biologie Systémique et se divise en deux thèmes :

1. la modélisation expérimentale de la thérapie photodynamique (PDT) (débuté en 2005) ;
2. l'identification de réseaux métaboliques en cancérologie (débuté en 2007).

Ce dernier point ayant débuté récemment, en collaboration avec Jean-Louis MERLIN¹, je ne développerai dans ce manuscrit que le projet MEXICO-PDT, développé conjointement avec Muriel BARBERI-HEYOB². Depuis 1988, le CRAN travaille en partenariat étroit avec les médecins et les biologistes sur cette thérapie, conjointement avec le Centre Alexis Vautrin (Centre de Lutte contre le Cancer de Nancy). La thérapie photodynamique peut être vue, à plusieurs niveaux, comme un système dynamique interconnecté. Sa modélisation pourra donc emprunter plusieurs des outils et méthodes présentés au chapitre précédent. Les fondements de la PDT sont présentés en première partie de ce chapitre. Les questions posées traitent d'une part, de la caractérisation de l'efficacité de nouveaux médicaments et d'autre part de la prédiction des réponses thérapeutiques. Le positionnement scientifique du projet est défini dans une seconde partie. J'aborde ensuite les problèmes scientifiques à résoudre avant de présenter les enjeux et originalités des approches que nous souhaitons développer. Enfin, dans une dernière partie, je dresse un échancier ainsi qu'une estimation des ressources nécessaires au développement du projet.

7.1 Introduction à la thérapie photodynamique

TAB. 7.1 – Principales notations mathématiques

Symb.	Description	Unité
$[x]$	concentration de l'espèce x	$mol \cdot l^{-1}$
D_x	dose de $x = \int_{t=0}^T [x](t) \cdot dt$	$mol \cdot l^{-1} \cdot s$
Q_x	quantité de x	mol
t	temps	s
S_0	PS intraC. à l'état singulet repos	
S_1	PS intraC. à l'état singulet excité	
T_1	PS intraC. à l'état triplet excité	
3O_2	Oxygène à l'état basal (triplet)	
1O_2	Oxygène à l'état excité (singulet)	
M	substrat organique intracellulaire	
z_P	colocalisation du photosensibilisant	
Se	sérum du milieu	
φ_λ	signal d'irradiance à la longueur d'onde λ	$W \cdot cm^{-2}$
$I_F(\lambda)$	intensité de fluorescence à la longueur d'onde λ	$W \cdot m^{-2}$

Ce projet de Recherche se situe dans le prolongement d'un virage thématique entrepris en 2005 lors d'un Congés pour Recherche et Conversion Thématique sur la modélisation expérimentale de cette thérapie. La thérapie photodynamique (PDT) associe l'action conjuguée d'une molécule

¹Unité de Biologie des Tumeurs, EA 3452 – Nancy Université

²Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy - Université, CNRS UMR 7039, Centre Alexis Vautrin, Centre de Lutte contre le Cancer, Brabois, Av. de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France

photoactivable (agent photosensibilisant ou photosensibilisateur, PS), de la lumière et de l'oxygène pour détruire les tissus néoplasiques. Les premières applications cancérologiques datent de 1975 (Dougherty aux États-Unis et Hayata au Japon). La PDT se distingue de la photochimiothérapie qui n'implique pas l'oxygène et de la photothérapie où la lumière agit seule. L'agent photosensibilisant est d'abord administré par voie intraveineuse. Après un certain délai, intitulé intervalle drogue-lumière qui dépend de la pharmacocinétique de l'agent photosensibilisant, on illumine la zone à traiter. Sous l'effet du rayon lumineux, ces molécules photoactivables, non toxiques à l'obscurité, génèrent des espèces chimiques à courte durée de vie (25 à 100 μs), capables de provoquer des altérations létales en réagissant avec les composants biologiques situés dans l'environnement immédiat du médicament. L'efficacité photodynamique du traitement repose principalement sur les propriétés chimiques et photobiologiques du PS, les conditions d'illumination et la disponibilité en oxygène. La thérapie photodynamique reste encore peu développée dans les applications cliniques actuelles. Elle est essentiellement utilisée sur la base de doses prescrites de PS et de lumière et d'un intervalle drogue-lumière fixé *a priori*. Ces doses sont déterminées à partir d'un modèle physique simplifié [Patterson *et al.*, 1990, Hetzel *et al.*, 2005], défini par la formule suivante :

$$[R] = k_s \cdot b \cdot \epsilon \cdot \varphi_{\lambda_A} \cdot T \cdot [S_0] \cdot \Phi \cdot f \quad (7.1)$$

où $[R]$ est une concentration de radicaux oxydants qui, s'ils sont situés dans une région sensible des cellules cancéreuses, déclenchent une cascade de réactions conduisant à la mort de la cellule. φ_{λ_A} désigne l'éclairement énergétique (*fluence rate*, souvent traduit par irradiance dans la communauté PDT ; elle correspond à une densité de puissance lumineuse par unité de surface) reçue par la surface du tissu à traiter et λ_A correspond à une longueur d'onde d'absorption du PS. T est le temps d'exposition à la lumière et $[S_0]$ est la concentration intracellulaire d'agent photosensibilisant. k_s est le coefficient de rétro-diffusion du tissu, b est un rendement de conversion, ϵ est le coefficient d'extinction de l'agent photosensibilisant et Φ est un rendement quantique de conversion du médicament en radicaux oxydants. f désigne la fraction des radicaux oxydants générés attaquant les cibles sensibles des cellules, tandis que l'autre fraction ($1 - f$) ne cause que des effets mineurs. En dépit de son utilisation actuelle dans les applications cliniques, ce modèle est sujet à plusieurs controverses ;

- l'équation (7.1) montre une simple réciprocity entre la concentration de l'agent photosensibilisant et la lumière, alors que plusieurs expériences ont montré des résultats contradictoires [Moesta *et al.*, 1995, Yuan *et al.*, 1997] ;
- le rendement quantique (Φ) est en réalité une fonction du taux d'oxygénation de la tumeur. Ce dernier est souvent variable dans le temps et reste difficile à mesurer durant le traitement [Tromberg *et al.*, 1990, Nichols et Foster, 1994, Hetzel *et al.*, 2005, Dysart *et al.*, 2005] ;
- les sites intracellulaires endommagés par la PDT dépendent beaucoup de la localisation du PS dans les cellules. Les sites d'action de la PDT sont principalement les mitochondries, le reticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les lysosomes et les lipides membranaires [Henderson et Dougherty, 1992, Epe *et al.*, 1993]. Une re-localisation des PS peut se produire pendant la PDT. Certains sites sont plus critiques que d'autres mais ce facteur n'est pas pris en compte dans (7.1) ;
- plusieurs quantités impliquées dans cette équation sont en réalité variantes dans le temps. En particulier, Potter *et al.* ont montré qu'une réduction de la concentration du PS durant le traitement était un facteur non négligeable, mais absent de cette formule [Potter, 1986]. Plus généralement, l'équation (7.1) n'est qu'une description statique du processus dynamique de la PDT [Georgakoudi *et al.*, 1997, Georgakoudi et Foster, 1998, Dysart *et al.*, 2005].

Cette liste n'est pas exhaustive mais elle donne un faisceau d'explications aux problèmes en suspens concernant les applications cliniques de la PDT.

7.1.1 Comment maîtriser la reproductibilité des réponses thérapeutiques ?

Un des problèmes majeurs en PDT reste le manque de reproductibilité des réponses thérapeutiques inter-patient et par conséquent, le manque de précision des prévisions sur l'efficacité thérapeutique du traitement. Il est généralement admis que l'absence d'une dosimétrie précise en PDT représente actuellement le principal obstacle à l'amélioration de cette reproductibilité des réponses thérapeutiques. J'entends ici par dosimétrie, une méthode permettant de déterminer le *dosage* des facteurs incidents (concentration locale en PS, densité des photons envoyée, temps d'illumination, intervalle drogue lumière) pour obtenir un effet souhaité sur la tumeur, son élimination la plupart du temps. La détermination d'une méthode de dosimétrie précise constitue une voie de recherche primordiale. Il existe quatre classes de dosimétrie en PDT [Wilson *et al.*, 1997, Jarvi *et al.*, 2006]. Toutes reposent sur un modèle, c'est-à-dire ici une relation de dose à effet.

- *Dosimétrie explicite*. Cette technique correspond à la stratégie de base évoquée en introduction de ce chapitre. Elle implique la mesure des principaux composants de la thérapie, c'est-à-dire les doses de lumière, d'oxygène et la concentration intracellulaire de l'agent photosensibilisant. Ces trois constituants sont regroupés dans un modèle de dose des radicaux oxydants produits, défini par l'équation (7.1). Cependant, aucun de ces éléments n'est mesurable facilement. D'autres inconvénients déjà évoqués précédemment, comme la variation des doses des trois éléments au cours du traitement, constituent autant de limites au développement de cette approche, même si de nombreux groupes poursuivent activement son développement.
- *Dosimétrie implicite*. Cette approche propose d'utiliser une seule grandeur dont l'évolution dépend de l'effet conjugué des trois variables de base de la PDT (doses de lumière, de médicament administré et d'oxygène). Cette grandeur doit nous renseigner sur les dommages biologiques prévisibles et donc sur les issues thérapeutiques du traitement. La variable la plus courtisée pour jouer ce rôle est probablement la concentration intra-tumorale de l'agent photosensibilisant. En effet, la plupart des agents utilisés en thérapie photodynamique, tels que les porphyrines ou chlorines, subissent une photodégradation progressive au cours de l'illumination. Cette dégradation, aussi appelée photoblanchiment, se traduit par une diminution de leur capacité à absorber la lumière. Le photoblanchiment met en jeu deux mécanismes :

1. la photodégradation, qui correspond à une modification profonde de la structure du médicament conduisant à la formation de photoproduits n'absorbant peu ou pas la lumière ;
2. la phototransformation qui correspond à une perte de l'absorbance et de la fluorescence du photosensibilisateur à certaines longueurs d'ondes mais le chromophore est conservé.

Le phénomène de photoblanchiment est communément évalué par la mesure de la décroissance de l'intensité de fluorescence photoinduite du médicament. Deux techniques de mesure peuvent être mises en oeuvre.

1. Une première approche consiste à utiliser une méthode invasive, nécessitant l'exérèse de tumeurs xénogreffées chez des souris nude ayant reçu l'agent photosensibilisant, puis d'estimer les concentrations du PS avant et après illumination par chromatographie liquide haute performance. Cette approche fournit des résultats précis sur la concentration du PS et des photoproduits. Mais elle ne permet pas d'observer en temps réel le photoblanchiment du PS durant le traitement.
2. Une seconde approche, celle que nous envisageons, consiste à utiliser une technique non invasive par spectrofluorimétrie fibrée adaptée à des estimations de concentrations en molécules photoactivables pendant l'illumination de la tumeur. Moins précise et surtout plus superficielle que la première technique, cette approche permet en revanche de recueillir des spectres de fluorescence au cours du traitement et ainsi, d'estimer le phénomène de photoblanchiment.

Cette dernière solution a l'avantage d'être à la fois relativement simple et pratique à mettre en oeuvre. Toutefois cette solution ne peut être appliquée à tous les agents photosensibilisants, en particulier pour ceux impliquant un photoblanchiment dû à des substrats oxydés et non à l'oxygène singulet [Dysart et Patterson, 2006].

- *Mesure des réponses biologiques/biophysiques des tissus.* Il s'agit d'une approche alternative pour suivre l'évolution du traitement et prédire les dommages sur les tissus comme les dommages vasculaires et les nécroses induites par le traitement. Les méthodes utilisées dans ce but incluent la spectroscopie par impédance électrique [Molckovsky et Wilson, 2001], la mesure du flux sanguin par laser Doppler [Chen *et al.*, 2003], l'analyse de la diffusion par spectroscopie de corrélation de fluorescence [Yu *et al.*, 2005], la tomographie Doppler par cohérence optique [Gordon *et al.*, 2004], aussi bien que les méthodes d'imagerie moléculaire ou radiologique telles que la tomographie à émission de positron (PET) [Lapointe *et al.*, 1999]. Il est encore difficile de savoir si ces techniques pourront prédire efficacement les réponses thérapeutiques de la PDT car elles nécessitent en particulier des changements rapides et significatifs des caractéristiques biologiques et spectrales des tissus.
- *Dosimétrie directe.* Cette dernière technique implique la mesure directe des concentrations des espèces réactives de l'oxygène et en particulier l'oxygène singulet. Comme pour l'approche de dosimétrie implicite, cette stratégie ramène le problème de dosimétrie à une seule dimension, celle de l'oxygène singulet mais directement cette fois. Plusieurs travaux ont montré des premiers résultats *in vivo* [Niedre *et al.*, 2002, Niedre *et al.*, 2003, Niedre *et al.*, 2005] en laboratoire mais l'instrumentation actuelle requise pour ces travaux ne permet pas d'envisager des applications cliniques dans l'immédiat.

Dans ce projet, j'aborde la question sur la maîtrise de la reproductibilité des réponses thérapeutiques en PDT au travers des dosimétries implicites et directes.

7.1.2 Comment caractériser l'efficacité des nouveaux médicaments ?

La seconde question que je souhaite aborder est celle de la caractérisation de l'efficacité des nouveaux agents photosensibilisants. Un des axes de développement de la PDT est la mise au point de nouveaux médicaments photoactivables avec des performances accrues en termes, par exemple, d'incorporation intracellulaire, de sélectivité des tissus pathologiques par rapport aux tissus sains, d'efficacité phototoxique, mais aussi la diminution des effets secondaires, du temps d'élimination du médicament par l'organisme, etc. M. Barberi-Heyob, chargée de recherche en biologie au CAV et membre du CRAN, travaille sur le développement de nouveaux de PS de troisième génération fondés en particulier sur le principe du ciblage thérapeutique par adressage moléculaire vis-à-vis des récepteurs membranaires. Les principales caractéristiques de ce travail sont les risques liés aux choix des pistes à explorer, le temps de développement et de test de ces nouveaux médicaments, et le coût des expériences à mener. Les liens de cause à effet entre la dose d'un médicament et sa réponse thérapeutique, l'évolution temporelle de sa concentration et son innocuité vis à vis de l'organisme sont difficiles à prédire. En 2004, un rapport de la FDA (Food and Drug Administration) proposait, parmi d'autres solutions, de recourir plus souvent à des modèles pharmacocinétiques et de pharmacodynamie pour le développement de nouveaux médicaments. Ce projet de modélisation expérimentale de la PDT s'inscrit pleinement dans cet objectif. Les paramètres des modèles obtenus pour les phases d'incorporation intracellulaire et de photoréaction peuvent être utilisés comme indicateur d'efficacité des PS.

7.1.3 Quelle modélisation expérimentale ?

Dans la suite de ce chapitre, je propose plusieurs méthodes et outils de modélisation dans le but de répondre à ces deux questions. La PDT est un processus dynamique multivarié et non linéaire dont les principaux facteurs sont les propriétés chimiques et photophysiques du photosensibilisateur, les conditions d'illumination, la disponibilité en oxygène et la sensibilité intrinsèque de la cible. Ce travail de modélisation possède plusieurs caractéristiques. Il est d'abord multi-échelle car il va de la cellule à la tumeur. Ce caractère multi-échelle concerne également les 'dynamiques' incluses dans cette thérapie ; certaines se comptent en minutes, d'autres en heures et d'autres en jours. Mais ce projet est aussi pluridisciplinaire car il se situe à l'intersection de la biologie, la photo-chimie, la physique et l'automatique. Le modèle doit permettre aux biologistes de reconnaître facilement les différentes phases du traitement. Les modèles utilisés pour décrire ces phases doivent être intelligibles au plan biologique en y intégrant des paramètres biologiques et photophysiques. En conséquence, nous éviterons autant que possible les modèles de type boîte-noire. En outre, tumeurs et PDT sont des systèmes dynamiques interconnectés. La première est une population de cellules cancéreuses interconnectées et la seconde est au moins constituée de trois phases interdépendantes (l'incorporation intracellulaire du médicament, les photoréactions après illumination de la tumeur et les effets des dommages subis sur la cinétique de croissance de la tumeur). L'approche de modélisation par composants sera donc utilisée dans ce projet.

7.2 Positionnement du projet

Sur le plan thématique, ce projet s'inscrit dans un cadre thématique récent, connu sous le nom de **biologie intégrative** ou **biologie systémique** (*systems biology*) [Hamahashi et Kitano, 1999, Kitano, 2001, Kitano, 2002, Sontag, 2004, Sontag *et al.*, 2004], discipline émergente pour la recherche d'une meilleure compréhension des fonctions biomoléculaires complexes sous la forme de systèmes dynamiques [Luffenburger, 2000]. Nos travaux sur la PDT s'inscrivent plus particulièrement dans le cadre de l'Ingénierie de la Biologie Systémique telle qu'elle est définie et pratiquée par la communauté des scientifiques réunis lors de congrès internationaux tels que FOSBE (Foundation of Systems Biology and Engineering) organisé pour sa seconde édition à Stuttgart en 2007. Vis à vis de la communauté scientifique internationale de la PDT, ce projet se situe dans la continuité des travaux de T. Dougherty [Dougherty *et al.*, 1998, Macdonald et Dougherty, 2001] sur la modélisation mathématique des principes de base de la PDT. La majorité des équipes travaillant sur la modélisation de la PDT sont nord-américaines, citons en particulier les travaux de Foster *et al.* [Foster *et al.*, 1991, Nichols et Foster, 1994, Georgakoudi *et al.*, 1997, Finlay *et al.*, 2004] (University of Rochester, NY, USA), de Patterson *et al.* [Dysart *et al.*, 2005], [Dysart et Patterson, 2005] (MacMaster University, Ontario, Canada) et de Wilson *et al.* [Wilson *et al.*, 1997], [Niedre *et al.*, 2002] (University of Toronto, Canada). Tous ont examiné la modélisation de la PDT et le problème de la dosimétrie sous l'angle de la Physique. Notre approche du problème est complémentaire et originale ; elle exploite les résultats des biophysiciens et photo-biologistes conjugués aux méthodes de l'automatique et de la théorie des systèmes dynamiques.

Les travaux impliqués dans ce projet concernent plusieurs groupes de recherche nationaux comme le groupe de travail *Identification* du GDR MACS (Modélisation, Analyse et Conduite des Systèmes dynamiques), le thème A (Physiome, Modélisation (Mathématique, Thérapeutique)) du GDR STIC-Santé, le GDR Statistiques et Santé, ainsi que le GDR Photomed (médicaments photoactivables). Traitant de l'identification des systèmes dynamiques, de la planification d'expériences et potentiellement de la commande de systèmes, ce projet s'inscrit naturellement dans le cadre de la section *Génie informatique, automatique et traitement du signal*, du Conseil Natio-

nal des Universités. Concernant la thérapie photodynamique, le Centre Alexis Vautrin, dirigé par François Guillemain, est reconnu comme l'un des organismes les plus avancés en France³.

Au plan local, ce projet se positionne dans le cadre du projet CPER MINS (Modélisation Information et Systèmes Numériques) et plus précisément dans l'axe AOC (Analyse, Optimisation et Contrôle). Au sein du CRAN, ce projet est transverse à l'équipe-projet *Interactions lumière-tissu* du groupe thématique IPS (Ingénierie Pour la Santé) et à l'équipe-projet *Identification de systèmes* du groupe thématique IRIS (Identification, Restauration, Images et Signaux). Les travaux et expériences menés sur la thérapie photodynamique des cellules cancéreuses sont menés au Centre Alexis Vautrin.

7.3 Problématiques scientifiques du projet

La complexité de la PDT est telle que les deux principaux objectifs présentés au début de ce chapitre doivent être décomposés en sous-objectifs auxquels le projet devra tenter de répondre. Dans [Bastogne *et al.*, 2006], nous avons proposé de découper la thérapie en trois parties principales,

1. la première concerne l'incorporation intracellulaire du PS ;
2. la seconde est liée aux photoréactions, production d'espèces réactives de l'oxygène comme l'oxygène singulet ;
3. la dernière partie traite de la réponse tumorale après traitement, observée sous la forme de cinétiques de croissance de tumeurs.

Chacune de ces phases de la thérapie peut être décomposée en sous-modules biologiques.

7.3.1 Identification de modèles pharmacocinétiques de l'incorporation intracellulaire des agents photosensibilisants

L'objectif de cet axe est la détermination expérimentale de modèles caractérisant la capacité d'un agent photosensibilisant à incorporer des cellules cancéreuses de phénotype caractérisé et ciblé. On cherche, *via* ce modèle, à estimer quantitativement le rendement d'incorporation (quantité incorporée / quantité administrée), la vitesse d'incorporation et l'instant d'incorporation maximale. Cette question doit être traitée aussi bien dans un cadre *in vitro* qu'*in vivo*. L'intérêt d'un tel modèle est double,

- pouvoir comparer objectivement plusieurs agents photosensibilisants en terme d'incorporation intracellulaire ;
- aider au choix de l'intervalle drogue-lumière pour une efficacité photodynamique optimale de la PDT.

7.3.1.1 Problème d'identification

Le phénomène biologique d'incorporation intracellulaire d'un agent photosensibilisant peut être vu comme un système dynamique dont la variable d'entrée $u(t)$ correspond à la quantité de PS administrée et la variable de sortie $y(t)$ est l'intensité de fluorescence mesurée à la longueur d'onde d'émission du médicament. Lorsque la concentration intracellulaire du PS est faible (comme souvent en pratique), $y(t)$ peut être considéré comme une fonction linéaire de la concentration intracellulaire du PS, la grandeur d'intérêt dans ce problème. Comme proposé dans [Bastogne *et al.*,

³Dossier d'Actualité : Cancérologie, Pôle Santé Parisien, No. 3, mai 2006

2007], on peut modéliser ce phénomène par un réseau à 2 compartiments dans le cas *in vitro*, voir figure 7.2 dans laquelle $z(t)$ désigne la quantité extracellulaire de PS. En considérant dans un premier temps des équations différentielles linéaires du premier ordre pour chaque compartiment, on obtient alors la structure de modèle \mathcal{M}_I définie par,

$$\mathcal{M}_I(\Theta, \mathbf{x}_0) : \quad T \frac{dy}{dt} + y(t) = ku(t), \quad (7.2)$$

où $T = 1/(k_u + k_r)$ et $k = k_u/(k_u + k_r)$ sont les constantes de temps et le gain statique du modèle. k_u et k_r désignent les taux d'incorporation et de reflux. Θ et \mathbf{x}_0 sont respectivement les vecteurs des paramètres et des états initiaux. Les valeurs de T et k permettent de caractériser quantitativement deux caractéristiques du PS en matière d'incorporation : sa vitesse initiale d'incorporation et son rendement d'incorporation. Leur estimation à partir de mesures sur u et y est un problème d'identification de système.

7.3.1.2 Difficultés du problème

Les difficultés liées à l'estimation des paramètres des modèles de cinétique d'incorporation intracellulaire des agents photosensibilisants à partir de données expérimentales *in vitro* sont multiples :

- échantillons de mesure à petits effectifs. Pour les expériences *in vitro* que nous avons menées, le nombre de points mesurés d'une cinétique d'incorporation se situait entre 5 et 8 points ;
- données irrégulièrement échantillonnées ;
- mauvaise reproductibilité des expériences due à la très grande sensibilité des cellules vivantes aux moindres variations de leur environnement, d'où un faible rapport signal sur bruit ;
- interaction du photosensibilisateur, dont on doit mesurer la concentration, avec le système de mesure (spectrofluorimètre) qui contraint l'expérimentateur pour une même étude cinétique à réaliser autant d'expériences que de points de mesure. Cette contrainte expérimentale accroît encore plus l'importance relative du bruit dans les données car entre deux échantillons biologiques les conditions d'étude ne sont jamais rigoureusement identiques ;
- incertitude sur les instants de mesure ;
- pas de choix possible du signal d'excitation. Il s'agit en pratique d'un échelon, signal peu excitant, correspondant à l'ajout à l'instant t_0 d'une quantité donnée de médicament dans l'échantillon à tester ;
- le temps d'expérimentation (il faut compter en mois) et le coût de préparation des expériences.

Plusieurs études ont été menées sur l'application des techniques d'identification des systèmes dynamiques à la modélisation pharmacocinétique [Gomeni *et al.*, 1988, Cobelli *et al.*, 2000], [Delforge *et al.*, 2000, Sparacino *et al.*, 2000, Audoly *et al.*, 2001a, Evans *et al.*, 2004, Evans *et al.*, 2005], cite2006-Beck,2006-Ali. Toutefois, aucune étude n'a traité le cas des agents photosensibilisants, probablement en raison des difficultés énoncées précédemment.

7.3.1.3 Méthodes, résultats et perspectives

Dans une première étude [Bastogne *et al.*, 2007b], l'apport des techniques classiques d'identification de systèmes à ce type de problème a été évaluée sur des données *in vitro*. L'étude traite d'une part, de sélection de structures, et d'autre part d'estimation de paramètres et de leur incertitude. Les structures de modèles testées sont volontairement simples (structures du premier ordre avec ou sans retard) car les paramètres doivent être facilement interprétables au plan biologique. L'estimateur utilisé est celui des moindres carrés appliqué à l'erreur de sortie du modèle. L'incertitude sur les paramètres est approchée par des régions d'incertitude au seuil de 5%. En dépit du faible rapport signal sur bruit, les résultats obtenus à partir de cette approche ont permis de dégager des

conclusions sur l'influence de certains facteurs biologiques comme le taux de protéine du milieu de culture. Les techniques d'identification des systèmes dynamiques ont donc montré leur intérêt pratique dans ce cadre expérimental.

Dans une seconde étude [Bastogne *et al.*, 2007, Bastogne *et al.*, 2008], nous avons mis en évidence au plan expérimental l'existence d'incertitudes sur les instants de mesure, incertitudes assimilées à un bruit temporel. Les effets de ce bruit temporel, décrit par une distribution uniforme, sur l'erreur de sortie du modèle sont comparées avec ceux provenant de bruits gaussiens sur les variables d'entrée et de sortie. Les expressions mathématiques du biais et de la variance de l'erreur de sortie en fonction des paramètres de chacun des bruits ont été établies. L'impact de ce bruit temporel est surtout significatif pour les premiers points de mesure et concerne donc principalement l'estimation de la constante de temps du modèle. Pour prendre en compte cette erreur dans l'algorithme d'estimation, nous avons proposé une approche à erreur bornée sans hypothèse *a priori* sur la nature de la distribution des bruits. Cette approche est intéressante à double titre, elle est facile à mettre en oeuvre et les résultats présentés sous la forme de régions d'incertitude dans le plan des paramètres sont faciles à interpréter pour l'utilisateur.

En perspectives, trois points nous semblent importants à développer :

- l'extension de ces approches au cas *in vivo* ;
- l'étude de l'impact du facteur d'agrégation extracellulaire des molécules de l'agent photosensibilisant sur sa cinétique d'incorporation ;
- le fractionnement optimal (au sens de l'incorporation maximale du PS et/ou d'une efficacité thérapeutique maximale [Herman *et al.*, 1997]).

7.3.2 Estimation des paramètres photophysiques du modèle de photoréaction

Après administration de l'agent photosensibilisant et une durée d'attente correspondant à l'intervalle drogue-lumière, la zone à traiter est éclairée par un rayon de puissance et de longueur d'onde appropriées. Les sources de lumière utilisées sont soit des lasers, soit des diodes laser. La lumière est amenée par une fibre optique et distribuée par un diffuseur qui permet une illumination homogène du site à traiter. Cette énergie lumineuse va permettre le déclenchement d'une cascade de réactions de photo-oxydation entre l'agent photosensibilisant, les substrats cellulaires (réactions de type I et II), et l'oxygène environnant pour produire des espèces réactives de l'oxygène. Parmi elles, l'oxygène singulet est généralement considérée comme étant l'espèce majoritaire pour une grande partie des agents photosensibilisants. Selon la stratégie adoptée, elle est censée détruire les cellules cancéreuses (approche directe) ou les néo-vaisseaux qui les alimentent en nutriment (approche indirecte). Les réactions photochimiques induites par l'illumination de la tumeur après incorporation du photosensibilisateur sont généralement décrites sur un plan énergétique par un diagramme de Jablonski représenté à la figure 7.3. La première étape est l'absorption (A) d'un photon, émis à une longueur d'onde (λ_A), par une molécule du photosensibilisant à l'état basal (S_0). L'état singulet excité (S_1) du photosensibilisant est à courte durée de vie et il existe plusieurs possibilités de retour à un état basal. Le plus souvent, ce surplus d'énergie est converti en énergie cinétique (vibrations moléculaires) communiquée aux molécules environnantes. Ce mode de conversion interne de l'énergie est noté (CI) dans le diagramme. Le PS activé rétrocède aussi son énergie soit (1) par émission d'un photon de moindre énergie (fluorescence : F), soit (2) par conversion inter-système (CIS) en passant à un état d'énergie triplet (T_1). L'agent photosensibilisant à l'état triplet peut alors se désactiver par phosphorescence (P). L'état triplet a un niveau d'énergie plus bas que celui de l'état singulet excité mais sa durée de vie est plus longue (typiquement $> 500 ns$ pour la plupart des photosensibilisants). Cette caractéristique augmente la probabilité de transfert d'énergie (TE)

vers d'autres molécules comme l'oxygène. Dans ce cas, il induit la production d'oxygène singulet (réactions de type II) ou de radicaux libres (réactions de type I) qui finalement aboutissent à des substances puissamment oxydantes (l'ion superoxyde, hydroperoxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle), agents impliqués dans la destruction cellulaire. Une présentation plus détaillée des réactions de types I et II est disponible dans [Tirand, 2007]. Dans ce projet, les réactions de type I sont considérées comme minoritaires par rapport aux réactions de type II et ne seront donc pas prises en compte dans la modélisation. L'oxygène singulet produit peut retourner à son état triplet de base par au moins trois chemins : (1) photoblanchiment du PS (Pb), (2) oxydation d'une molécule de substrat organique de la cellule (OS), ou (3) par luminescence (L). Chaque agent photosensibilisant est caractérisé par sa capacité à produire ces espèces toxiques et l'oxygène singulet en particulier. Cette capacité est mesurée par deux macroparamètres : le coefficient d'extinction molaire ε (ou coefficient d'absorptivité) de l'agent photosensibilisant et le rendement quantique de production en oxygène singulet Φ_{1O_2} . Ce dernier est le produit de deux autres rendements quantiques : le rendement quantique de la phase de conversion intersystème en état triplet Φ_{CIS} à la longueur d'onde d'excitation considérée, et le rendement quantique de la phase de transfert d'énergie Φ_{TE} [Braun et Oliveros, 1990, Tirand, 2007]. Tous ces paramètres sont habituellement mesurés séparément à partir de techniques et d'appareils différents. La mesure du coefficient d'extinction molaire se fait généralement par absorptiométrie (loi de Beer-Lambert). Φ_{CIS} est généralement mesuré *in vitro* par photolyse éclair (ou photolyse flash). Les résultats de mesure *in vitro* sont généralement très dépendants du milieu (méthanol, éthanol ou plus rarement solution salée physiologique) dans lequel est placé l'agent photosensibilisant. Selon Braun [Braun et Oliveros, 1990], la différence de l'état d'agrégation du PS dans ces milieux explique ces écarts de mesure. Φ_{TE} est généralement déterminé à partir des mesures de Φ_{CIS} et de Φ_{1O_2} . Ce dernier est soit mesuré directement par des techniques de mesure de luminescence soit indirectement par spectroscopie de luminescence résolue en temps.

7.3.2.1 Problème d'identification

L'ensemble des réactions impliquées dans ce processus de photoréaction est représenté à la figure 7.4 par un réseau des chemins réactionnels. Comme précisé préalablement, seules les réactions de type II ont été considérées. Une liste de ces réactions est établie au tableau 7.2. Dans cette liste, le paramètre k_A dépend explicitement de paramètres photophysiques comme le coefficient d'extinction molaire ε [Foster *et al.*, 1991, Henning *et al.*, 1995, Dysart et Patterson, 2005].

Type de réaction	Réaction photochimique	Vitesse
Absorption (A)	$S_0 + h \cdot \nu_A \rightarrow S_1$	$k_A(\varepsilon) \cdot I_{\lambda_A}$
Conversion Interne (CI)	$S_1 \xrightarrow{CI} S_0$	$k_{CI} \cdot [S_1]$
Fuorescence (F)	$S_1 \rightarrow S_0 + h\nu_F$	$k_F \cdot [S_1]$
Conversion Intersystème (CIS)	$S_1 \xrightarrow{CIS} T_1$	$k_{CIS} \cdot [S_1]$
Phosphorescence (P)	$T_1 \rightarrow S_0 + h\nu_P$	$k_P \cdot [T_1]$
Transfert d'énergie (T)	$T_1 + {}^3O_2 \rightarrow S_0 + {}^1O_2$	$k_T \cdot [T_1] \cdot [{}^3O_2]$
Photoblanchiment (Pb)	${}^1O_2 + S_0 \rightarrow {}^3O_2 + P(O)$	$k_{Pb} \cdot [{}^1O_2] \cdot [S_0]$
Oxydation (OS)	${}^1O_2 + M \rightarrow {}^3O_2 + M(O)$	$k_{OS} \cdot [{}^1O_2] \cdot [M]$
Luminescence (L)	${}^1O_2 \rightarrow {}^3O_2 + h \cdot \nu_L$	$k_L \cdot [{}^1O_2]$

TAB. 7.2 – Photoréactions de la PDT

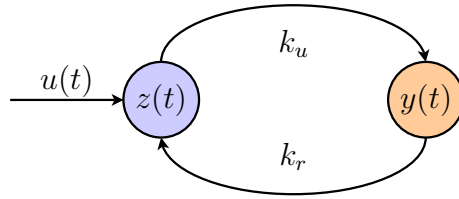


FIG. 7.2 – Modèle *in vitro* à deux compartiments linéaires de l'incorporation intracellulaire du PS

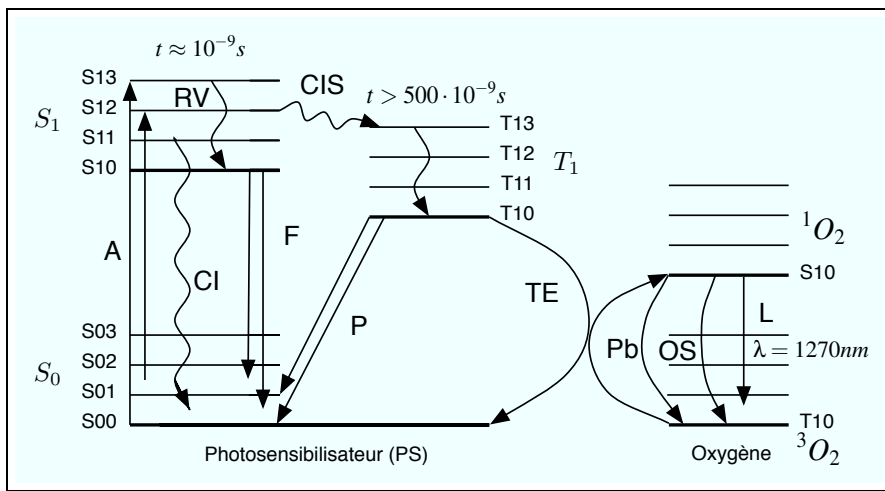


FIG. 7.3 – Diagramme de Jablonski des photoréactions en PDT

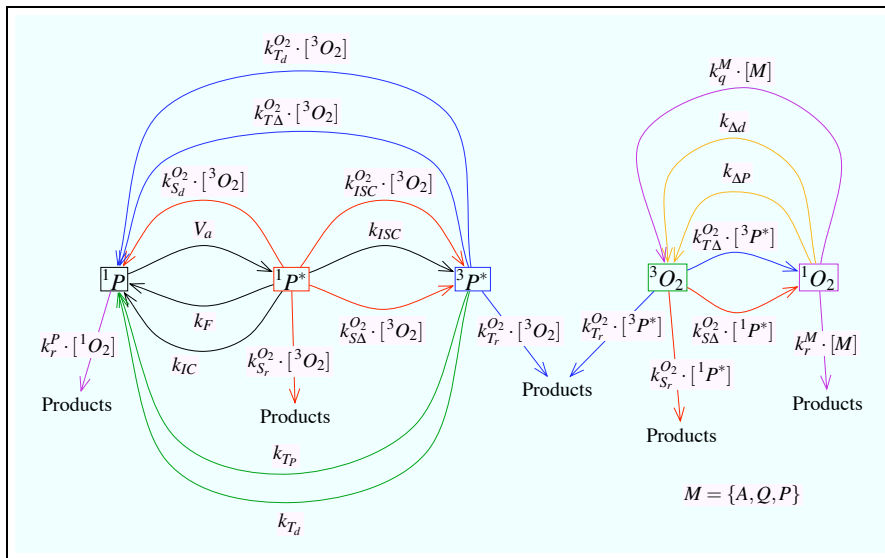


FIG. 7.4 – Réseau des chemins réactionnels liés à la PDT ($S_0 = {}^1 P$, $S_1 = {}^1 P^*$, $T_1 = {}^3 P^*$)

Le tableau 7.3 présente l'ensemble des variables impliquées dans ces réactions avec leur définition, leur unité et leur désignation en termes de variables d'état, d'entrée et de sortie. Les symboles u, p, x, y désignent respectivement les variables d'entrée, de perturbation, d'état et de sortie. La dose de lumière ou plus exactement le signal d'éclairement énergétique (taux de fluence reçue par la zone à traiter) ainsi que la vitesse d'incorporation du PS sont considérées comme étant les variables manipulables (entrées) du système. Après l'intervalle de temps drogue-lumière, on suppose que la quantité intracellulaire de PS est relativement constante durant un laps de temps court (moins d'une heure), d'où une vitesse d'incorporation intracellulaire supposée nulle, $u_2 = 0$. L'autre variable incidente sur la production d'oxygène singulet est le flux d'apport en oxygène de la tumeur. Cette dernière peut être mesurée mais peut difficilement être modifiée en condition d'expérience *in vivo*. Pour cette raison nous préférons la considérer comme une variable de perturbation, p_1 . Aucune des variables d'état, en particulier la concentration en oxygène singulet, n'est directement mesurable. La seule variable de mesure disponible est l'intensité de fluorescence, grandeur proportionnelle à x_1 , la concentration intracellulaire du PS à l'état basal.

Symbole automatique	Symbole biologique	Description	Unités
u_1	φ_{λ_A}	Signal d'irradiance	$W \cdot cm^{-2}$
u_2	V_P	Vitesse d'incorporation de nouvelles molécules de PS	$M \cdot s^{-1}$
p_1	V_{O_2}	Vitesse d'incorporation des molécules d'oxygène	$M \cdot s^{-1}$
x_1	$[S_0]$	PS intraC. à l'état singulet repos	M
x_2	$[S_1]$	PS intraC. à l'état singulet excité	M
x_3	$[T_1]$	PS intraC. à l'état triplet excité	M
x_4	$[^3O_2]$	Oxygène à l'état triplet (repos)	M
x_5	$[^1O_2]$	Oxygène à l'état singulet	M
x_6	$[M]$	Molécules de substrat organique	M
x_7	D_{1O_2}	Dose en oxygène singulet	$M \cdot s$
	$[P(O)]$	Photoproduit du PS	M
y_1	$I_F(\lambda_E)$	Intensité de fluorescence du PS à la longueur d'onde d'émission λ_E	U.A.

TAB. 7.3 – Notations des variables

En regroupant l'ensemble des équations différentielles décrivant les cinétiques chimiques des réactions, on obtient un modèle d'état d'ordre sept, quadratique et bilinéaire, décrit comme suit,

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = k_A \cdot u_1 - u_2 + (k_{CI} + k_F) \cdot x_2 + k_P \cdot x_3 + k_T \cdot x_3 \cdot x_4 - k_{Pb} \cdot x_1 \cdot x_5 \\ \dot{x}_2 = u_2 - (k_{CI} + k_F + k_{CIS}) \cdot x_2 \\ \dot{x}_3 = k_{CIS} \cdot x_2 - k_P \cdot x_3 - k_T \cdot x_3 \cdot x_4 \\ \dot{x}_4 = p_1 - k_T \cdot x_3 \cdot x_4 + k_{Pb} \cdot x_5 \cdot x_1 + k_{OS} \cdot x_5 \cdot x_6 + k_L \cdot x_5 \\ \dot{x}_5 = k_T \cdot x_3 \cdot x_4 - k_{Pb} \cdot x_5 \cdot x_1 - k_{OS} \cdot x_5 \cdot x_6 - k_L \cdot x_5 \\ \dot{x}_6 = -k_{OS} \cdot x_5 \cdot x_6 \\ \dot{x}_7 = k_L \cdot x_5 \\ \dot{\Theta} = 0 \\ y_1 = c_1 \cdot x_1 \end{array} \right. \quad (7.3)$$

avec $\Theta^T = (k_A \ k_{CI} \ k_F \ k_{CIS} \ k_P \ k_T \ k_{Pb} \ k_{OS} \ k_L \ c_1)$. Une analyse bibliographique des travaux sur les agents photosensibilisants utilisés en PDT permet d'obtenir un encadrement sur les valeurs possibles de la plupart de ces paramètres.

Les rendements quantiques évoqués précédemment dépendent explicitement des paramètres (constantes de réaction) du modèle contenus dans le vecteur Θ . En conséquence, connaissant u_1 et y_1 , nous souhaitons répondre aux questions suivantes :

- peut-on estimer Θ ? (existence et unicité d'une solution au problème inverse)
- Si oui, quelle est la meilleure expérience à réaliser (choix de u_1) pour estimer le plus précisément ces paramètres ? (conditionnement du problème)
- Si non, quels paramètres peuvent-ils être estimés ? (réduction du modèle, sélection des paramètres à estimer)

Ces questions correspondent à des problèmes courants en automatique connus sous les noms d'identifiabilité pratique, de planification d'expériences et d'estimation de paramètres. Ces aspects constituent les objectifs de thèse de Simona Dobre, débutée en octobre 2006.

7.3.2.2 Difficultés du problème

Les principales difficultés du problème d'estimation des paramètres photophysiques du modèle de photoréaction sont les suivantes :

- le modèle est non linéaire, plus précisément quadratique et bilinéaire ;
- une large incertitude sur les valeurs initiales des paramètres, d'où un problème d'identifiabilité pratique global à résoudre ;
- une seule variable mesurée (y) pour sept variables d'état ;
- des contraintes sur la forme du signal d'entrée ;
- l'échantillonnage irrégulier des mesures (pas de mesure possible pendant les phases d'illumination) ;
- une valeur minimale de la période d'échantillonnage limitée à environ 1s.

7.3.2.3 Premiers résultats, perspectives et enjeux

Nos premiers résultats sur l'identifiabilité théorique et pratique du modèle de photoréaction de la PDT ont été présentés lors de la conférence internationale IEEE sur l'Ingénierie en Médecine et Biologie organisée à Lyon en 2007 [Dobre *et al.*, 2007]. Les expériences réalisées avec le matériel du laboratoire (laser Argon couplé à un colorant + spectrofluorimètre fibré) montrent qu'il est possible d'estimer tous les paramètres mais avec une trop large incertitude. Les principales perspectives de ce travail concernent le choix optimal du signal d'entrée (l'irradiance) et la réalisation d'une nouvelle plate-forme expérimentale afin d'augmenter la quantité d'information issue des données expérimentales. Le principal enjeu de cette étude est l'estimation de l'ensemble des paramètres d'efficacité photodynamique en une seule étape au lieu de trois au minimum par une approche classique. L'intérêt potentiel est donc un gain significatif en temps et en coût. Cette approche fondée sur un modèle dynamique a aussi pour avantage principal de pouvoir être appliquée directement sur des données *in vivo* alors que les techniques actuelles de mesure des rendements quantiques sont limitées au cadre *in vitro*. L'autre enjeu de ce modèle concerne l'estimation de la dose d'oxygène singulet produite pendant le traitement, technique que l'on pourrait intituler *dosimétrie implicite dynamique* pour la situer par rapport aux approches de dosimétrie implicite actuellement étudiées. Cela concerne aussi le rétro-contrôle de la lumière dans le but de produire une dose prescrite d'oxygène singulet. L'idée est de maîtriser la concentration d'oxygène singulet pour mieux contrôler la reproductibilité des réponses thérapeutiques de la PDT. Il s'agit cette fois

du développement d'observateurs et de loi de commande appliqués à la PDT, voir section 7.3.4. La plate-forme expérimentale en cours de développement pourra servir à ces deux objectifs.

7.3.3 Modélisation de la croissance tumorale après traitement PDT

La formation d'espèces réactives de l'oxygène comme l'oxygène singulet cause des dommages directs (cellules tumorales) et indirects (vascularisation et recrutement des effecteurs immunologiques) à l'origine de la régression tumorale. Une tumeur peut être vue comme un système dynamique dont la variable d'entrée $u(t)$ correspond à la gravité des dommages causés suite à la phase de photoréaction de la PDT. La variable de sortie peut être le nombre de cellules cancéreuses au sein de la tumeur, son volume ou son diamètre moyen $y_d(t)$. On choisira souvent cette dernière car elle est plus pratique à mesurer en condition *in vivo*. La croissance de la tumeur est causée par une fraction de ses cellules en phase de prolifération (cycle cellulaire). Modéliser le changement de cette croissance après traitement revient donc à caractériser ce phénomène dynamique de prolifération d'une population de cellules. Je présente ici trois familles de modèle, les deux premières sont d'ordre macroscopique. Elles peuvent être utilisées pour établir des prédictions après traitement. La dernière famille propose une modélisation plus fine de la tumeur, à l'échelle de la cellule. L'intérêt d'un tel modèle concerne la compréhension des phénomènes internes à la tumeur comme les diffusions du PS, de la lumière et de l'oxygène.

7.3.3.1 Les modèles démographiques

Une tumeur est une population de cellules cancéreuses dont la dynamique peut être décrite par le système d'équation suivant :

$$y_d(t) = g(x(t)) \quad (7.4)$$

$$x(t) = x_0 + x_n(t) - x_m(t) \quad (7.5)$$

$$\dot{x}_n(t) = f_n(x(t)) \quad (7.6)$$

$$\dot{x}_m(t) = f_m(x(t), u(t)) \quad (7.7)$$

$$x_n(0) = 0 \quad \text{et} \quad x_m(0) = 0 \quad (7.8)$$

où x désigne le nombre total de cellules (effectif de la tumeur), x_n le nombre de cellules nées, x_m le nombre de cellules mourantes et $x_0 = x(0)$ le nombre de cellules initiales (effectif du greffon). $g(\cdot)$ est une fonction géométrique établissant le rapport entre le nombre de cellules et le diamètre de la tumeur. $f_n(\cdot)$, $f_m(\cdot)$ sont deux fonctions inspirées des modèles de croissance de population en biologie [Walter et Lamprecht, 1978, Thompson et Brown, 1987, Istas, 2000]. Un des modèles démographiques les plus connus est probablement le modèle de croissance exponentielle ou modèle malthusien⁴ [Istas, 2000], où reproduction et mortalité sont supposées être proportionnelles à l'effectif total. Ce modèle est probablement le plus naïf et plusieurs contributions ont proposé d'introduire des termes correctifs. Citons en particulier le modèle logistique de Verhulst⁵-Pearl-Reed [Rashevsky, 1945, Rashevsky, 1948], le modèle de Gompertz (ou loi de mortalité de Gompertz-Makeham), les modèles à taux de croissance non linéaire [Goel *et al.*, 1971],

⁴Thomas Maltus (1766-1834), prédit différentes catastrophes (famine, épidémie, etc.) car, selon lui, la croissance de l'espèce humaine était proportionnelle tandis que la croissance des ressources, notamment alimentaires, n'était que polynomiale.

⁵Pierre Verhulst, (1804-1849), eut l'idée que la croissance d'une population devait être limitée ; il en déduisit son équation, dite aussi logistique. En se basant sur cette équation, il prédit que la population belge ne devait pas excéder 9,4 millions d'habitants ; en 1994, cette population était de 10,1 millions.

les modèles thermodynamiques [Salzer, 1957, Thompson et Brown, 1987], le modèle de Bertalanffy [von Bertalanffy, 1960] ou le modèle de Fischer [Fischer, 1971]. L'inconvénient majeur de ces modèles est qu'ils n'ont aucune base biologique. Ils supposent également que la tumeur est composée d'un ensemble homogène de cellules cancéreuses. Il faut donc chercher ailleurs d'autres formes de modèle liées à la cancérogenèse.

7.3.3.2 Difficultés du problème d'identification des modèles démographiques

Outre la structure non linéaire (quadratique et bilinéaire) des modèles démographiques, la principale difficulté concernant l'identification de ces modèles est l'absence de mesure sur l'entrée $u(t)$. En effet, la gravité des dommages causés au sein de la tumeur n'est pas directement mesurable.

7.3.3.3 Les modèles de population à cycle cellulaire

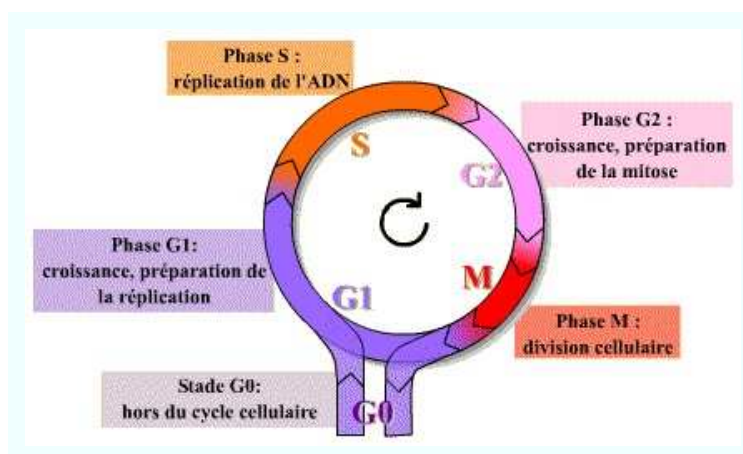


FIG. 7.5 – Les phases du cycle cellulaire

Une autre façon de représenter la cinétique de croissance d'une tumeur repose sur la modélisation du cycle cellulaire d'une population de cellules cancéreuses. Le modèle de Cox-Woodburry-Myers [Cox *et al.*, 1980] et celui de Burns-Tannock [Burns et Tannock, 1970] font partie de cette catégorie. D'une manière générale, ces modèles considèrent qu'il existe au sein d'une tumeur trois populations différentes. La première est la population proliférante, c'est-à-dire l'ensemble des cellules suivant un cycle cellulaire⁶ normal à quatre phases (G1, S, G2 et M), voir figure 7.5. Durant la phase M, dite mitose du cycle cellulaire, chaque cellule engendre deux cellules filles. Ce phénomène de reproduction est à l'origine de la prolifération des cellules et donc de la croissance de

⁶Le cycle cellulaire des cellules des eucaryotes supérieurs comprend quatre phases. Durant deux de ces phases, phase S et phase M, les cellules exécutent les deux événements fondamentaux du cycle : réplication de l'ADN (phase S, pour synthèse) et partage rigoureusement égal des chromosomes entre les 2 cellules filles (phase M, pour mitose). Les deux autres phases du cycle, G1 et G2, représentent des intervalles (Gap) : au cours de la phase G1, la cellule effectue sa croissance, intègre les signaux mitogènes ou anti-mitogènes et se prépare pour effectuer correctement la phases S ; au cours de la phase G2, la cellule se prépare pour la phase M. Dans un cycle, les quatre phases se succèdent dans un ordre immuable : G1, S, G2 et M. Les trois premières phases (G1, S, G2) constituent l'interphase, durant laquelle le noyau de la cellule est limité par une enveloppe nucléaire, alors que la mitose (M) est caractérisée par la disparition de cette enveloppe et par l'apparition des chromosomes. Ces derniers deviennent alors visibles au microscope photonique parce qu'ils se compactent. Après la mitose, les cellules peuvent soit passer en G1, soit entrer en G0, stade quiescent de non division.

la tumeur. La seconde population est celle des cellules temporairement non proliférantes, c'est-à-dire celles en phase G_0 du cycle pour laquelle la cellule sort du cycle de division et donc de prolifération. Enfin, la troisième population est celle des cellules mortes (D). La figure 7.6, inspirée de [Chuang et Lloyd, 1975], donne la structure de base d'un modèle de croissance tumorale fondé sur un cycle cellulaire. Ce dernier peut être vu comme un modèle à trois compartiments dont un est lui-même décomposable en quatre sous-compartiments. Chaque compartiment contient une fraction de la population des cellules cancéreuses de la tumeur. Ce modèle considère que chacune

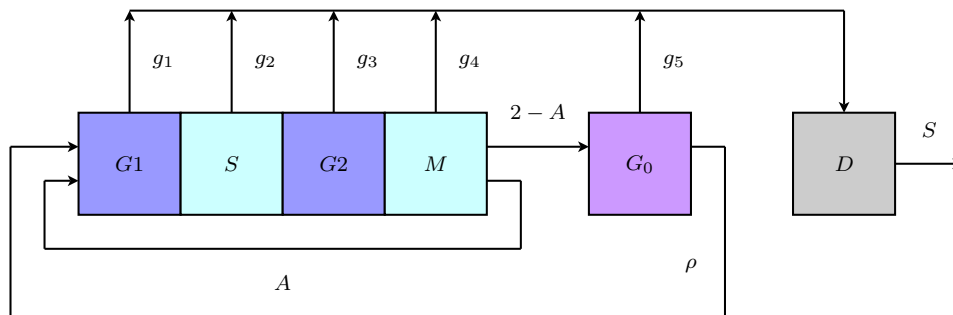


FIG. 7.6 – Modèle de croissance tumorale fondé sur un cycle cellulaire

des cellules issues des cinq phases du cycle peut mourir (passage au compartiment D). On supposera que l'action d'une thérapie peut avoir des conséquences sur toutes les phases. Ces effets sont ici symbolisés par des fonctions de perte notées g_1 à g_5 . Une certaine proportion ρ des cellules du compartiment G_0 peut repartir dans un cycle proliférant (entrée en G_1 par hypothèse). Après division cellulaire, une fraction $(2 - \alpha)$ des cellules entre dans le compartiment non proliférant G_0 , alors qu'une autre fraction α des cellules poursuit le cycle cellulaire ($1 \leq \alpha \leq 2$) [Thompson et Brown, 1987]. Le comportement de chaque phase peut être décrit soit par des équations différentielles [Gause, 1934, Swan, 1986] soit par des équations de Mc Kendrick-von Foerster qui prennent en compte la distribution d'âge de la population. Ce type de modèle délivre des informations sur la période du cycle cellulaire et le temps de transit dans chaque phase. Ces paramètres peuvent être utilisés pour estimer la durée d'un traitement en chimiothérapie, où certains agents sont conçus de manière à détruire les cellules lorsqu'elles se trouvent dans une phase spécifique du cycle. Un facteur pouvant influencer la période de cycle cellulaire est la distribution de l'âge des individus dans la population étudiée. En effet, selon l'âge d'une cellule, la période de son cycle change. Une façon de décrire cette période sur toute une population consiste à la modéliser par une variable aléatoire suivant une densité de probabilité liée à la distribution des âges des cellules [Harris, 1959]. Dans [Rubinow, 1968], ce n'est pas l'âge mais une variable de maturité qui est introduite dans le modèle de croissance d'une population de cellules cancéreuses.

Comme pour les modèles démographiques précédents, la variable d'entrée n'est pas mesurée. En outre, les nombres de variables d'état et de paramètres est plus élevé. Ce type de modèle est donc intéressant si on est en capacité de mesurer les variables d'état, sans quoi des problèmes d'identifiabilité et une incertitude accrue sur les paramètres peuvent apparaître.

Une des limites des modèles démographiques et des modèles à cycle cellulaire est leur nature macroscopique. Ils modélisent la tumeur dans son ensemble mais pas à l'échelle de la cellule. Un second inconvénient de ces modèles est de ne pas prendre en compte la distribution spatiale des cellules dans la tumeur.

7.3.3.4 Les modèles multi-échelles

En thérapie photodynamique, la diffusion de la lumière, celle de l'oxygène et l'incorporation du PS dépendent entre autres des caractéristiques spatiales de la tumeur. La concentration intracellulaire de l'agent photosensibilisant ainsi que la dose de lumière reçue ne sont pas les mêmes selon que la cellule se situe en périphérie ou au coeur de la tumeur. Une première façon de traiter cet aspect spatial est d'utiliser des équations de conservation associées à des populations en évolution dans l'espace et dans le temps. Ce sont généralement des équations à dérivées partielles de type réaction-diffusion. Toutefois, une tumeur n'est pas un milieu continu mais plutôt une forme d'agrégat de cellules. Une alternative consiste à utiliser des modèles multi-agents dans lesquels chaque cellule de la tumeur est représentée par une entité autonome appelée agent⁷. Dans [Drasdo et Höhme, 2005, Galle *et al.*, 2006], un modèle multi-agent est proposé pour étudier la croissance spatio-temporelle d'une population de cellules. Ce modèle a été validé sur des données expérimentales *in vitro* de populations cultivées en monocouche (modèle spatial 2D) et en sphéroïde (modèle spatial 3D). Chaque cellule est représentée par un agent dont le comportement est décrit par un modèle biophysique doté d'un nombre restreint de paramètres comme le module de Young, la constante de Poisson, la période de cycle cellulaire (temps de doublement), la mobilité cellulaire et les coefficients d'adhésion cellule-cellule et cellule-substrat. Ces paramètres peuvent être mesurés expérimentalement. Le modèle multi-agent ainsi constitué permet d'étudier comment certains phénomènes microscopiques à l'échelle d'une cellule, comme la déplétion en glucose ou en oxygène, affectent les propriétés macroscopiques comme la croissance de la tumeur [Drasdo et Höhme, 2005]. Une limite de ces modèles concerne leur taille maximale. Les modèles multi-agents actuels permettent de traiter jusqu'à environ 10^6 cellules. Ces modèles constituent une extension des représentations modulaires présentées dans le chapitre précédent. Nous travaillons actuellement avec l'équipe de D. Drasdo (projet INRIA BANG) et I. Vignon-Clemoncel à l'élaboration d'un projet de collaboration entre les deux équipes sur ce sujet. Pour permettre de mieux comprendre les effets intra-tumoraux de la PDT, les modèles actuels doivent être adaptés pour décrire la diffusion du photosensibilisant, de l'oxygène et de la lumière au sein de la tumeur. Cette approche de modélisation de la PDT a une finalité plus cognitive que thérapeutique.

7.3.4 Problèmes de commande

L'une des axes de prospective de ce projet consiste à formuler la question de la maîtrise de la reproductibilité des réponses et de l'efficacité thérapeutique de la PDT en tant que problèmes de commande de systèmes dynamiques. Cette idée n'est pas nouvelle, elle a déjà été appliquée en chimiothérapie [Murray, 1990, Swan, 1990, Martin et Teo, 1994, Fister et Panetta, 2000], [Coldman et Murray, 2000, Matveev et Savkin, 2000, Swierniak *et al.*, 2003, de Pillis et Radunskaya, 2003], [Castiglione et Piccoli, 2007, de Pillis *et al.*, 2007, Dua *et al.*, 2008] et en radiothérapie [Arcangeli *et al.*, 2002, Papiez, 2003, Tervo *et al.*, 2007, Yan *et al.*, 2007]. Dans le cas de la PDT, aucun développement sur ce thème n'a été réalisé jusqu'à présent. Dans les paragraphes suivants, je tente d'établir une analogie entre les principaux modes d'application de la PDT et les stratégies de commande équivalentes. Ce travail a pour principal intérêt d'examiner la PDT sous

⁷La programmation orientée agent a été proposée par Yoav Shoham en 1993 comme un nouveau paradigme de programmation, que l'on peut voir comme une spécialisation de la programmation orientée objets. Comme pour un objet, un agent permet de représenter directement les individus, leurs comportements, leurs actions dans l'environnement et leurs interactions. Toutefois, un objet n'est pas autonome, il exécute un ordre qu'il reçoit et ses interactions avec son environnement sont rigides. En revanche, un agent est une entité autonome, il peut décider de son comportement en fonction de son état et de son environnement, *via* son propre chemin d'exécution.

un nouvel angle de vue et permettre de formuler de nouvelles perspectives de développement de cette thérapie.

7.3.4.1 La dosimétrie explicite est une stratégie de commande en boucle ouverte

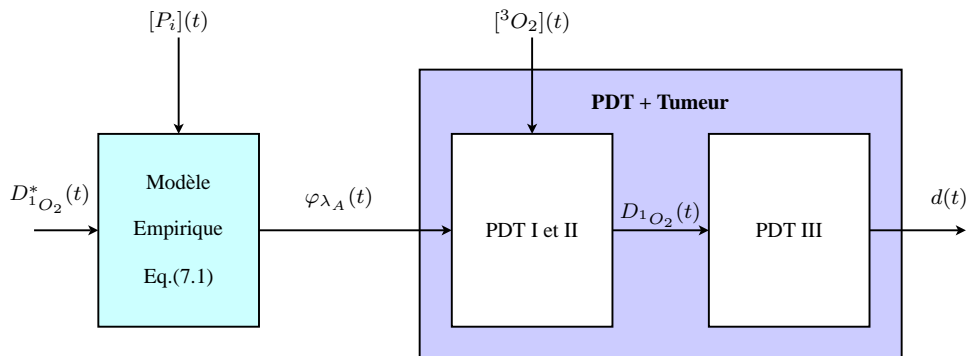


FIG. 7.7 – Commande en boucle ouverte de la Dosimétrie Explicite

La dosimétrie explicite, telle qu'elle a été définie préalablement dans ce chapitre, peut être interprétée en automatique comme une stratégie de commande en boucle ouverte, voir figure 7.7. De ce fait, cette stratégie ne tient pas compte des variations dans le temps et dans l'espace des concentrations en oxygène et en photosensibilisant au sein de la tumeur durant le traitement. Elle ne tient pas compte non plus de la variation de certains paramètres comme le coefficient de rétro-diffusion du tissu due à son inflammation pendant l'illumination. En outre, certaines variables de perturbation comme le seuil léthal d'accumulation des dégâts intracellulaires peuvent facilement varier selon le patient, le type et le stade du cancer. Au bout du compte, il n'est donc pas étonnant d'observer une grande variabilité des réponses au traitement selon les patients.

7.3.4.2 La thérapie photodynamique à illumination fractionnée

Pour améliorer l'efficacité thérapeutique de la PDT en mode explicite, il a été proposé de fractionner la dose de lumière en impulsions plus courtes séparées d'un intervalle de temps d'obscurité (*dark interval*). Cette approche a pour avantage de permettre la ré-oxygénation de la tumeur pour une meilleure efficacité photodynamique [Messmann *et al.*, 1995, Müller *et al.*, 1998, Langmack *et al.*, 2001b, Guillemain *et al.*, 2001, de Bruijn *et al.*, 2006]. Elle peut être composée de deux périodes d'illumination [van den Boogert *et al.*, 2000, Curnow *et al.*, 2000], [Togashi *et al.*, 2006, de Bruijn *et al.*, 2006] et plus [Kaye et Hill, 1999]. Mais dans la plupart des cas, l'amplitude des impulsions (irradiance) et leur durée sont fixées *a priori*. On peut imaginer une adaptation de ces deux paramètres en fonction d'une grandeur mesurable caractérisant les dommages subis par la tumeur, à l'image de ce qui est proposé dans les dosimétries implicites et directes. Sur le plan de l'automatique, la PDT fractionnée ne modifie pas la stratégie de la dosimétrie explicite, celle d'une structure en boucle ouverte. Seul le signal de commande change, il s'agit désormais d'une commande à modulation de largeur et/ou d'amplitude d'impulsions de lumière.

7.3.4.3 La dosimétrie implicite est une stratégie de commande par retour d'état

La dosimétrie implicite est décrite à la figure 7.8 comme une évolution de la dosimétrie explicite, approche équivalente en automatique à une stratégie de commande par retour d'état avec observateur. Ce dernier a pour rôle d'estimer une dose d'oxygène singulet (\hat{D}_{1O_2}) produite durant le

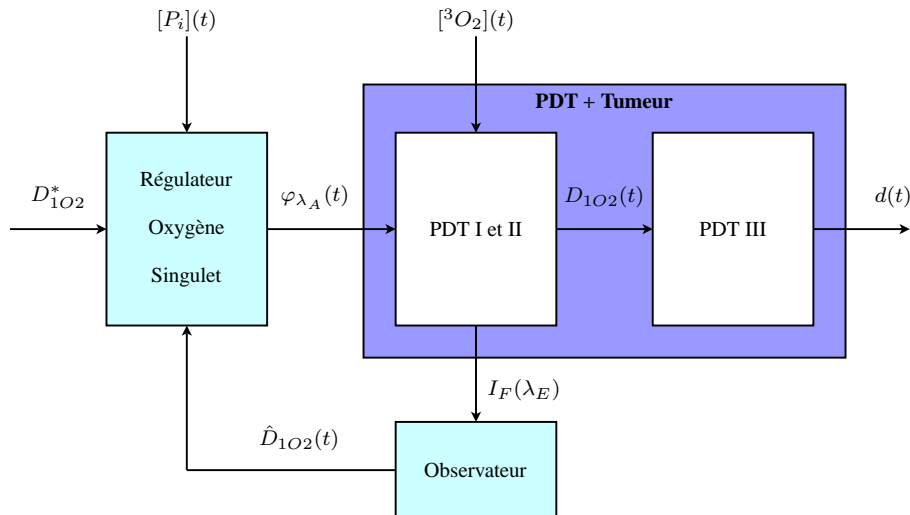


FIG. 7.8 – Commande par retour d'état de la Dosimétrie Implicite

traitement alors que le correcteur d'état a pour objectif de réguler cette dose par rapport à une référence préalablement prescrite, en agissant sur le signal d'irradiance (I_{λ_A}) de la source de lumière. Le développement d'une telle solution et sa mise en application *in vitro* et *in vivo* est un des sujets en perspective de l'identification du modèle d'état de la phase de photoréaction présentée en section 7.3.2. Toutefois, il est clair que les difficultés et incertitudes sont nombreuses. Mettre en place une telle stratégie consiste à traiter en ligne le spectre d'émission de fluorescence pour isoler la composante du PS contenant l'information sur sa concentration et à estimer par un observateur d'état la dose d'espèces réactives de l'oxygène comme l'oxygène singulet. Encore faut-il disposer d'une estimation précise des paramètres du modèle. En outre, il reste à prouver l'observabilité de la dose d'oxygène singulet produite. Rappelons que le modèle est non linéaire et qu'il possède sept variables d'état mais une seule variable de sortie, ce qui complique l'étude d'observabilité. Enfin, l'information issue du spectrofluorimètre fibré n'est que locale, c'est-à-dire une concentration en un point donné de la tumeur. Cette concentration est probablement différente en un autre point de la surface ou en profondeur. En conclusion, cette stratégie, quoiqu'intéressante en théorie, reste difficile à mettre en oeuvre pour un résultat très incertain.

7.3.4.4 La dosimétrie directe est une stratégie de commande par retour de sortie

Plusieurs travaux récents [Niedre *et al.*, 2002, Niedre *et al.*, 2003, Niedre *et al.*, 2005] ont montré les premiers résultats *in vivo* d'une dosimétrie directe. Cette approche reste encore difficile à mettre en oeuvre en pratique mais elle constitue probablement une solution prometteuse pour la PDT. Sur le plan de l'automatique, cette approche permettrait d'éliminer l'observateur d'état de la dosimétrie implicite pour mettre en place une simple commande par retour de sortie. Une telle solution serait plus facile à mettre en oeuvre que la précédente même si elle ne résout pas le caractère local de l'information mesurée.

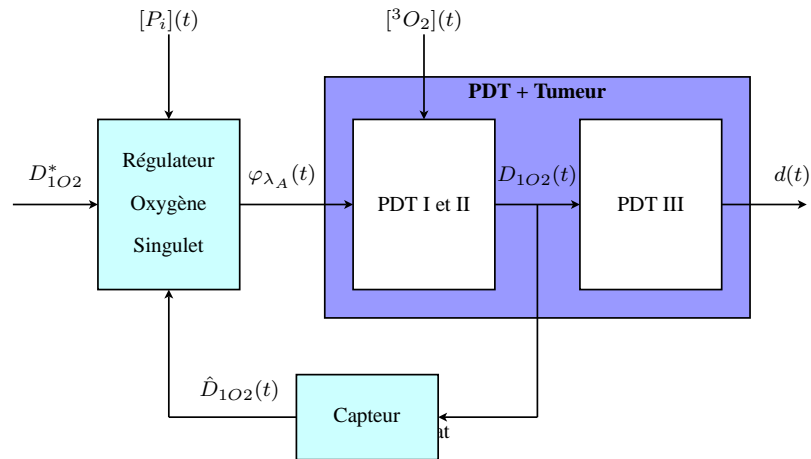


FIG. 7.9 – Commande par retour de sortie de la Dosimétrie Directe

7.4 Ressources

7.4.1 Plateforme expérimentale

Une nouvelle plate-forme d'expériences, dédiée à la modélisation expérimentale et à la commande de la PDT, est en cours de développement. Cette plate-forme sera équipée d'un actionneur de type diode laser dont le signal d'irradiance est modulable en amplitude et en durée. Le dispositif sera également doté d'un spectrofluorimètre fibré pour la mesure *in vivo* de la concentration intratumorale de photosensibilisant. La mesure du diamètre de la tumeur sera effectuée manuellement. La mise en service de cet outil est prévu en 2008 pour des expérimentations *in vitro* et *in vivo*.

7.4.2 Partenaires universitaires

L'ensemble de ce projet repose sur un réseau de compétences pluridisciplinaires et inter-laboratoire. Les principaux chercheurs impliqués dans ce projet sont réunis dans le tableau 7.4.

Chercheur	Grade	Laboratoire
Muriel BARBERI-HEYOB	HDR	CRAN UMR 7039
Thierry BASTOGNE	MCU	CRAN UMR 7039
Jacques DIDELON	IR INSERM	CAV-IMAC, Nancy
Céline FROCHOT	CR	DCPR UMR 7630, Nancy
Raphaël SCHNEIDER	PU	DCPR UMR 7630, Nancy
Sophie MÉZIÈRES-WANTS	MCU	IECN UMR 7502, Nancy
Nacim RAMDANI	MDU	LIRMM UMR 5506, Montpellier
Pierre VALLOIS	PU	IECN UMR 7502, Nancy

TAB. 7.4 – Partenaires scientifiques du projet MEXICO-PDT

7.4.3 Partenaires économiques

Le troisième volet de ressource concerne les moyens financiers. Le financement de ce projet est supporté par plusieurs organismes locaux et régionaux.

- CRAN, ACI, 3,5keuros + IRIS 5keuros ;
- UHP, PPF IAEM : 17keuros ;
- UHP, BQR : 17keuros ;
- Région Lorraine : 10keuros.

7.4.4 Interactions locales, nationales et internationales

Ce projet de recherche s'insère dans une proposition de projet INRIA intitulé BIGS (BIology, Genetics and Statistics), déposée en janvier 2008 et portée par Samy Tindel (Professeur) à l'Institut Elie Cartan de Nancy. En outre, au plan national, l'objectif de construire des liens avec des partenaires de recherche CNRS, INRIA et INSERM concernés par la biologie systémique. J'ai récemment participé à un séminaire du groupe de travail INRIA-INSERM où a été présenté un pré-projet intitulé *TISSIM : Tissue-organization Simulation in systems biology for Medical applications. When physics-based models meet data driven models*, dans lequel figure la modélisation expérimentale de la PDT. Au plan international, nous avons proposé avec Béatrice Laroche⁸, l'organisation d'une session invitée intitulée dans le cadre de la 16^{ème} IEEE Mediterranean Conference on Control and Automation, organisée à Ajaccio en juin 2008. L'objectif de cette session est de rassembler les spécialistes en rétro-ingénierie et commande des systèmes biologiques et biomédicaux pour présenter leurs derniers développements en la matière.

7.4.5 Planning prévisionnel

Le planning prévisionnel du projet est présenté à la figure 7.10. Il se décompose en quatre actions, trois dédiées à la modélisation expérimentale et une dernière fondée sur l'identification et la commande du système PDT. Les zones hachurées correspondent aux actions de Recherche en cours.

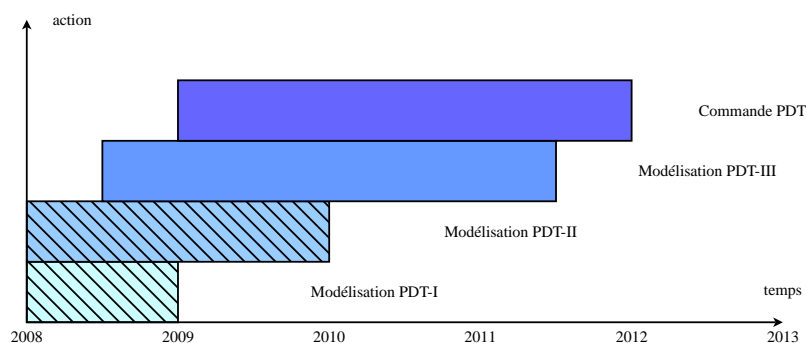


FIG. 7.10 – Planning du projet de Recherche PDT

⁸Laboratoire des Signaux et Systèmes, Supélec, 3, rue Joliot Curie, 91190 Gif-sur-Yvette, FRANCE

7.5 Conclusion

Le projet de Recherche présenté dans ce chapitre repose sur la projection des problèmes biologiques de la thérapie photodynamique dans le domaine de l'automatique. Il s'inscrit dans le cadre de l'Ingénierie de la Biologie Systémique. Même si le caractère appliqué de ce projet est clairement affiché, mon expérience dans ce secteur de la Recherche m'a confirmé à plusieurs reprises que les études de cas pouvaient aussi faire remonter des problématiques d'ordre méthodologique. Les problèmes scientifiques posés balayent une large plage de l'automatique : planification optimale d'expériences, choix de structures de modèles, identifiabilité pratique, estimation des paramètres et conception de loi de commande. La pertinence des questions biologiques soulevées est réelle et les moyens d'y répondre sont originaux car à notre connaissance aucune application à la PDT des théories des systèmes et de la commande n'a été menée jusqu'à présent. Les différents modèles et architectures de commande proposées sont autant de perspectives nouvelles que nous souhaitons explorer pour contribuer au développement de la thérapie photodynamique. Ce projet a reçu le soutien financier du CRAN, de l'Université Henri Poincaré et de la région Lorraine pour la construction d'une plateforme expérimentale destinée aux expériences *in vitro* et *in vivo* associées à ce projet. Ce dernier s'appuie sur un réseau de ressources humaines et scientifiques réparties sur plusieurs laboratoires.

Chapitre 8

Conclusion

Savoir pour prévoir, afin de pouvoir¹.

Au terme de 14 années de Recherche et d'Enseignement, la modélisation, au sens large du terme, reste, quelque soit son objectif, ma principale motivation et se retrouve naturellement au coeur de mon projet de Recherche.

Après ma thèse portant sur l'identification des systèmes linéaires multivariés et une période de prise de fonction, mes activités de Recherche se sont orientées vers la modélisation expérimentale des systèmes dynamiques interconnectés et leurs applications en ingénierie des systèmes biologiques. J'entends par modélisation expérimentale le développement et l'application de méthodes visant à déterminer un modèle mathématique à partir de données numériques observées ou issues d'expériences menées sur le système à étudier et des connaissances disponibles sur celui-ci en dehors de ces mesures.

Ce type d'approche est généralement pluridisciplinaire, intégrant expérimentation, métrologie, théories des systèmes et de leur commande, statistiques, optimisation et traitement de l'information. A cela on peut ajouter des éléments de base de la Physique, Chimie ou Biologie selon le domaine d'application de l'étude. Cette ouverture disciplinaire est, à mon avis, un des attraits de cette discipline. C'est en tout cas une des raisons qui m'ont poussé à choisir ce thème de recherche. Mes contributions dans ce domaine concernent d'une part, le développement et l'application de méthodes de modélisation expérimentale et d'autre part, la vulgarisation scientifique à propos de certains éléments constitutifs de ces approches. Une partie de mes travaux sur la représentation modulaire des systèmes interconnectés fondée sur le paradigme objet et sur la classification des définitions de l'identifiabilité peut être rangée dans ce registre.

Le projet scientifique que je propose traite du développement et de l'utilisation de méthodes de modélisation expérimentale en biologie et plus précisément en cancérologie. J'ai souhaité élaborer un projet à l'image de ma vision de la Recherche, réunissant pluridisciplinarité, intégration des connaissances, et progrès dans un tout fondé sur un collectif de scientifiques. Il est constitué de deux axes principaux. Le premier concerne la modélisation de la thérapie photodynamique pour l'aide au développement de nouveaux agents photosensibilisants et la maîtrise de la reproductibilité des réponses thérapeutiques. Le second point, plus récent, traite de la reconstruction de réseaux métaboliques pour l'aide à la compréhension des cascades de transmission intracellulaire dans

¹Auguste Comte, Isidore Marie Auguste François Xavier Comte de son nom complet, né le 19 janvier 1798 à Montpellier, mort le 5 septembre 1857 à Paris était un philosophe positiviste français. Il est souvent considéré en France comme le fondateur de la sociologie, terme qu'il reprendra de Sieyès. Il s'appuie sur les sciences dites "positives", aujourd'hui appelées "exactes" ou "dures", pour définir des lois d'organisation sociale.

le cadre du développement des thérapies ciblées. Mes contributions dans ces deux axes reposent sur l'utilisation de modèles paramétriques pour tenter de caractériser plus précisément certains phénomènes biologiques. Mais ces modèles ne constituent pas une finalité. Ils doivent servir d'une part, à discriminer des facteurs, prédire et optimiser les réponses aux traitements, et d'autre part, à réduire les temps d'étude, le nombre d'expériences et par conséquent le coût expérimental. Il y a un dénominateur commun à tous ces points : la planification expérimentale.

Les plans d'expériences dits *classiques* [Benoist *et al.*, 1994] sont des approches statistiques essentiellement utilisées dans des études de criblage de facteurs ou d'optimisation sur des procédés expérimentaux ou industriels. Une des principales applications en PDT serait la détermination empirique d'une dosimétrie optimale. Mais l'utilisation des plans d'expériences n'est possible que si l'on dispose d'une réponse quantitative du phénomène étudié. Les paramètres des modèles dynamiques que nous avons identifiés dans [Bastogne *et al.*, 2007b, Bastogne *et al.*, 2008, Dobre *et al.*, 2008] sont une façon de caractériser quantitativement les phases d'incorporation et de photoréaction en PDT. Ces paramètres sont d'autant plus intéressants qu'ils sont intelligibles au plan biologique. Pour améliorer la précision des paramètres estimés, le choix des signaux d'excitation est un point crucial [Pronzato, 2008]. La planification optimale des expériences en identification des systèmes est en partie une extension des plans d'expériences classiques au cas des systèmes dynamiques. Enfin, les modèles utilisés peuvent être non linéaires (vis-à-vis des variables et des paramètres), dotés d'un grand nombre de paramètres (> 10) et avoir un nombre de variables de mesure très inférieur à celui des variables d'état (en raison des difficultés techniques d'accès aux grandeurs biologiques concernées). Une façon d'étudier certaines propriétés du modèle, comme son identifiabilité, mais aussi d'estimer l'incertitude sur les paramètres estimés consiste à utiliser des plans d'expériences numériques [Jourdan, 2002]. Pour ces trois raisons, la planification expérimentale au sens large est le thème principal que je souhaite approfondir dans le cadre de ce projet de modélisation expérimentale des systèmes biologiques.

Ma trajectoire de recherche, composée des points marquants de mes travaux, est présentée à la figure 8.1 par une double hélice représentant les questions posées et les réponses proposées durant ces travaux.

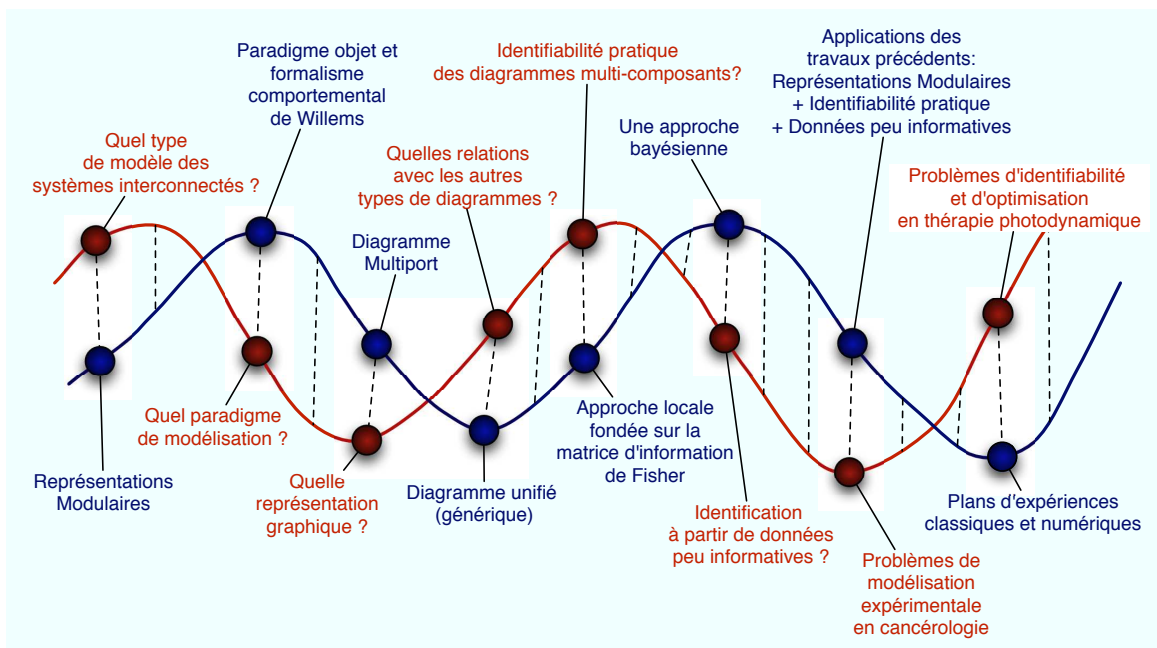


FIG. 8.1 – Trajectoires de recherche (2001-2008)

Enfin, après avoir défini les questions scientifiques contenues dans ce projet, je souhaite conclure

en abordant l'approche générale que j'ai choisie pour tenter d'y répondre. Autrement dit, j'aborde la question : *vers quel profil de chercheur ?* Si je devais représenter ce profil, je l'esquisserais probablement par un spectre de connaissance délibérément large plutôt que par un spectre étroit et pointu. Il n'y a aucun jugement de valeur dans mes propos, il s'agit seulement d'un choix. En effet, je souhaite clairement aborder dans la pratique les différents aspects de la modélisation expérimentale en partant du choix de l'instrumentation, de la planification des expériences, en passant par l'inférence statistique conduisant au modèle jusqu'à l'analyse et l'utilisation du modèle à des fins d'optimisation thérapeutique ou de commande des systèmes biologiques.

Toute idée claire que nous formons diminue notre esclavage et augmente notre liberté².

²Alain, de son vrai nom Émile-Auguste Chartier (Mortagne-au-Perche, 3 mars 1868 - Le Vésinet, 2 juin 1951, enterré au cimetière du Père-Lachaise) est un philosophe, journaliste et professeur français. Sa pensée se caractérise par un humanisme cartésien fidèle aux réalités concrètes. Il défend la liberté de l'individu contre la séduction de la puissance et le citoyen contre le pouvoir. Ses convictions pacifistes le font apparaître comme le philosophe du radicalisme.

Troisième partie

Annexes

Annexe A

A multiport object-oriented diagram for batch system modelling. Methodology and implementation, *Simulation Practice and Theory*, 2004



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Simulation Modelling Practice and Theory 12 (2004) 425–449

**SIMULATION
MODELLING**
PRACTICE AND THEORY

www.elsevier.com/locate/simpat

A multiport diagram for batch system modeling. Methodology and implementation

T. Bastogne *

Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), CNRS UMR 7039, Université Henri Poincaré, Nancy 1, BP 239, Vandœuvre-lès-Nancy Cedex F-54506, France

Received 12 March 2003; received in revised form 8 April 2004; accepted 4 June 2004

Available online 23 July 2004

Abstract

This article presents a new object-oriented model structure, entitled multiport diagram, which has been developed to deal with the hybrid nature of batch systems and the heterogeneity of knowledge (theoretical and experimental). The object-oriented paradigm of the multiport diagram is described by the Willem's behavioral modeling formalism which brings a reliable and suitable mathematical framework, independent of any programming language. The proposed modeling procedure is based on object-modeling and system identification techniques. It is made up of five main steps: the hierarchical decomposition of the process into module classes, the modules modeling, their interconnection into a multiport diagram, its implementation into a simulation platform and its calibration. An application to a simple batch system is detailed throughout the paper to illustrate the elaboration of the multiport diagram. Its implementation has been supported by the physical modeling language Modelica[®] and its simulation has been performed in the environments Dymola[®] and Matlab[®].

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Modeling; Simulation; Object-modeling approach; Batch process

1. Introduction

Modeling and simulation are two important disciplines which are common to all fields of engineering and science. Analysis of physical systems, better understanding of the process operation, design of new engineering systems, training, prediction of

* Tel.: +33-3-83-68-44-73/40-00; fax: +33-3-83-68-44-62.

E-mail address: thierry.bastogne@cran.uhp-nancy.fr (T. Bastogne).

the internal and external behaviors, safety certification, reproduction of failures and structural analysis for control or maintenance are some of the main reasons which have encouraged the development of modeling and simulation methods. Since the advent of cybernetics [30], a large amount of literature on modeling and simulation of complex systems has been published [3,7,20,32].

Despite all these reasons and advances, the development of a global, transparent and flexible modeling procedure from the decomposition into basic components to the simulation is still a challenge, both for industry applications and engineering education [16,23]. This need is particularly necessary for modeling batch processes in the Chemical, Pharmaceutical, Pulp and Paper, and Food and Beverage industries.

One significant problem is the *hybrid* nature of batch processes which exhibit both discrete state and continuous state dynamics. Moreover, batch processes are often large-scale industrial plants composed of multi-domain components. Among the most popular simulation platforms, the majority are very user friendly but restricted to specific domains of engineering, e.g. Flowmaster¹ devoted to network fluid flow analysis, Pspice² [22] for analog modeling of electrical circuits or Adams³ and Simpack⁴ for modeling of mechanical systems.

Another difficulty is the causal nature of components. Indeed, a physical system is noncausal by nature [7], but since the definition of the CSSL (Continuous System Simulation Language) standard in 1967 [26], most of the modeling languages such as Simulink⁵ [14] are essentially block oriented with input and output variables. If the causal and noncausal modeling approaches have similar performances regarding simulation result, the noncausal models have the advantage of being modular. Nevertheless, the problem of causality is more complex than first appears. Indeed, in particular cases such as control algorithms or communication devices, a causal architecture is implicitly and naturally imposed. Consequently, an efficient modeling methodology has to take into account these differences of causality features.

At last, the a priori and theoretical knowledge about the process is never completely available and the experimental modeling is often required. The combination of theoretical modeling and identification is the most frequently used approach, simply due to the fact that it should exhibit the best properties of both procedures [19]. In a classical approach, the system structure is defined through theoretical modeling, while the values of the parameters are determined by the use of experimental techniques. The mathematical structure is generally defined after multiple variable-substitutions which transform the equations system into a parsimonious structure in which physical components of the process do not explicitly appear. Hence, if only one element changes, it is generally the whole structure which will have to be modified. This sensitivity of the structure to the slightest change of the process, points out

¹ <http://www.flowmaster.com/>

² <http://www.pspice.com/>

³ <http://www.adams.com/>

⁴ <http://www.simpack.de/>

⁵ <http://www.mathworks.com/products/simulink/>

the impossibility to perpetuate and capitalize on the modeling effort with this usual modeling approach.

However since 1990, efforts have converged to develop both object-oriented modeling approaches and hybrid formalisms. The object-oriented paradigm facilitates the reuse of all or part of the object-models, and introduces attractive aspects like modularity and inheritance in the modeling procedure. Some formalisms like the Bond graphs can be allied with the class of object-oriented models [6]. Hybrid Petri nets, switched Bond graphs, hybrid automata or mixed logical dynamical form [5] are some of the new representations proposed to describe the behavior of hybrid dynamic systems. These formalisms are particularly appropriate for model based diagnosis, supervision and control applications because they allow stability and reachability analysis of hybrid systems. At the same time, textual modeling languages have been designed to deal with hybrid issues, e.g. Modelica [11], YASMA [27] or χ [13], by mixing differential–algebraic equations and discrete events [32] despite the variable structure of some hybrid systems. These object-oriented languages are particularly appropriate for building ‘high-fidelity’ dynamic models [18], i.e. models for simulation, training or safety certification purposes. In parallel, multiformalism platforms of simulation have been proposed, e.g. Dymola/Modelica [10], YAHMST/YASMA [27], gPROMS [2], Omola [1] or HyBrSiM [21].

All these advances have provided languages and compilers with a consistent simulation of complex systems. However, one can wonder whether having so many languages and compilers is not essentially an obstacle. Indeed this heterogeneity of formalism added to their frequent changes can become a serious drawback for the capitalization of the modeling efforts [4] particularly in terms of portability. Hence it would be interesting for the modeling procedure to be initially independent of any programming language. The behavioral formalism of systems theory proposed by Willems in 1986 [31] provides a mathematical paradigm for interconnected systems modeling and could be an answer to this problem.

The first goal of this study is therefore to examine the suitability of the Willem’s behavioral formalism for the description of the object-oriented paradigm in order to provide a bridge between them. A second objective is to develop an object-oriented model structure (multiport diagram) and a modeling procedure that would initially be independent of any existing modeling language. The last objective is to show that the implementation effort of the multiport diagram into a modeling language like Modelica is slight. An application to a simple batch system is detailed throughout the paper to illustrate the elaboration, implementation, simulation and calibration of the multiport diagram.

This paper is organized as follows. In Section 2, statements, specifications, motives and framework of this research design are defined. A simple batch process composed of a mixing unit is also presented and used afterwards as an illustrative example to point out benefits and limits of the modeling method. In Section 3, the basic concepts of the object-oriented paradigm are described in the Willem’s behavioral framework. The semantics of the multiport diagram is detailed in Section 4 and the associated object-modeling procedure is described in Section 5. Its

implementation is developed in Section 6. The simulation and calibration aspects are examined in Section 7. Section 8 intends to assess the contributions of the proposed modeling approach compared to the specifications stated at the beginning. Finally, benefits, limits and outcomes are summed up in conclusion.

2. Towards an object-oriented modeling approach

2.1. Basic statements and modeling requirements

The following list is not exhaustive but presents some of the main modeling requirements for training, reproduction failures or simulation purposes:

- User interface: the modeling procedure and the model have to be comprehensive for all and not only by the experts. Moreover, to deal with the complexity of the model, levels and details of the hierarchical decomposition have to be described.
- Portability: once written, the model can be used anywhere.
- Multi-disciplinarity: describing every domain of engineering and science.
- Polymorphism: allowing multiple formalisms, such as differential or difference equations to describe the behavior of components.
- Semi-physical modeling: taking into account identification results (black-box models) or empirical knowledge in the modeling diagram.
- Hypothesis framework: encapsulating hypothesis of each model in its object class.
- Modularity or flexibility: updating parts of the model according to the process evolution or the possibility to easily remove an object without changing the rest of the model.
- Re-usability: capitalizing on the modeling effort by reusing the objects for other modeling tasks.

Secondly, it will be assumed that the examined process can be decomposed into components in such a way that each component is completely characterized by theoretical laws, empirical equations or by experimental models derived from the collected data.

2.2. Motivating example: a mixing unit

An illustrative example is examined throughout this paper to point out aspects of the proposed modeling approach. The system, shown in Fig. 1(a), is a batch unit composed of a mixing tank inspired by a slurry blending tank presented in [8]. The function of this elementary chemical process is to mix two chemical components denoted A and B. The inflow rates are adjusted by PID controllers via a pump and a linear valve. The whole process is supervised by a Programmable Logical Controller (PLC). The control recipe of the batch production is defined by a Petri net shown in Fig. 1(b) in which four sequential phases are defined. The main problems inherent to the modeling of such a system are:

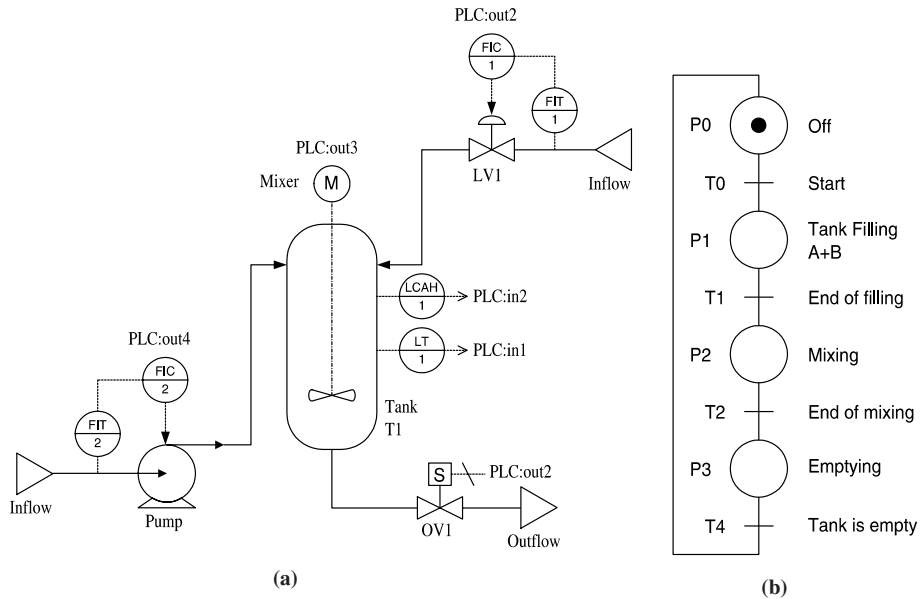


Fig. 1. Mixing unit: (a) process and instrumentation diagram; (b) control recipe.

- *The hybrid nature of the process.* Elements like the tank or the pump are continuous-state, others like the On–Off valve are discrete-state components. Moreover, the whole process behaves as a cycle of discrete events.
- *The variety of knowledge.* Some elements of the process can be described by physical equations, e.g. the tank, and others by experimental models, e.g. the behavior of the pump described by a transfer function.
- *The hybrid nature of description.* Causal and noncausal models are mixed in the model structure. A valve is a physical system, i.e. noncausal while a PID controller is a control algorithm, i.e. a causal system.

2.3. Position of the diagram

Object-oriented models of interconnected systems are generally based on a modular and graphic structure. The one proposed herein is entitled *multiport diagram*. Fig. 2 puts it into a general modeling and simulation framework [32]. The multiport diagram is composed of modules and links which may be described by a reliable mathematical formalism borrowed from the behavioral approach of the systems theory proposed by Willems [31]. The mathematical syntax of modules and links may then be implemented into an object-oriented modeling language like Modelica. The latter is finally compiled and executed in the simulation platform Dymola [10].

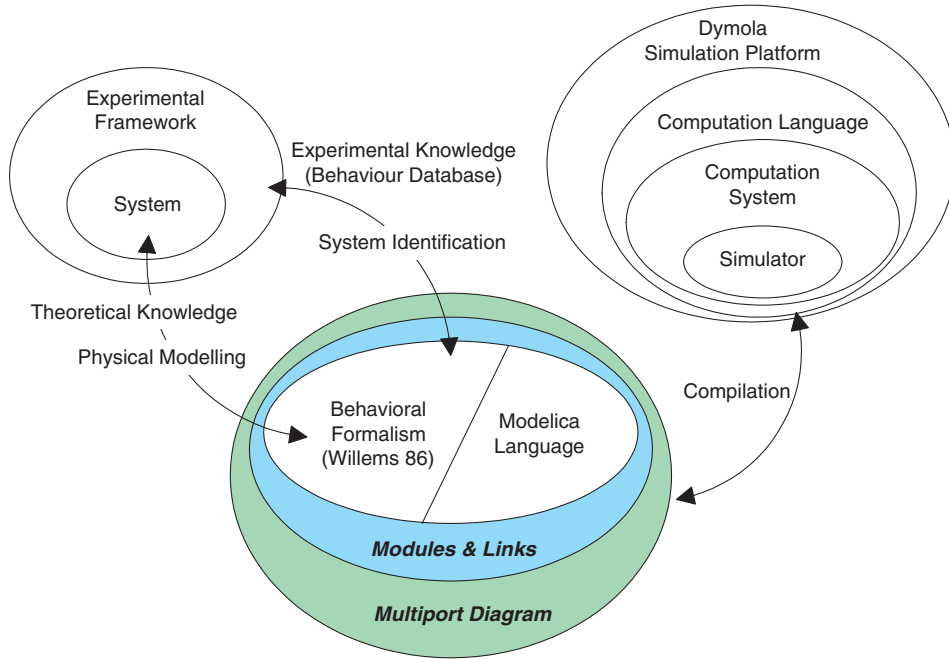


Fig. 2. Modeling and simulation framework.

3. Basic concepts of the object-oriented paradigm

In this section, the main concepts of object-orientation are reviewed and interpreted in the behavioral framework [24]. Table 1 summarizes some basic notations used herein. One main specification of the object-modeling paradigm is to gather data and data processings in the same autonomous structure called *object*. This encapsulation process (data and behavior) can be defined by Eq. (1).

$$\mathbf{O} = (\cup_{\mathbf{O}}, B_{\mathbf{O}}, P_{\mathbf{O}}) \quad (1)$$

where \mathbf{O} denotes the object, $\cup_{\mathbf{O}}$: the data *universum*, $B_{\mathbf{O}}$: its behavior and $P_{\mathbf{O}}$ contains its communication ports or interfaces by which it communicates with its environment. A major difference between the objects used at the origin in programming languages and those used for physical systems modeling is that contrary to con-

Table 1
Basic notations

Reference	Description
\mathbb{D}	Set, space
\mathbf{D}	Object-class
\mathcal{D}	Instance

ventional objects, physical models are associated to a temporal semantics. Consequently, the data universum can be defined by

$$\mathbb{U}_{\mathbf{O}} = \mathbb{T} \times \Theta \times \mathbb{W} \quad (2)$$

where \mathbb{T} denotes the time axis, Θ : the parameter space, \mathbb{W} : the variable space and \times the cartesian product. This temporal semantics makes an object analog to the concept of system in cybernetics. According to the behavioral approach of systems theory, the behavior of an object can be expressed as follows:

$$B_{\mathbf{O}} = (t \in \mathbb{T}, \theta \in \Theta, w(t) \in \mathbb{W} \mid (4)) \quad (3)$$

$$f_1(t, \theta, w) = f_2(t, \theta, w) \quad (4)$$

where t denotes the time variable, θ : the vector of parameters and $w(t)$: that of variables. $f_1(\cdot)$, $f_2(\cdot)$ express the behavioral equations of the object. But the principal utility of the encapsulation remains the privatization of the access to the data. Indeed, the concept of object also makes it possible to legalize and limit the access of a limited number of variables (known as external). These variables enable it to communicate with the outside via interfaces or ports of communication. We will model the external variables of an object by *manifest* variables and the internal or local variables by *latent* variables, by respecting the terminology suggested by Willems. The complete behavior of the object is then defined by

$$B_{\mathbf{O}} = (t \in \mathbb{T}, \theta \in \Theta, w(t) \in \mathbb{W}, l(t) \in \mathbb{L} \mid \text{Eq. (6)}) \quad (5)$$

$$f_1(t, \theta, w, l) = f_2(t, \theta, w, l) \quad (6)$$

where $w(t)$ and $l(t)$ correspond to the vectors of manifest and latent variables respectively. \mathbb{W} is the manifest signal space and \mathbb{L} the latent variable space.

3.1. Concepts of class and instance

Objects are organized in *classes*. A class is a paradigm defining the behavior and the variables for a particular type of object. Any object designed from this paradigm is an *instance* of this class. Instances are the physical representations of objects in the model. The class–instance relationship is symbolized by \Rightarrow . For example, $\mathbf{A} \Rightarrow \mathcal{A}_1, \mathcal{A}_2$ means that \mathcal{A}_1 and \mathcal{A}_2 are two instances of \mathbf{A} . As shown in Eq. (7), the instances and class are identical by their form and their behavior, but their parameters and variables generally contain different values.

$$\mathbb{U}_{\mathcal{A}_1} = \mathbb{U}_{\mathcal{A}_2} = \mathbb{U}_{\mathbf{A}} \quad (7)$$

$$B_{\mathcal{A}_1} = B_{\mathcal{A}_2} = B_{\mathbf{A}} \quad (8)$$

$$P_{\mathcal{A}_1} = P_{\mathcal{A}_2} = P_{\mathbf{A}} \quad (9)$$

3.2. Concept of inheritance

The types of classes result from a stage of system structuring. They are organized in a specialization-generalization hierarchy. The latter naturally induces superclass/subclass associations among classes. The behavior of superclasses are inherited by their subclasses. Given two object-classes: **A** and **B**, if **A** is a super-class of **B**, noted **B/A**, then the complete behavior of **B/A** is defined by

$$B_{\mathbf{B}/\mathbf{A}} = B_{\mathbf{B}} \times B_{\mathbf{A}} \quad (10)$$

where $B_{\mathbf{B}}$ represents the specific behavior of the free-class **B**. But the inheritance process also implies that each class of a hierarchy inherits the data and ports of its superclasses, which implies that

$$\mathbb{W}_{\mathbf{B}/\mathbf{A}} = \mathbb{W}_{\mathbf{A}} \times \mathbb{W}_{\mathbf{B}} \quad (11)$$

$$P_{\mathbf{B}/\mathbf{A}} = P_{\mathbf{A}} \times P_{\mathbf{B}} \quad (12)$$

4. Semantics of the multiport diagram

In this section, the composition of a multiport diagram, noted Δ , is described in the behavioral framework. As shown in Eq. (13), such a diagram is composed of two object-classes: modules and links.

$$\Delta = \{O, L\} \quad (13)$$

$O = \{\mathcal{O}_1, \dots, \mathcal{O}_m\}$ is a set of module instances which compose the diagram and $L = \{\mathcal{L}_1, \dots, \mathcal{L}_n\}$ is a set of link instances which allow the modules to exchange energy and information with other modules. Each module instance of O is associated with a component of the system to model, and L describes the interconnection architecture of the diagram. m and n are the number of modules and links in Δ .

4.1. Module class

As shown in Fig. 3, the general description of a module object class: **O** is based on six attributes.

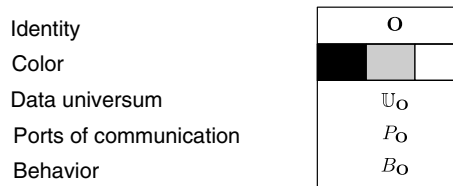


Fig. 3. General description of a module.

- Its *identity* is composed of its name relative to the function of the component and can be completed by an icon which graphically represents the object. Symbolic representations of the ISO norms (ISO 3511-2:1984 and ISO 3511-3:1984) are used as standard icons in order to improve the legibility of the model in an industrial framework
- Its *behavioral model*: $B_{\mathbf{O}}$ is defined by Eq. (6). Other formalisms such as transfer functions, block diagrams, bond graphs, Petri nets, etc. can be used to describe the behavior of the module. θ is a vector of parameters while $w(t)$ and $l(t)$ contain the manifest and latent variables of the model respectively.
- Its data *universum* is defined by $\mathbb{U}_{\mathbf{O}} = (\mathbb{T} \times \Theta \times \mathbb{W} \times \mathbb{L})$.
- Its *communication ports* or interfaces by which it communicates with its environment, $P_{\mathbf{O}}$ is a set of port instances, defined by

$$P_{\mathbf{O}} = \{\mathcal{P}_{\mathbf{O},k}\} \tag{14}$$

where $\mathcal{P}_{\mathbf{O},k}$ is the k th port instance of \mathbf{O} .

- Its *color* defined, by analogy with the system identification terminology, according to the a priori knowledge about the object, i.e.:
 - *white box* if the theoretical laws or physical equations and the parameters values of parameters are known or considered to be satisfactory,
 - *grey box* if there only exists partial knowledge of the object, i.e. values of some parameters or the mathematical structure of physical equations,
 - *black box* if no a priori knowledge about the object is available.
- Its *hypothesis* stated in the formulation of $B_{\mathbf{O}}$.

4.2. Port class

A port is a terminal of communication attached to an object. Two main classes of ports are considered: the *power* ports and the *information* ports which allow objects to exchange energy and information flows respectively. The class of power ports is divided into physical (\mathbf{P}_P) and thermodynamical (\mathbf{P}_T) ports while the class of information ports is divided into signal (\mathbf{P}_S) and data (\mathbf{P}_D) ports. Types of ports are listed in Table 2 and their icons are shown in Fig. 4.

- *Physical* ports. As shown in Fig. 4, $\mathcal{P}_{\mathcal{O}1.1}, \mathcal{P}_{\mathcal{O}2.1} \Leftarrow \mathbf{P}_P$ are symbolized by a black circle. The state of a physical port is defined by a couple of *across/through*

Table 2
Types of ports

Type of port: \mathbf{P}	Notation	Variables	Signal space: \mathbb{U}_P
Physical port	\mathbf{P}_P	(across \times through)	\mathbb{R}^2
Thermodynamical port	\mathbf{P}_T	(across \times across \times through \times through)	\mathbb{R}^4
Signal port	$\mathbf{P}_{S-}, \mathbf{P}_{S+}$	oriented signal	\mathbb{R}
Data port	\mathbf{P}_D	signal	\mathbb{R}

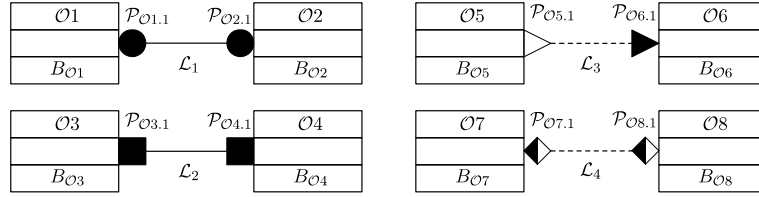


Fig. 4. Types of links and ports.

variables: $\mathbf{P}_P = (\alpha(t), \varphi(t))$. The power $P(t)$ associated with a physical port is given by $P(t) = \alpha(t) \cdot \varphi(t)$. By convention, the positive flow of *through* variables is oriented into the module. This convention is used to establish the power balance equation in each module.

- *Thermodynamical* ports. $\mathcal{P}_{\mathcal{O}3,1}, \mathcal{P}_{\mathcal{O}4,1} \Leftarrow \mathbf{P}_T$ are symbolized by a black square. The state of a thermodynamical port is defined by a triplet of physical variables—two *across* variables: pressure and temperature, and two *through* variables: volume flow rate and heat flow rate.
- *Signal* ports. $\mathcal{P}_{\mathcal{O}6,1} \Leftarrow \mathbf{P}_{S+}, \mathcal{P}_{\mathcal{O}5,1} \Leftarrow \mathbf{P}_{S-}$ are causal interfaces by which objects exchange input and output signals: $\mathbf{P}_{S+} = (u(t))$ or $\mathbf{P}_{S-} = (y(t))$ symbolized by a black and a white arrow respectively.
- *Data* ports. $\mathcal{P}_{\mathcal{O}7,1}, \mathcal{P}_{\mathcal{O}8,1} \Leftarrow \mathbf{P}_D$ are noncausal interfaces by which objects exchange data. The flow causality is not pre-established. These ports are symbolized by a black and white diamond.

Note that this proposition of interfaces (information and power ports) is not a limited description and can be extended by personal ports developed by the user. However, as suggested in [7], modelers are advised not to define the ports of their models arbitrarily, but to restrain themselves, and only use proven connection mechanisms.

4.3. Link class

A link class \mathbf{L} is a specific object which describes the mode of connexion, i.e. the interconnection equations, between the modules. A link class is defined by two attributes:

$$\mathbf{L} = (P_L, B_L) \quad (15)$$

where $P_L = \{\mathbf{P}_{\mathcal{O}i,k}, \dots, \mathbf{P}_{\mathcal{O}i,l}\}$ is the set of ports connected by \mathbf{L} , $\mathbf{P}_{\mathcal{O}i,k}$ denoting the k th port of the module class $\mathbf{O}i$, and B_L is the behavioral model of the link which defines the interconnexion law. This interconnection law depends on the class of the connected ports. Given the four classes of ports described in the previous paragraph, four interconnection laws, noted $B_{L_P}, B_{L_T}, B_{L_S}$ and B_{L_D} , are defined:

$$B_{L_P} = \left\{ \left(\begin{pmatrix} \mathbf{P}_1.\alpha \\ \vdots \\ \mathbf{P}_r.\alpha \end{pmatrix} \in \mathbb{A}^r, \begin{pmatrix} \mathbf{P}_1.\varphi \\ \vdots \\ \mathbf{P}_r.\varphi \end{pmatrix} \in \mathbb{F}^r \mid \begin{pmatrix} \mathbf{P}_1.\alpha(t) = \dots = \mathbf{P}_r.\alpha(t) \\ \mathbf{P}_1.\varphi(t) + \dots + \mathbf{P}_r.\varphi(t) = 0 \end{pmatrix} \right) \right\} \quad (16)$$

$$B_{L_T} = \left\{ \left(\begin{pmatrix} \mathbf{P}_1.p \\ \vdots \\ \mathbf{P}_r.p \\ \mathbf{P}_1.\tau \\ \vdots \\ \mathbf{P}_r.\tau \end{pmatrix} \in \mathbb{A}^{2r}, \begin{pmatrix} \mathbf{P}_1.q \\ \vdots \\ \mathbf{P}_r.q \\ \mathbf{P}_1.f \\ \vdots \\ \mathbf{P}_r.f \end{pmatrix} \in \mathbb{F}^{2r} \mid \begin{pmatrix} \mathbf{P}_1.p(t) = \dots = \mathbf{P}_r.p(t) \\ \mathbf{P}_1.\tau(t) = \dots = \mathbf{P}_r.\tau(t) \\ \mathbf{P}_1.q(t) + \dots + \mathbf{P}_r.q(t) = 0 \\ \mathbf{P}_1.f(t) + \dots + \mathbf{P}_r.f(t) = 0 \end{pmatrix} \right) \right\} \quad (17)$$

$$B_{L_S} = \{ \mathbf{P}_1.u \in \mathbb{I}, \mathbf{P}_2.y \in \mathbb{O} \mid \mathbf{P}_1.u(t) := \mathbf{P}_2.y(t) \} \quad (18)$$

$$B_{L_D} = \{ (\mathbf{P}_1.w_1, \mathbf{P}_2.w_2) \in \mathbb{R}^2 \mid \mathbf{P}_1.w_1(t) = \mathbf{P}_2.w_2(t) \} \quad (19)$$

B_{L_P} , B_{L_T} , B_{L_S} and B_{L_D} represent the behavioral models of physical, thermodynamical, signal and data links respectively. $\mathbf{P}.x(t)$ corresponds to the variable $x(t)$ attached to the port \mathbf{P} . \mathbb{A} , \mathbb{F} , \mathbb{I} and \mathbb{O} denote the domains of *across*, *through*, *input* and *output* variables respectively. $r = \text{card}(\mathbf{L})$ is the number of ports interconnected by the power link \mathbf{L} . In order to make the distinction between the information and energy flows in the multiport diagram, power (\mathbf{L}_P , \mathbf{L}_T) and information (\mathbf{L}_S , \mathbf{L}_D) links are represented by dotted and solid lines respectively. Note finally that B_{L_S} is based on a numerical assignment ($:=$), i.e an oriented equality, while B_{L_S} is based on a pure equality ($=$), i.e. no a priori or pre-established order of computation.

5. An object-modeling procedure

The constitution of the multiport diagram, summed up in Fig. 5, is made up of five main steps: the hierarchical decomposition of the process into module classes, the modules modeling, their interconnection into a multiport diagram, its implementation and its calibration. Fig. 5 also points out the role of system identification techniques in this object-modeling procedure: on the one hand for the estimation of black- and grey-box modules, and on the other hand for the calibration of the multiport diagram. The problem in interfacing theoretical with experimental knowledge is solved by the modularity property of the object-oriented paradigm which allows the user to connect white- and black-box modules independently of their behavioral models. As shown in Fig. 5 by the arrows going from the falsification step, the modeling procedure is always an iterative process. Indeed if the model is falsified, some hypothesis, e.g. the model structure or the experimental protocols, have to be called into question.

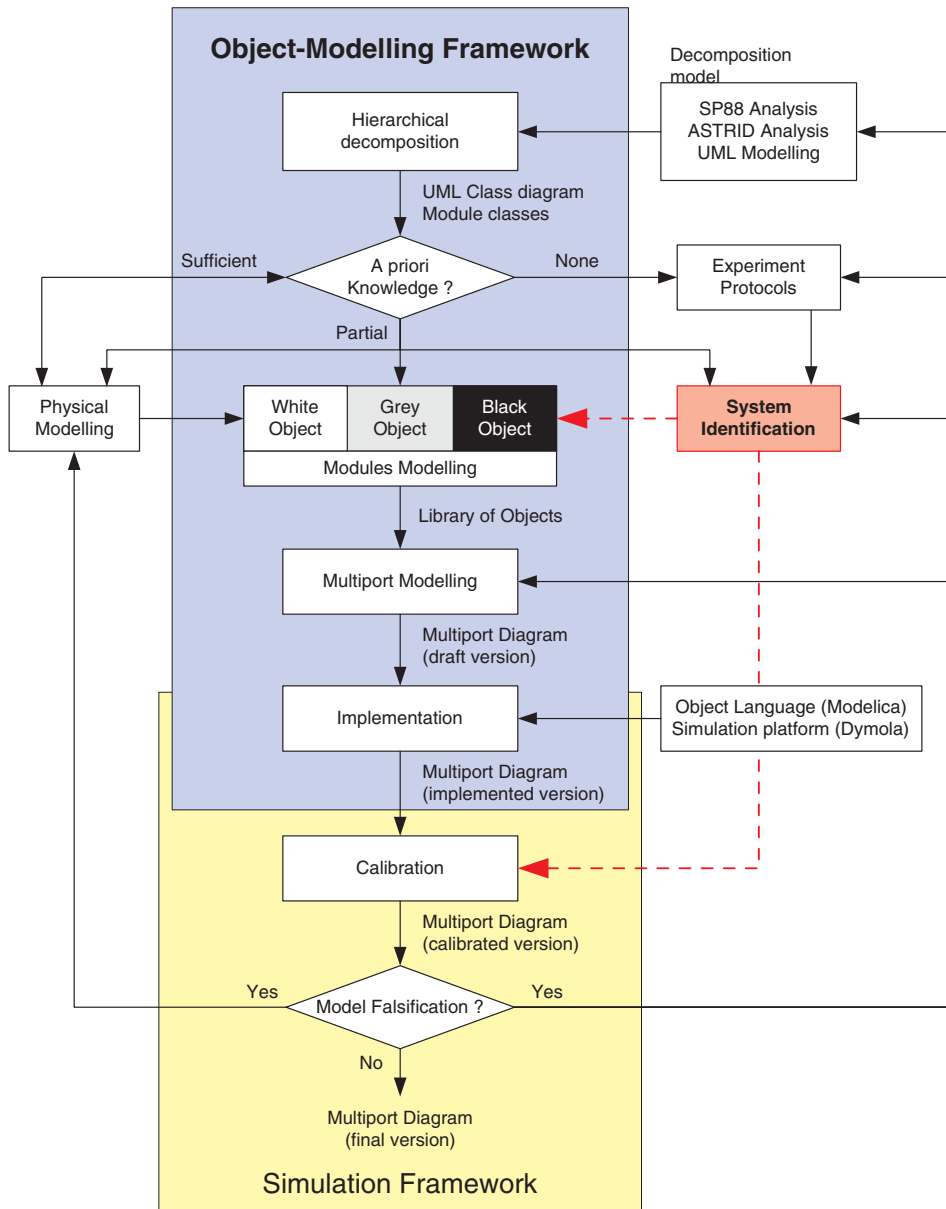


Fig. 5. An object-modeling procedure.

5.1. UML class diagram based on the ASTRID decomposition model

The first step of the object-modeling procedure deals with the complexity and the large scale of the process by splitting it up into increasingly detailed subparts called

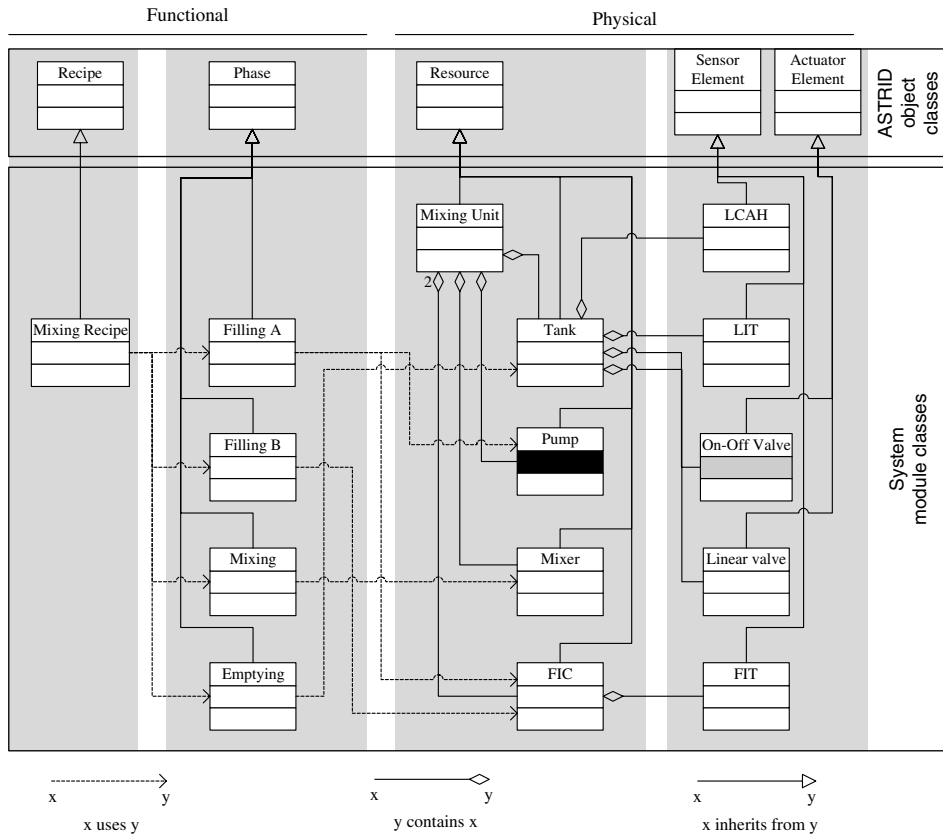


Fig. 6. UML class diagram of the mixing unit.

‘modules’. In the area of batch process manufacturing, standards of decomposition models have been recommended to describe their production units, e.g. the SP88 recommendation of the Instrumentation, Systems and Automation Society or ASTRID [17]: a bottom-up analysis of multipurpose batch processes originally developed by Rhône-Poulenc.⁶ This SP88-complementary guideline is composed of four classes of hierarchical objects: recipes, phases (functions), resources and elements (actuators and sensors). The behavior of each object class is defined by a generic Petri net. Fig. 6 shows the ASTRID decomposition of the mixing unit into 19 modules. The Unified Modeling Language (UML) [25] is used to express their dependency relationships via usage and composition links. A usage relationship between two objects is described by a dotted arrow meaning ‘x uses y’. A composition relationship is illustrated with a diamond meaning ‘y contains x’. Finally, generalization links, described by an ‘open triangle’ arrow, are added to the diagram, indicating that one class is a

⁶ <http://www.rhodia.com/>

subclass (a specialized form) of the other. The result of this decomposition step is expressed in the form of a UML class diagram which points out the ‘static’ structure and enumerates the module classes of the model.

5.2. Modules modeling

This second step aims at defining the triplet: $(\cup_{\mathbf{O}}, B_{\mathbf{O}}, P_{\mathbf{O}})$ for all the module classes previously enumerated in the UML class diagram. Three consecutive phases are required. The a priori knowledge about each component of the system is used firstly to completely or partially define the behavioral model of its module. Secondly, whether the a priori knowledge is complete, fragmentary or null, a color attribute (white, grey or black) is affected to the module class. In our example, the On–Off valve and the pump are regarded as grey-box and black-box modules respectively. The number of grey- and black-box modules in the UML class diagram informs the modeler about the experimental effort to perform in order to obtain a complete modeling of the process. Finally, identifiability analysis and system identification techniques are used to get experimental models of grey- and black-box modules. The complete description of a module class is finally presented in a module sheet. The latter contains all the information (name, icon, data, model, ports and hypothesis) required for an implementation of the module into any programming language. Tables 3 and 4 show two examples of module sheets which describe the actuator: **A** and the On–Off valve: **OV** module classes respectively. By sign convention, the *through* variables, e.g. (q_1, q_2) , are always oriented into the module. The parameter K_o of the valve is assumed to be unknown. In consequence, the instance $\mathcal{OV}1 \leftarrow \mathbf{OV}$ is regarded as a grey-box module.

Table 3
Module sheet of the Actuator

Module name: Actuator; Symbol: A	
Inheritance: none	
Icon: none	
Universum data: $\cup_{\mathbf{A}} = (\mathbb{T} \times \mathbb{L}_{\mathbf{A}})$	
$\left\{ \begin{array}{l} t \in \mathbb{T} = \mathbb{R}^+ \\ l(t) = (P_N, P_F, T_f, T_r) \in \mathbb{L}_{\mathbf{A}} = \mathbb{B}^4 \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} P_N, P_F : \text{ normal and fault states} \\ \text{of the actuator} \\ T_f, T_r \text{ logical conditions associated} \\ \text{with the transitions} \end{array} \right\} \quad (20)$
Behavioral model: $: B_{\mathbf{A}} = \{t \in \mathbb{T}, \theta \in \mathcal{O}_{\mathbf{A}}, w \in \mathbb{W}_{\mathbf{A}}, l \in \mathbb{L}_{\mathbf{A}} \mid \text{figure below}\}$	
with: $T_r = T_f = \text{false}$	
Ports: none	
Hypothesis: none	

Table 4
Module sheet of the On–Off valve

Module name: On/Off valve; Symbol: OV
Inheritance: Actuator A
Icon:
<p>Universum data: $\mathbb{U}_{OV} = (\mathbb{T} \times \Theta_{OV} \times \mathbb{W}_{OV} \times \mathbb{L}_{OV})$</p> $\left\{ \begin{array}{l} t \in \mathbb{T} = \mathbb{R}^+ \\ \theta = K_o \in \Theta_{OV} = \mathbb{R} \\ w(t) = (p_1(t), p_2(t), q_1(t), q_2(t), u(t)) \in \mathbb{W}_{OV} = \mathbb{R}^5 \\ l(t) = (z(t), \Delta p(t), Q(t)) \in \mathbb{L}_{OV} \\ \mathbb{L}_{OV} = \{Open; Close\} \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \end{array} \right. \left \begin{array}{l} p_1(t), p_2(t) : \text{pressures} \\ q_1(t), q_2(t), q(t) : \text{flow rates} \\ u(t) : \text{control signal} \\ z(t) : \text{opening/closure state} \\ \Delta p(t) : \text{differential pressure} \end{array} \right. \quad (21)$
<p>Behavioral model: $B_{OV/A} = \{t \in \mathbb{T}, \theta \in \Theta_{OV}, w \in \mathbb{W}_{OV}, l \in \mathbb{L}_{OV} \mid (22)\}$</p> $\left\{ \begin{array}{l} z(t) = Open \quad \text{if } \{u(t) > 0\} \\ z(t) = Close \quad \text{if } \{u(t) \leq 0\} \\ q(t) - K_o * \Delta P(t) = 0 \quad \text{if } C_1 = true \\ q(t) = 0 \quad \text{if } C_2 = true \\ C_1 = (z(t) = Open) \quad \text{and} \quad \mathbf{A}.P_N = true \\ C_2 = (z(t) = Closed) \quad \text{or} \quad \mathbf{A}.P_F = true \\ q(t) = q_1(t) \\ q(t) = -q_2(t) \\ \Delta p(t) = p_1(t) - p_2(t) \end{array} \right. \quad (22)$
<p>Ports: $P_{OV} = \{\mathcal{P}_{OV.1}, \mathcal{P}_{OV.2}, \mathcal{P}_{OV.3}\}$</p> $\left\{ \begin{array}{l} \mathcal{P}_{OV.1} = (p_1(t), q_1(t)) \\ \mathcal{P}_{OV.2} = (p_2(t), q_2(t)) \\ \mathcal{P}_{OV.3} = (u(t)) \end{array} \right. \quad (23)$
Hypothesis: the flow is assumed to be laminar

5.3. Multiport object-oriented diagram

As shown in Fig. 7, the multiport of the mixing unit: Δ_{MU} is defined by

$$\Delta_{MU} = (O_{MU}, L_{MU}) \quad (24)$$

It is composed of 14 module instances: $O_{MU} = \{\mathcal{F}\mathcal{I}\mathcal{C}1, \mathcal{F}\mathcal{I}\mathcal{C}2, \dots, \mathcal{O}\mathcal{V}1, \dots, \mathcal{V}\mathcal{M}1\}$. The behavioral model of each instance is inherited from the one of its class but its variables generally contain different values. For instance, the behavioral model of $\mathcal{O}\mathcal{V}1$ is defined as follows:

$$B_{\mathcal{O}\mathcal{V}1} = B_{OV}(K_o, \alpha_1(t), \alpha_2(t), \varphi_1(t), \varphi_2(t), l_1(t), l_2(t), l_3(t)) \quad (25)$$

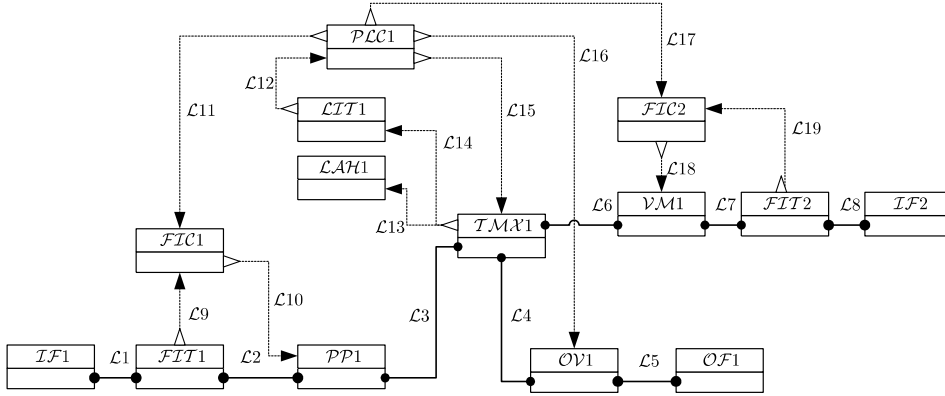


Fig. 7. Multiport diagram of the mixing unit.

where $(\alpha_1(t), \alpha_2(t))$ denote two *across* variables associated with pressure $(p_1(t), p_2(t))$, $(\varphi_1(t), \varphi_2(t))$: two *through* variables associated with flow rates $(q_1(t), q_2(t))$ and $(l_1(t), l_2(t), l_3(t))$: three latent variables corresponding to $(z(t), \Delta p(t), Q(t))$. These modules instances are connected by 19 links: $L_{MU} = \{\mathcal{L}1, \dots, \mathcal{L}19\}$ corresponding to the exchanges of hydraulic energy and information between the components, with: $\mathcal{L}1, \dots, \mathcal{L}8 \leftarrow \mathbf{L}_P$ and $\mathcal{L}9, \dots, \mathcal{L}19 \leftarrow \mathbf{L}_S$. The set of ports connected by these links are given by

$$P_{\mathcal{L}1} = \{\mathcal{P}_{\mathcal{F}\mathcal{F}1.1}, \mathcal{P}_{\mathcal{F}\mathcal{F}\mathcal{F}1.1}\} \quad (26)$$

$$P_{\mathcal{L}2} = \{\mathcal{P}_{\mathcal{F}\mathcal{F}\mathcal{F}1.2}, \mathcal{P}_{\mathcal{P}\mathcal{P}1.1}\} \quad (27)$$

$$\vdots \quad (28)$$

$$P_{\mathcal{L}8} = \{\mathcal{P}_{\mathcal{F}\mathcal{F}\mathcal{F}2.2}, \mathcal{P}_{\mathcal{F}\mathcal{F}2.1}\} \quad (29)$$

$$P_{\mathcal{L}9} = \{\mathcal{P}_{\mathcal{F}\mathcal{F}\mathcal{F}1.3}, \mathcal{P}_{\mathcal{F}\mathcal{F}\mathcal{G}1.1}\} \quad (30)$$

$$\vdots \quad (31)$$

$$P_{\mathcal{L}19} = \{\mathcal{P}_{\mathcal{F}\mathcal{F}\mathcal{F}2.3}, \mathcal{P}_{\mathcal{F}\mathcal{F}\mathcal{G}2.1}\} \quad (32)$$

The complete behavioral models of the modules and links are given:

$$B_{O_{MU}} = B_{\mathcal{F}\mathcal{F}\mathcal{G}1} \times \dots \times B_{\mathcal{V}\mathcal{M}1} \quad (33)$$

$$B_{L_{MU}} = B_{\mathcal{L}1} \times \dots \times B_{\mathcal{L}19} \quad (34)$$

The complete behavior of the multiport diagram: Δ_{MU} is thus defined as follows:

$$B_{\Delta_{MU}} = B_{O_{MU}} \cap B_{L_{MU}} \quad (35)$$

So it appears that $B_{\Delta_{MU}}$ is a mathematical expression composed of algebraic, differential and logical equations, mixing continuous-state and discrete-state variables.

5.4. Calibration

Similarly to the construction of a plant by assembling separately machined pieces and whose general operation often requires the adjustment of some parts, building a model cannot be summed up as an assembly of objects. Between the model and the simulator, it is generally necessary to adjust some parameters in order to match the system and model outputs. The calibration process, also called parameter estimation when applied to large simulation models, is the determination of a parameter set, usually through reference to observed data, to provide the ‘best’ representation of the system being modeled. The calibration process can be expressed as the minimization of an estimation criterion \mathcal{J} defined in Eq. (36). In a deterministic context, \mathcal{J} is a function of the model structure Δ , the unknown parameters θ and the observed data w .

$$\hat{\theta} = \operatorname{argmin}_{\theta} \mathcal{J}(\Delta, \theta, w), \quad (36)$$

where $\hat{\theta}$ denotes the vector of the estimated parameters. The estimation criterion is generally split up in two parts:

$$\mathcal{J}(\theta, \alpha) = \mathcal{J}_1(d(\theta)) + \alpha \mathcal{J}_2(\theta). \quad (37)$$

α is the regularization coefficient, $d(\cdot)$ a parametric distance (e.g. prediction error, output error, likelihood distance, structure cost, etc.). \mathcal{J}_1 expresses the fidelity or consistency criterion with the data while \mathcal{J}_2 is the regularization criterion imposing some interesting properties of the solution.

For an engineer with extensive experience with a specific model, manual calibration would probably suffice for some applications. However manual calibration of such complex systems is usually time-consuming, and its results are often not reproducible. That’s why a large amount of effort has been devoted to the development of automatic calibration methods. The key step of these methods is the assessment of the practical identifiability of a parameter set [28]. Indeed, once a model structure has been chosen, a preliminary and essential step is to assess the structural identifiability of the proposed model structure [29]. The notion of structural identifiability is related to the possibility of giving a unique value to each parameter of a mathematical model. This ‘theoretical’ identifiability is considered in an idealized framework where the process and the model have identical structures, using noise-free data, the input signals and measurement times can be chosen at will. In practice the experimental conditions are often imposed and even if a parameter is globally or locally identifiable, it may be nonidentifiable due to the ‘poor’ quality of the experimental data. It should be stressed that the ‘theoretical’ structural identifiability of a parameter does not involve its ‘practical’ identifiability into a given experimental framework [9]. Despite recent efforts focused on this topic, the practical identifiability of object-oriented model structure like the multiport diagram remains an open issue.

6. Implementation of the multiport diagram into Modelica

Modelica [11] is an object-oriented language suitable for the noncausal modeling with algebraic and differential equations. Its hybrid features allow modeling of discontinuities, discrete events or changes in structure in a reliable way. The implementation of ports and modules into Modelica/Dymola is developed in this section. Table 5 points out some correspondences between the elements of the multiport diagram and instructions of the Modelica language. Algorithm in Table 8 presents the implementation of **OV** into Modelica. $\cup_{\mathbf{O}}$, $P_{\mathbf{O}}$ and $B_{\mathbf{O}}$ correspond to the sections: *data statement*, *port statement* and *behavioral model* of their Modelica algorithm.

6.1. Implementation of the ports

Tables 6 and 7 illustrate the implementation of the *physical ports* and the *input signal ports*. For each port, a connector class is defined. Connecting physical or thermodynamical ports means that effort variables are equal while flow variables are sum to zero. A sum-to-zero equation is generated when the prefix **flow** is used in the connector definition. Concerning the signal ports, the input signals are marked with the keyword **input** while the output signals are marked with the keyword **output**.

Table 5
Multiport diagram/Modelica language

Multiport diagram	Modelica syntax
Module class: O	model class
$\cup_{\mathbf{O}}$	data statement section of the algorithm
$P_{\mathbf{O}}$	port statement section of the algorithm
$B_{\mathbf{O}}$	model definition section of the algorithm
Port class: P	connector class
Time variable: $t \in \mathbb{T}$	time variable
Parameters: Θ	parameter
Types of data: $\mathbb{N}, \mathbb{R}, B$	integer, real, boolean
Through variables: $\in \mathbb{F}$	flow type
Input variables: $\in \mathbb{I}$	input type
Output variables: $\in \mathbb{O}$	output type
Local variable: $\in \mathbb{L}$	local type
Behavioral equations	equation section
Input–output equations	algorithm section
Link: $\mathbf{L}(\mathcal{P}1, \mathcal{P}2)$	connect ($\mathcal{P}1, \mathcal{P}2$)

Table 6
Modelica models of physical ports

connector PhysicalPort	
Real a;	// “Across” variables of the Physical port
flow Real f;	// “Through” variables of the Physical port
end PhysicalPort	

Table 7
Modelica models of the input signal ports

connector SignalInPort	
parameter Integer n = 1;	//Dimension of signal vector
input Real signal[n];	//Real input signals
end SignalInPort	

6.2. Implementation of the modules

Table 8 sums up the implementation into Modelica of the *On/Off valve* module and one of its super class: *Actuator*. The latter is composed of instructions **connect** which specify the connections between places and transitions in order to constitute the Petri net defined in Table 3. The keyword **partial** indicates that the actuator module class is incomplete. The **extends** clause specifies that this partial model is extended to build the complete (full) behavioral model $B_{OV/A}$ of the On/Off valve. The implementation procedure of this object is split up into four parts: the data statement corresponding to the definition of \cup_{OV} in Table 3, the port statement devoted to the definition of P_{OV} , the port definition in which manifest variables are affected to the ports and the model definition part dedicated to the implementation of B_{OV} . The discontinuous behavior of the valve is handled with an **if-then-else** expression, allowing modeling of phenomena with different expressions. **Time** denotes the independent variable. Some conditions have been defined to generate a fault event of the valve during the period of time: $80 < t \leq 85$. All the objects of the mixing unit model have been finally gathered in a library to be reused for other modeling tasks.

7. Simulation and calibration of the multiport diagram

Fig. 8 shows the multiport diagram implemented into the simulation environment Dymola/Modelica. Details of each component can be examined by opening the corresponding object class. This object-oriented architecture allows the modeler to remove or change an object without modifying the rest of the model. During the compilation step of the multiport diagram, all the equations of the model (modules and links) have been sorted to constitute a system which has been reduced and solved by standard numerical procedures [12]. The integration algorithm used in the simulation step is based on the Runge–Kutta method (fourth-order). Fig. 9(a) and (b) present the simulation results of the mixing tank over a time range of 100s. The behavior of the tank level, shown by the solid plot in Fig. 9(b), illustrates the production cycle composed of three phases: tank filling [0–30s], product mixing [30–60s] and tank emptying [60–100s]. The discontinuity during the emptying phase, between $80s < t < 85s$ is caused by the programmed fault on the ON/OFF valve: $OV1$. The dashed plot of the same figure corresponds to the binary state of the mixer. Fig. 9(a) shows the behavior of the ingoing ($Q_{Pump}(t), Q_{LV1}(t)$) and outgoing ($Q_{OV1}(t)$) flows of the tank.

Table 8
Modelica models of the On/Off valve and Actuator

```

class ONOFFValve
extends ElementActuator;
//DATA STATEMENT: U_OV
parameter Real Ko = 6.26*1e-8; // Valve constant
Real p2; // (Pa) pressure
Real p1; // (Pa) pressure
Real q2; // (m3/s) flow rate
Real q1; // (m3/s) flow rate
Real u; // control signal
local Real Dp; // (Pa) differential pressure
local Boolean z; // opening/closure state
local Real q; // (m3/s) flow rate
// PORT and OBJECT STATEMENT : P_OV
PhysicalPort PhysicalPort1;
PhysicalPort PhysicalPort2;
SignalInPort SignalInPort1;

equation
// PORT DEFINITION : P_OV
PhysicalPort1.a = p2;
PhysicalPort2.a = p1;
PhysicalPort1.f = q1;
PhysicalPort2.f = q2;
SignalInPort1.signal[1] = u;
// MODEL DEFINITION : B_OV/A

z = u>0;

if Fault.state then

    q = 0;

elseif l then
    q = Ko*Dp;
else
    q = 0;
end if;
q = q1;
q = -q2;
Dp = p1-p2;
// fault simulation:
Error.condition = time > 80 and time < 85;
Repeat.condition = time > 85;
LockingF.condition := false;
LockingN.condition := false;
ErrorL.condition := false;
Release.condition := false;
end ONOFFValve

```

```

partial class ElementActuator
// DATA STATEMENT : U_A
Transition Release;
Transition Error;
Place22 Normal(initialState = true);
Place22 Fault;
// MODEL DEFINITION : B_A
equation
connect(Normal.outTransition,
Error.inTransition);
connect(Error.outTransition, Fault.in
Transition);
connect(Fault.outTransition,
Release.inTransition);
connect(Release.outTransition,
Normal.inTransition);
end ElementActuator

```

An implementation example of the calibration step based on an output error criterion is shown in Fig. 10. The simulator of the mixing unit is supported by Dymo-

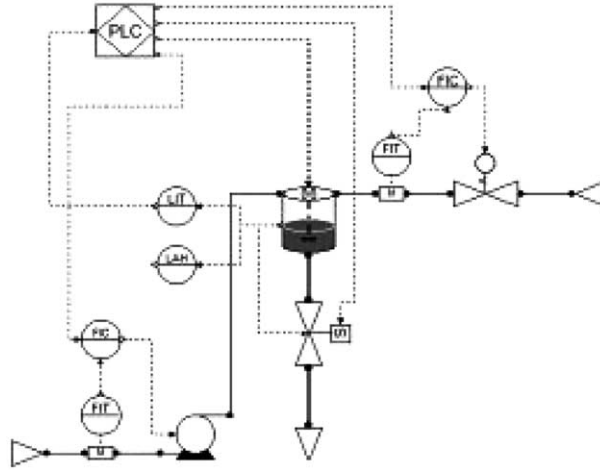


Fig. 8. Multiport object-oriented diagram of the mixing unit implemented in Dymola.

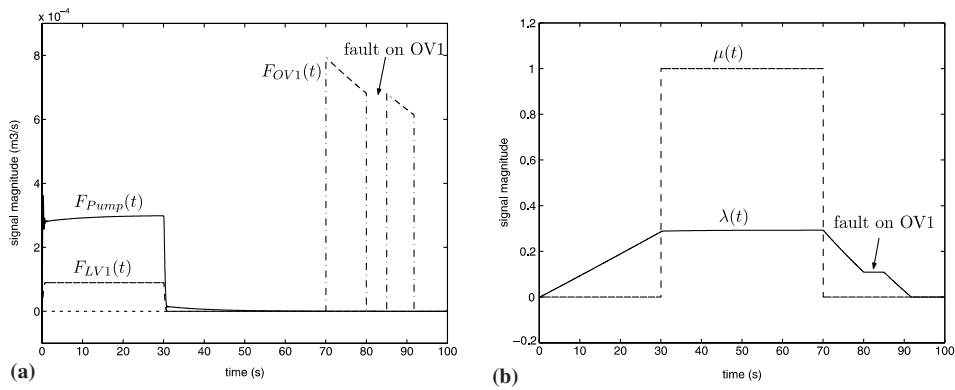


Fig. 9. Simulation results: (a) in- and outgoing flow rates; (b) level of the tank and state of the mixer.

sim [10], a stand-alone program which is launched under the Matlab environment. A nonlinear least-squares algorithm from the Optimization toolbox [15] is used in the parametric estimation step. This solution has been successfully tested by recovering the unknown parameter K_o of the On/Off valve from the noisy data. However, this calibration assessment in a simulation framework brings up several open questions like the appropriate choice of a parametric distance or the choice of the regularization criterion. Moreover the disparity of the parameters distributed and scattered throughout the diagram can pose problems of identifiability according to the available measurements. A last important issue concerns the sensitivity of the overall model behavior in relation to errors in its objects. There is a real need to measure this ‘robustness’ in order to determine the relevance of the overall model.

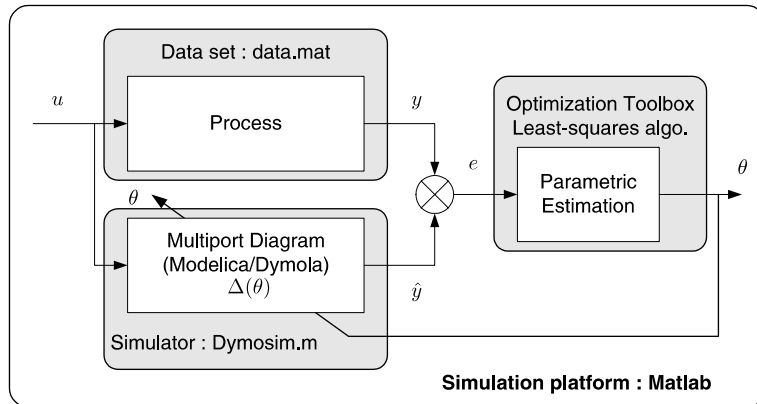


Fig. 10. Calibration procedure based on an output-error estimation method.

8. Final assessment

This last section intends to sum up the main arguments and contributions of the multiport diagram compared to the specifications stated in the beginning of this article.

- *User interface.* Each module of the diagram is described by an icon inspired from the standard symbolic representations of the ISO norms to improve the legibility of the multiport diagram in an industrial framework. The example developed in this article shows the similarity between the multiport diagram and the process and instrumentation diagram of the process. Each hierarchical level of the diagram can be easily examined by the user by opening the corresponding modules.
- *Portability.* The object-oriented paradigm of the multiport diagram is described by the Willem's behavioral formalism which brings a reliable and suitable mathematical framework. Hence, the multiport diagram modeling approach is initially independent of any programming language.
- *Multi-disciplinarity.* The model encapsulation into the modules makes it possible to describe each behavior by specific laws in every domain of engineering and science. Moreover, similarly to bond graphs, power links and power variables are used in multiport diagrams to express the exchange of energy flows. However, instead of using *effort/flow* variables, the interconnection of power ports is based on *across/through* variables borrowed from the Firestone's analogy.
- *Polymorphism.* As previously mentioned, the description of the behavioral model for a module is independent from the other modules. The encapsulation process of the object-orientation makes it possible to use multiple formalisms, such as differential equations, transfer functions, block diagrams, bond graphs, or Petri nets to describe each behavioral model.
- *Semi-physical modeling.* The behavioral model of a module can be defined either in a declarative way (noncausal nature) or by an input/output structure (causal)

nature) which makes it possible to take into account theoretical knowledge (white-box modules) and identification results (black-box modules) in the same multiport diagram. The issue of mixing both causal and noncausal equations is then solved before the simulation step by a sort algorithm which arranges items into a predetermined executive order.

- *Hypothesis framework.* One attribute of the module class is devoted to state hypothesis used to derive its behavioral model.
- *Modularity.* The noncausality feature of some modules due to their nonoriented equations and ports brings a ‘one to one’ relationship between the module of the model and the component of the system. A change of causality in the component behavior does not affect the rest of the diagram.
- *Re-usability.* The modules are finally gathered in a library from which instances can be re-used in various models.

9. Conclusion

Batch processes are often large-scale industrial plants composed of multi-domain components which exhibit both discrete state and continuous state dynamics. Moreover the a priori knowledge of the components is never completely available and experimental modeling is often a requirement. A new object-oriented model structure, entitled multiport diagram, has been proposed in this article to deal with the hybrid nature of batch systems and the heterogeneity of knowledge. The object-oriented paradigm of the multiport diagram is described by Willem’s behavioral modeling formalism. The latter brings a reliable and suitable mathematical framework to the proposed approach which increases its portability in different object-oriented environments. The modeling procedure, based on object-modeling and system identification techniques, is made up of five main steps: the hierarchical decomposition of the process into module classes, the modules modeling, their interconnection into a multiport diagram, its implementation into a simulation platform and its calibration. An application to a simple batch system is detailed throughout the paper to illustrate the elaboration of the multiport diagram. Its implementation has been supported by the physical modeling language: Modelica[®] and its simulation has been performed in Dymola[®] and Matlab[®]. This application exhibits the benefits of this modeling approach but also points out open issues in terms of identifiability and sensitivity analysis of object models. Those points constitute major research perspectives for future works.

References

- [1] M. Andersson, Object-oriented modeling and simulation of hybrid systems, Ph.D. thesis, Department of Automatic Control, Lund Institute of Technology, Sweden, 1994.
- [2] P.I. Barton, The modelling and simulation of combined discrete/continuous processes, Ph.D. thesis, University of London, 1992.

- [3] P.I. Barton, C.K. Lee, Modeling, simulation, sensitivity analysis and optimization of hybrid systems, *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation* 12 (4) (2002) 256–289.
- [4] T. Bastogne, Object modelling of interconnected systems in a behavioral framework, in: *American Control Conference*, Boston, MA, June 30–July 2, 2004.
- [5] A. Bemporad, M. Morari, Control of systems integrating logic, dynamics, and constraints, *Automatica* 35 (3) (1999) 407–427.
- [6] W. Borutzky, Relations between bond graph based and object-oriented physical systems modeling, in: *International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation, ICBGM'99*, San Francisco, CA, January 17–20, 1999, pp. 11–17.
- [7] F.E. Cellier, *Continuous System Modeling*, Springer-Verlag, 1991.
- [8] P.B. Deshpande, *Multivariable Process Control*, Instrument Society of America, 1989.
- [9] D. Dochain, P.A. Vanrolleghem, *Automatique des Bioprocédés*, chapter Identification de modèles de bioprocédés, Hermes Science Publications, Paris, France, 2001, pp. 53–86.
- [10] H. Elmqvist, D. Brück, M. Otter, *Dymola—Dynamic Modeling Laboratory, User's Manual*, Dynasim AB, 1999.
- [11] H. Elmqvist, S.E. Mattsson, M. Otter, Modelica—a language for physical system modeling, visualization and interaction, in: *IEEE Symposium on Computer-Aided System Design*, Hawaii, August 22–27, 1999.
- [12] H. Elmqvist, M. Otter, Methods for tearing systems of equations in object-oriented modeling, in: *Proceedings ESM'94 European Simulation Multiconference*, Barcelona, Spain, June 1–3, 1994, pp. 326–332.
- [13] G. Fabian, D.A. van Beek, J.E. Rooda, Integration of the discrete and the continuous behavior in the hybrid Chi simulator, in: *European Simulation Multiconference*, Manchester, 1998, pp. 252–257.
- [14] The Math Works Inc. *SIMULINK—Dynamic System Simulation for Matlab—Modeling, Simulation, Implementation*, 2000, Using Simulink, Version 4.
- [15] The MathWorks Inc., *Optimization Toolbox User's Guide*, 2nd edition, 2002.
- [16] R. Isermann, Modeling, identification and simulation of mechatronic systems, in: *Proc. of the 14th IFAC World Congress*, Beijing, PR China, 1999, pp. 395–406.
- [17] F. Lebourgeois, *ASTRID: a guide for process control specification, operation and maintenance*, Presentation FBF-WBF, October 1999.
- [18] J.M. Maciejowski, Reconfigurable control using constrained optimization, in: G. Bastin, M. Gevers, (Eds.), *Proc. of the 4th European Control Conference*, volume Plenary Lectures and Mini-Courses, July 1997, pp. 107–130.
- [19] D. Matko, B. Zupancic, R. Karba, *Simulation and Modelling of Continuous Systems—A Case Study Approach*, Prentice-Hall, M.J. Grimble, Series Editor edition, 1991.
- [20] S.E. Mattsson, H. Elmqvist, M. Otter, Physical system modeling with Modelica, *Control Engineering Practice* 6 (1998) 501–510.
- [21] P.J. Mosterman, G. Biswas, M. Otter, Simulation of discontinuities in physical system models based on conservation principles, in: *SCS Summer Conference*, Reno, Nevada, 1998, pp. 320–325.
- [22] L. Nagel, D.O. Pederson, *Simulation program with integrated circuit emphasis (SPICE)*, Memorandum ERL-M382, Electronics Research Laboratory, College of Engineering, University of California, Berkeley, CA, USA, 1973.
- [23] M. Otter, H. Elmqvist, Energy flows modeling of mechatronic systems via object diagrams, in: *Proc. of the 2nd MATHMOD*, Vienna, 1997, pp. 705–710.
- [24] J.W. Polderman, J.C. Willems, *Introduction to Mathematical Systems Theory—A Behavioral Approach*. Texts in Applied Mathematics, vol. 26, Springer, 1997.
- [25] J. Rumbaugh, I. Jacobson, G. Booch, *The Unified Modeling Language Reference Manual*, Addison-Wesley, 1999.
- [26] J.C. Strauss (Ed.), *The SCi continuous system simulation language (CSSL)*, *Simulation* 9 (1967) 281–303.
- [27] L. Thevenon, J.M. Flaus, Modular representation of complex hybrid systems: application to the simulation of batch processes, *Simulation Practice and Theory SIMPRA* (October) (2000).

- [28] P.A. Vanrolleghem, M. Van Daele, D. Dochain, Practical identifiability of a biokinetic model of activated sludge respiration, *Wat. Res.* 29 (11) (1995) 2561–2570.
- [29] E. Walter, L. Pronzato, *Identifiability of Parametric Models from experimental data*, Springer, Masson, 1997.
- [30] N. Wiener, *Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine*, MIT Press, 1948.
- [31] J.C. Willems, From time series to linear systems, *Automatica*—Part I: 22 (5) (1986) 561–580; Part II: 22 (6) (1986) 675–694; Part III: 23 (1) (1987) 87–115.
- [32] B.P. Zeigler, H. Praehofer, T.G. Kim, *Theory of Modeling and Simulation—Integrating Discrete Event and Continuous Complex Dynamic Systems*, second ed., Academic Press, 1999.

Annexe B

Selection and identification of physical parameters from passive observation.

Application to a winding process, *Control Engineering Practice*, 2007



ELSEVIER



Control Engineering Practice ■ (■■■■) ■■■-■■■

CONTROL ENGINEERING
PRACTICEwww.elsevier.com/locate/conengprac

Selection and identification of physical parameters from passive observation. Application to a winding process

T. Bastogne^{a,*}, M. Thomassin^b, J. Masse^c

^aCentre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy-Université, CNRS UMR 7039, BP 239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France

^bLaboratoire d'Automatique, Productique et Signal (LAPS), UMR 5131 CNRS, Université Bordeaux 1, ENSEIRB 351 cours de la libération, 33405 Talence Cedex, France

^cAppedge, 18-22 rue d'Arras 92000 Nanterre, France

Received 1 November 2005; accepted 21 December 2006

Abstract

This paper deals with parameter selection and estimation of large and complex simulation models. This estimation problem is addressed in the case of passive observation, i.e. when no controlled experiment is possible. Given the lack of information in the data, an appropriate methodology is proposed to select and estimate some physical parameters of the model. Its implementation is based on a new software: Diffedge[©] which makes it possible to symbolically determine model output sensitivity functions of block diagrams. An application to a winding prototype is developed to illustrate the effectiveness of such an approach in practice.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Identifiability; Parameter selection; Parameter identification; Sensitivity analysis; Limited experimentation; Winding system

1. Introduction

There are three kinds of mathematical models of dynamic processes: (i) white-box models based on first principles of physics, and sufficiently detailed to contain the representations of individual components (Maciejowski, 1997), (ii) black-box models based on generic model structures, e.g. linear, for the design of feedback controllers (Ljung, 1987) and (iii) grey-box models, a sort of compromise between the two boxes previously mentioned, i.e. a black-box model in which a part of the underlying physics is available and taken into account in the identification procedure (Bohlin, 1991). This article deals with the parameter estimation of white-box models. The term 'calibration' is also widely used to express the determination of a parameter set, usually from observed data, and thus provide the 'best' representation of the

system being modeled. It is generally a misused term. Indeed, calibration means the adjustment in comparison to a standard, i.e. a noise free reference. In practice, data are noisy and the calibration process corresponds in fact to parameter estimation. Herein, the estimation problem is addressed in the case of passive observation, i.e. when no input design can be applied to the process because of economic or safety reasons (Thomassin, Bastogne, Richard, & Libaux, 2003). For an engineer with extensive experience with a specific model, manual calibration of a white-box model could probably be sufficient to some applications. However, manual adjustment of such complex models is usually time-consuming, and its results are not often reproducible. For these reasons a great effort has been devoted to the development of automatic methods in parameter estimation. Approaches like those proposed by Isaksson, Lindkvist, Zhang, Nordin, and Tallfors (2003) for the estimation of physical parameters are not appropriate to passive data since they require to carry out three dedicated experiments. Calibration tools of grey-box models like MoCaVa (Bohlin, 2003) cannot be applied either. Its principle consists in recursively fitting and testing a series of model structures. Submodels which do not

*Corresponding author. Tel.: +33 3 83 68 44 73; fax: +33 3 83 68 44 62.

E-mail addresses: thierry.bastogne@cran.uhp-nancy.fr (T. Bastogne), magalie.thomassin@lag.ensieg.inpg.fr (M. Thomassin), john.masse@appedge.com (J. Masse).

URL: <http://www.appedge.com>.

contribute to significantly reduce the overall loss are eliminated from consideration, while those which do contribute are candidates for further refinements. In the case of a white-box model, its resolution, i.e. the number of physical parameters, is fixed. Its internal structure is imposed and no model reduction is possible. In such a case, the estimation problem is twofold:

- checking the uniqueness of the solution given the passive data, i.e. assessing the practical identifiability (Dochain & Vanrolleghem, 2001);
- given the number of identifiable parameters, selecting those which can be estimated using the passive data.

Using a general approach, Vanrolleghem et al. have proposed in Vanrolleghem, Van Daele, and Dochain (1995), Weijers and Vanrolleghem (1997), and Dochain and Vanrolleghem (2001) to both assess the practical identifiability and select the most identifiable parameters. This article presents three types of contribution:

- the relationship between the practical identifiability (Dochain, Vanrolleghem, & Van Daele, 1995; Dochain & Vanrolleghem, 2001) and the output distinguishability (Grewal & Glover, 1976) is firstly emphasized;
- a new selection mode of the most identifiable parameters is proposed;
- and a new implementation solution is applied to this approach, based on a new software: Diffedge[©] which makes it possible to symbolically determine model output sensitivity functions of block diagrams.

This paper is composed of three major sections. The identification problem is stated in Section 2. The identification procedure is presented in Section 3 and an application study to a winding process is developed in Section 4, in order to illustrate the effectiveness of the proposed approach.

2. Problem statement

Consider a dynamical system described by an implicit differential-algebraic model structure $\mathcal{M}(\Theta, x_0)$ defined by

$$\begin{cases} f(\dot{x}(t, \Theta), x(t, \Theta), u(t), \Theta, t) = 0, \\ y_m(t, \Theta, x_0, u) = h(x(t, \Theta), u(t), \Theta, t), \end{cases} \quad (1)$$

where

$$f : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{U} \times \mathbb{P} \times \mathbb{T} \rightarrow \mathbb{R}^n,$$

$$h : \mathbb{R}^n \times \mathbb{U} \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{P} \rightarrow \mathbb{R}^l, \quad (2)$$

$x(t, \Theta) \in \mathbb{R}^n$, $y(t, \Theta) \in \mathbb{R}^l$, $\Theta \in \mathbb{P}$ and $u(t) \in \mathbb{U}$. \mathbb{P} and \mathbb{U} are two open sets in \mathbb{R}^p and \mathbb{R}^q , respectively. \mathbb{T} is a set of time instants defined by $\mathbb{T} = \{t_j\}$, $j = 0, \dots, N - 1$. N is the number of data points, p is the number of parameters and q, l, n are the numbers of input, output and state variables,

respectively. x , u , y and Θ represent the state, the input, the output and the parameters of the model, respectively. $x_0 = x(t_0, \Theta)$ is the fixed known initial state. $\mathcal{M}(\Theta, x_0)$ and Θ are supposed to be structurally distinguishable and structurally identifiable, respectively (Walter & Pronzato, 1997). Now suppose that a data set $\{u(t), y(t)\}$, with $t \in \mathbb{T}$, resulting from one experiment, is available. The classical parameter identification problem consists in determining Θ by extracting information from observed data (u and y). Contrary to this standard problem, it is assumed herein that the nominal values of Θ and their uncertainty are available. However, by answering the investigated question, remains to know if whether or not the available data $\{u, y\}$ may be used to re-estimate some physical parameters of the model. The associated underlying problem is the selection of parameters to estimate. An identification procedure is developed in the sequel in order to answer these last two questions.

3. Identification methodology

Table 1 sums up some notations used in the sequel. The identification procedure, described in Fig. 1, is composed of six steps. The prior analysis starts by determining the nominal values of the model parameters. The latter are either directly measured or empirically estimated by experts as initial values. Secondly, the prior uncertainty of the parameters is evaluated. This task is crucial but much more laborious. Therefore, it is often subject to expert knowledge and modeling experience. To keep the cost of this step reasonably low, Brun, Kühni, Siegrist, Gujer, and Reichert (2002) have suggested to introduce two different classes of relative uncertainty: accurately known parameters (class 1) and vaguely known parameters (class 2). Consequently Θ is split up into two parts: $\Theta = [\bar{\Theta}, \underline{\Theta}]$ corresponding to the two different classes of parameters: accurately and vaguely known (parameters), respectively. The third step is devoted to the implementation of the model into a simulation environment. In this approach, the simulation model is represented by a block-diagram implemented into

Table 1
Parameters notation

Notation	Content
Θ^*	Complete list of system parameters
Θ	Complete list of model parameters
Θ_i	i th parameter of Θ
Θ_i^*	'True' value of Θ_i
$\bar{\Theta}$	Well-known parameters
$\underline{\Theta}$	Poorly known parameters
$\bar{\theta}$	Set of identifiable parameters
$\underline{\theta}$	Set of non identifiable parameters
\bar{p}	Most identifiable parameters
\underline{p}	Less identifiable parameters
\hat{p}	Estimated parameters

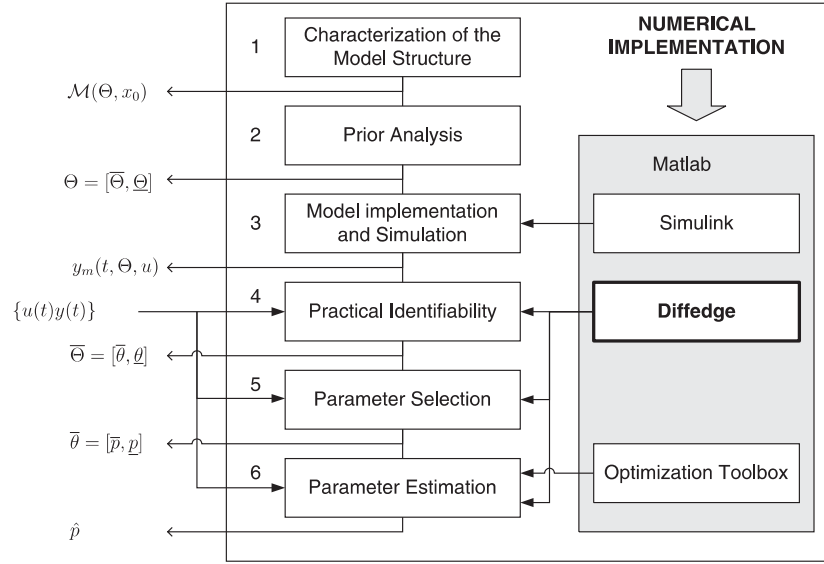


Fig. 1. Parameter identification procedure.

Simulink[®]. The fourth step deals with the practical identifiability of the model structure, using the collected data $\{u, y\}$. Knowing the number of identifiable parameters, gathered in $\bar{\theta}$, a subvector \bar{p} is selected in the fifth step. \bar{p} contains the most identifiable and less correlated parameters given $\{u, y\}$. \bar{p} is finally used in the sixth step to initialize the parameter estimation step. The estimation criterion is defined as follows:

$$\hat{p} = \arg \min_{\bar{p}} J(\Theta, x_0, u) \quad \bar{p} \subset \Theta,$$

$$J(\Theta, x_0, u) = \sum_{j=0}^{N-1} e(t_j, \Theta, x_0, u)^T Q e(t_j, \Theta, x_0, u), \quad (3)$$

where $e(t_j, \Theta, x_0, u) = y_s(t_j, \Theta^*, x_0, u) - y_m(t_j, \Theta, x_0, u)$ denotes the output error between the system output y_s and the model y_m . Q is a weighting diagonal matrix. Θ^* is the vector of system parameters. To facilitate reading, x_0 and u have been omitted thereafter.

3.1. Practical identifiability

Structural identifiability (Walter & Pronzato, 1997) deals with the possibility to give a unique value to each parameter of a mathematical model structure. The uniqueness of this solution is assessed in an idealized or theoretical framework where the process and the model have identical structures, the data are noise-free, and where the input signals and the measurement times can be chosen at will, cf. Fig. 2. Given these conditions, a parameter θ_i of θ is globally identifiable for almost any $\theta^* \in \mathbb{P}$ if

$$\mathbb{B}_{\mathcal{M}}(\theta) \equiv \mathbb{B}_{\mathcal{M}}(\theta^*) \Leftrightarrow \theta_i = \theta_i^* \quad \forall i \in \{1, \dots, p\}. \quad (4)$$

The behavioral set $\mathbb{B}_{\mathcal{M}}(\theta)$ of the model structure \mathcal{M} corresponds to the set of the admissible time trajectories of

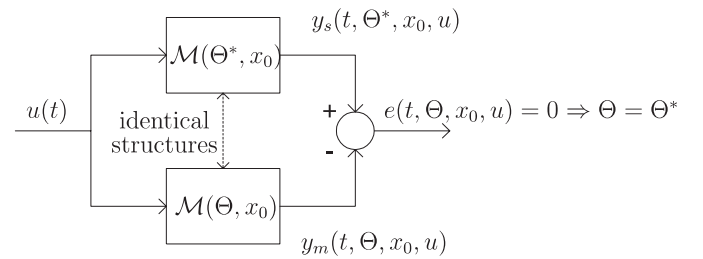


Fig. 2. Structural identifiability condition.

the model variables (Willems, 1991). $\mathbb{B}_{\mathcal{M}}(\theta)$ is defined by

$$\mathbb{B}_{\mathcal{M}}(\theta) = \left\{ t, \theta, \begin{pmatrix} y(t) \\ u(t) \end{pmatrix} \mid \exists x(t) : y(t, \theta) = \mathcal{M}(t, \theta, x, u) \right\}.$$

However, $\mathbb{B}_{\mathcal{M}}(\theta)$ is not convenient enough to be used as such. For this reason, it is generally substituted by a simpler function of parameters, called *summary*. In practice, a non exhaustive summary based on the output time trajectories is often used. The question of the structural identifiability can then be approached by the notion of output distinguishability defined in Grewal and Glover (1976) by

$$y(t, \theta, \mathcal{E}) = y(t, \theta^*, \mathcal{E}) \Rightarrow \theta_i = \theta_i^*, \quad (5)$$

for an infinite collection of experiments $\mathcal{E} = \{(x_0, u(\cdot)), u(\cdot) \in \mathcal{U}\}$ within which an experiment is defined as a pair $(x_0, u(\cdot))$. \mathcal{U} denotes a set of piecewise continuous functions $\mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{U}$.

However, in practice, experimental conditions are often subjected to economical and/or security constraints. These industrial constraints can sometimes prevent input design from being applied to the process. In such a case, the estimation data sets are collected from passive observations, e.g. under normal operating conditions (Thomassin et al., 2003). Even if a parameter is globally or locally

structurally identifiable, it may not be so in practice, due to a lack of information in the passive data. For that reason, Dochain and Vanrolleghem in Vanrolleghem et al. (1995) and Dochain and Vanrolleghem (2001), have introduced the notion of practical identifiability. The practical identifiability includes the quality of the data. The main question of the structural and practical identifiability analysis can then be formulated as follows (Dochain et al., 1995): ‘Assume that a certain number of state variables are available for measurements; on the basis of the model structure (theoretical identifiability) or on the basis of the type and quality of available data (practical identifiability), can we expect to obtain unique values for the model parameters?’

In fact, the practical identifiability is a particular case of the output distinguishability (Grewal & Glover, 1976) where the experiment $\mathcal{E} = (x_0, u(\cdot))$ is given. Then, a sufficient condition for the practical identifiability can be stated as follows: given a parametric model structure \mathcal{M} with a given input $u(t)$ and the initial conditions x_0 (one experiment),

$$y(t, \Theta, x_0, u(t)) = y(t, \Theta^*, x_0, u(t)) \Rightarrow \Theta_i = \Theta_i^*, \quad (6)$$

$\forall i \in \{1, \dots, p\}$, $t \in \mathbb{T}$, $\Theta \in V(\Theta^*) \subset \mathbb{P}$ and $y(t, \Theta, x_0, u) = \mathcal{M}(t, \Theta, x_0, u)$. If $d\Theta \in V(\Theta^*)$ with $\Theta = \Theta^* + d\Theta$, then a first-order Taylor expansion of $y(t, \Theta^* + d\Theta, x_0, u)$ is given by

$$y(t, \Theta^* + d\Theta, x_0, u) \approx y(t, \Theta^*, x_0, u) + \sum_{i=1}^p \left. \frac{\partial y}{\partial \Theta_i} \right|_{\Theta_i^*} d\Theta_i. \quad (7)$$

$V(\Theta^*)$ denotes a parameter neighborhood. A local approximation of the practical identifiability condition defined in (6) is then given by

$$\sum_{i=1}^p \left. \frac{\partial y}{\partial \Theta_i} \right|_{\Theta_i^*} d\Theta_i = 0 \Rightarrow d\Theta = 0, \quad (8)$$

or

$$\sum_{i=1}^p d\Theta_i \cdot S_y(t, \Theta_i^*, x_0, u) = 0 \Rightarrow d\Theta = 0, \quad (9)$$

where $S_y(t, \Theta_i^*, x_0, u) = \left. \partial y / \partial \Theta_i \right|_{\Theta_i^*}$ denotes the sensitivity function of the model output y related to the parameter Θ_i . Equation (9) expresses the linear independence of the vectors $S_y(t, \Theta_i^*) \in \mathbb{R}^m$. In other terms, given the input u and the initial condition x_0 , the parameters are locally practically identifiable if the mapping $S_y(t, \Theta_i^*, x_0, u)$, from the parameter space to outputs, is one to one (Grewal & Glover, 1976).

Let $S_y(\Theta)$ be the matrix of sensitivity functions, defined by

$$S_y(\Theta) = (S_y(\Theta_1), \dots, S_y(\Theta_p)), \quad (10)$$

$$S_y(\Theta_i)^T = (S_y(t_1, \Theta_i), \dots, S_y(t_N, \Theta_i)), \quad (11)$$

where $S_y(\Theta_i) \in \mathbb{R}^{1 \times mN}$ and $S_y(\Theta) \in \mathbb{R}^{p \times mN}$. The practical identifiability can be numerically implemented as a null-rank test of the matrix $S_y(\Theta)$. If the rank of $S_y(\Theta)$ is

estimated as significantly null then the model is not locally practically identifiable. The rank of $S_y(\Theta)$ can be viewed as a practical identifiability degree of a model structure for a given experiment.

3.2. Sensitivity analysis of block diagrams by computer algebra

Eq. (9) also emphasizes the crucial role of sensitivity analysis in the local assessment of the practical identifiability. In Masse and Cambois (2003), a new symbolic approach which eliminates the drawbacks of the finite-difference approximations and the complexity of the automatic differentiation is proposed and implemented into a software: *Diffedge*[®] (<http://www.appedge.com/>). It combines a computer algebra system and block diagrams to compute the derivatives of a Simulink model with respect to its independent parameters. The derivative model is also represented by a block diagram and can be used like any Simulink model.

3.3. Parameter selection

Knowing the number of identifiable parameters, it is rarely judicious to estimate a vector of μ identifiable parameters directly from the available data set. Indeed, some of these parameters can have just an insignificant and correlated influence on $J(\Theta)$. Hence, two classification procedures are proposed to select the most significant and the less correlated parameters before starting the estimation step.

3.3.1. J-sensitivity classification of parameters

The first classification step consists in sorting out the parameters according to their influence on $J(\Theta)$. The comparison criterion proposed herein is defined as follows:

$$L(\Theta_i) = |S_J(\Theta_i)| = \left| \frac{\partial J(\Theta)}{\partial \Theta_i} \right|, \quad (12)$$

where $S_J(\Theta_i)$ denotes the sensitivity function of $J(\Theta)$ with respect to the model parameter Θ_i . Finally, the J -sensitivity classification consists in sorting out the parameters into a descending order of L .

3.3.2. Correlation classification of parameters

In the second step, parameters are ranked according to the cross-correlation of their sensitivity functions. This correlation classification of the parameters is implemented by sorting out the vectors $S_J(\Theta_i) \in \mathbb{R}^N$ in an increasing order of collinearity. The latter is estimated by the smallest singular value of a matrix $\Sigma \in \mathbb{R}^{N \times \mu}$ where μ is the number of identifiable parameters. Σ is iteratively built up from its first column $\Sigma_1 = S_J(\Theta_{Lmax})$ such that

$$\Theta_{Lmax} = \arg \max_{\Theta_i} L(\Theta_i), \quad i \in \{1, \dots, \mu\}. \quad (13)$$

In other words, Σ is initialized by the sensitivity function of the most influent parameter on J , i.e. $S_J(\gamma_3)$ in this case.

The other columns of Σ are chosen among the remaining sensitivity functions and are arranged in such an order that

$$\Sigma_j = S_j(\check{\theta}_i) \quad \text{with} \quad (14)$$

$$\check{\theta}_i = \arg \max_{\theta_i} \sigma_{\min}(\Sigma_{1,j}(\theta_i)) \quad \forall \theta_i \neq \theta_{Lmax} \quad (15)$$

and $j \in \{2, \dots, \mu\}$. Σ_j denotes the j th column of Σ and $\Sigma_{1,j}(\theta_i) = [\Sigma_1, \dots, \Sigma_{j-1}, S_j(\theta_i)]$. Hence, Σ_j is selected among a given number of sensitivity functions in order to maximize the smallest singular value of $\Sigma_{1,j}$. The final arrangement of the sensitivity functions is described by a spectrum of the smallest singular values of $\Sigma_{1,j}$ with respect to j . The correlation classification of the parameters is finally obtained by the x -axis of this spectrum.

Do note that these two classification procedures are valid around a nominal value of θ . That implies repeating them each time the parameters are modified. To avoid weighing down the procedure, it is proposed to check the final classification at the end of the estimation step with the new values of θ .

3.4. Parameter estimation

In this section, a bottom-up estimation procedure is proposed. It starts by a small subset of regressors noted \bar{p}_0 resulting from the previous selection step. The estimation step is then repeated by adding parameters according to their rank in the J -sensitivity classification. The final estimates are chosen according to a compromise between complexity (number of parameters) and performance (estimation cost J).

4. Application to a winding process

Winding systems are in general continuous, multivariable and non-linear processes. They are encountered in a wide variety of industrial plants such as rolling mills in the

steel industry (Parant, Coeffier, & Iung, 1992; Walker & Wyatt-Mair, 1995), plants involving web conveyance (Sievers, Balas, & Von Flotow, 1988; Ebler, Arnason, Michaelis, & D'Sa, 1993; Braatz, Ogunnaike, & Featherstone, 1996; Laroche & Knittel, 2005; Benlatreche, Knittel, & Ostertag, 2006) including coating, papermaking and polymer film extrusion processes. A laboratory winding process is described in Fig. 3. The mechanical part of this prototype is composed of a plastic web and three reels, respectively, called unwinding, pacer and rewinding reels. Each reel is coupled with a DC-motor via gear reduction.

Table 2
List of physical parameters: θ

θ_i	Parameters
E	Young's modulus
ε	Thickness of the strip
λ	Width of the strip
ρ	Density of the strip
l	Distance between the reels axes
r_p	Radius of the pacer roll
r_s	Radius of the driving shaft
R	Resistance of the armature circuit
K_ϕ	Constant of the DC-motor
$Ti_{1,3}$	Integral time constant of the current controller
Ti_2	Integral time constant of the speed controller
η	Speed reduction coefficient
R_S	Shunt resistance
$\gamma_{1,3}$	Gain of tension meters
J_p	Moment of inertia of the pacer roll
J_s	Moment of inertia of the driving shaft
$k_{W1,3}$	Calibration gain of the controllers
$G_{1,3}$	Gain of the power stages
$\mathcal{F}_{f1,3}$	Dry friction torque
$c_{v1,3}$	Viscous friction coefficient
$BP_{1,3}$	Proportional band of the current controllers
BP_2	Proportional band of the speed controller
$\beta_{1,3}$	Gain of the dynamometers

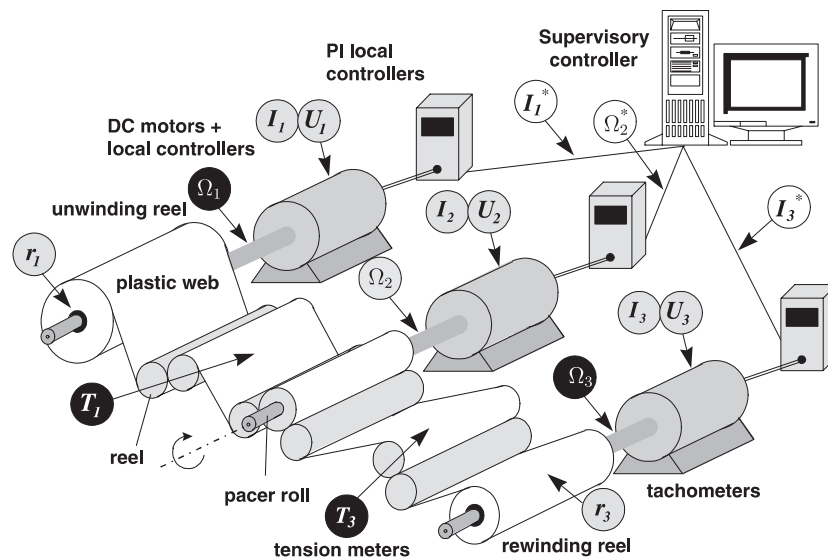


Fig. 3. Mechatronic system: winding prototype.

Table 3
Values of physical parameters

Θ_i	Nominal value		Unit	Uncertainty	
	Meas.	Emp.		Interval	cl.
E	3e7		N/m ²	$\pm 1 \cdot 10^9$	1
ε	2e-4		m	$\pm 5\%$	1
λ	5e-2		m	$\pm 10^{-3}$	1
ρ	1350		Kg/m ³	± 50	1
l	650e-3		m	$\pm 1e-2$	1
r_p	3.5e-2		m	$\pm 2e-3$	1
r_s	1.5e-2		m	$\pm 2e-3$	1
R	5		Ω	$\pm 1\%$	1
K_ϕ	0.75		Vs	± 0.1	1
$Ti_{1,3}$	40e-3		s	Small	1
Ti_2	200e-3		s	Small	1
η	10.4			Small	1
R_S	0.1		Ω	Small	1
$\gamma_{1,3}$	0.1		V/N	Large	1
J_p		2e-3	Kgm ²	Large	2
J_s		2e-3	Kgm ²	Large	2
$k_{W1,3}$		0.1	%/V	Large	2
$G_{1,3}$		2	V/%	Large	2
$\mathcal{T}_{fS1,3}$		0.5	Nm	Large	2
$c_{v1,3}$		1e-2	Nms	Large	2
$BP_{1,3}$		100	%	Large	2
BP_2		100	%	Large	2
$\beta_{1,3}$		0.1	Vs/rad	Large	2

The angular speed of each reel ($\Omega_1, \Omega_2, \Omega_3$) and both tensions between the reels (T_1, T_3) are measured by tachometers and tension meters. At a second level, each motor is connected to a local controller composed of one or two proportional-integral (PI) controllers. The first control loop adjusts the motor current (I_1, I_2, I_3) while the second loop controls the angular speed. The setpoints of those controllers ($I_1^*/\Omega_1^*, \Omega_2^*, I_3^*/\Omega_3^*$) are computed by a programmable logic controller (PLC) in order to control both tensions and the linear velocity of the strip.

In this application, the estimation data set has been collected at a nominal operating point, where the setpoints of the tension and speed controllers are kept constant. The measurements of the tensions are shown in Fig. 10.

4.1. White-box model

Physical modeling of winding systems has already been developed in Bastogne, Noura, Sibille, and Richard (1998) and Koç, Knittel, de Mathelin, and Abba (2002). It generally leads to a non linear and continuous-time model structure $\mathcal{M}(\Theta)$ in which Θ , defined in Table 2, is a vector composed of 31 physical parameters. The indices 1,3 denote two parameters: one for the unwinder and the other one for the rewinder. State, output and input variables are noted, respectively: x, y and u , and are

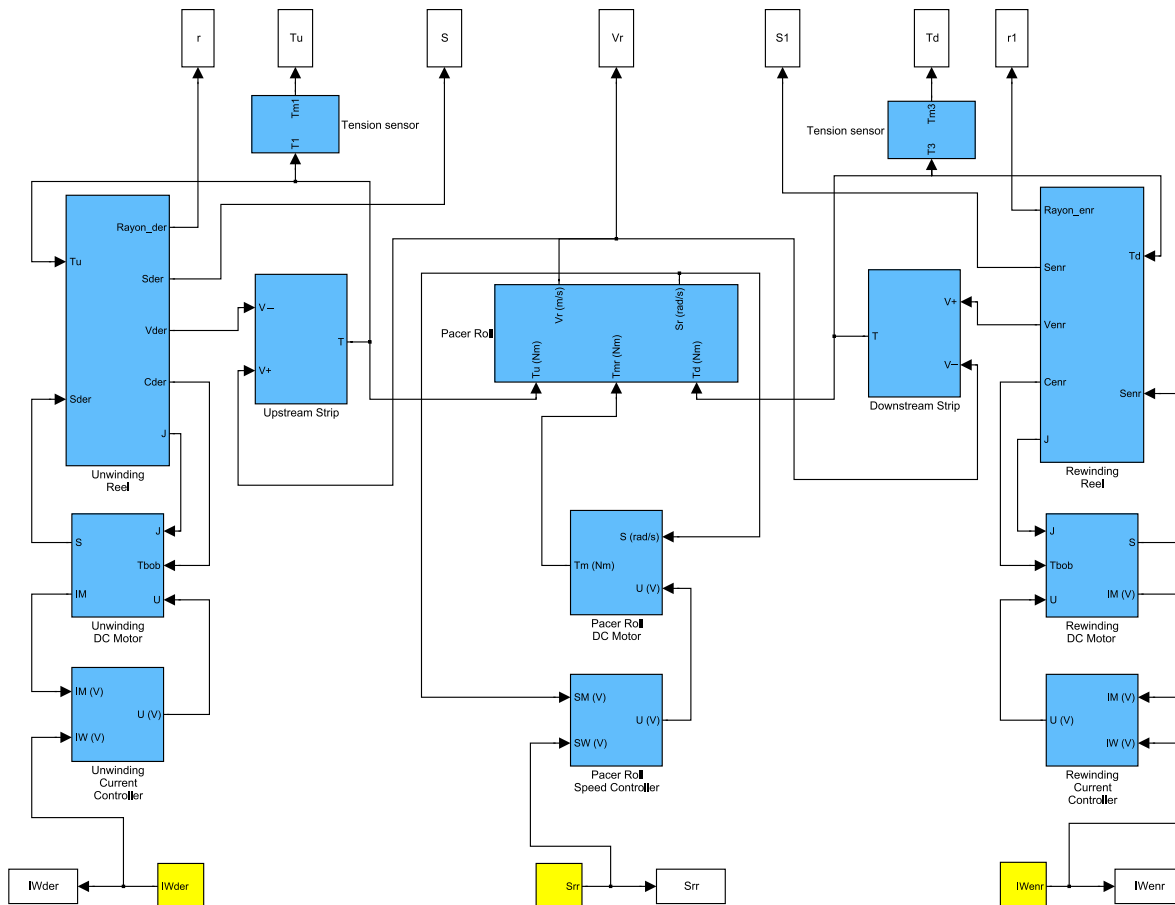


Fig. 4. Simulink model of the winding system.

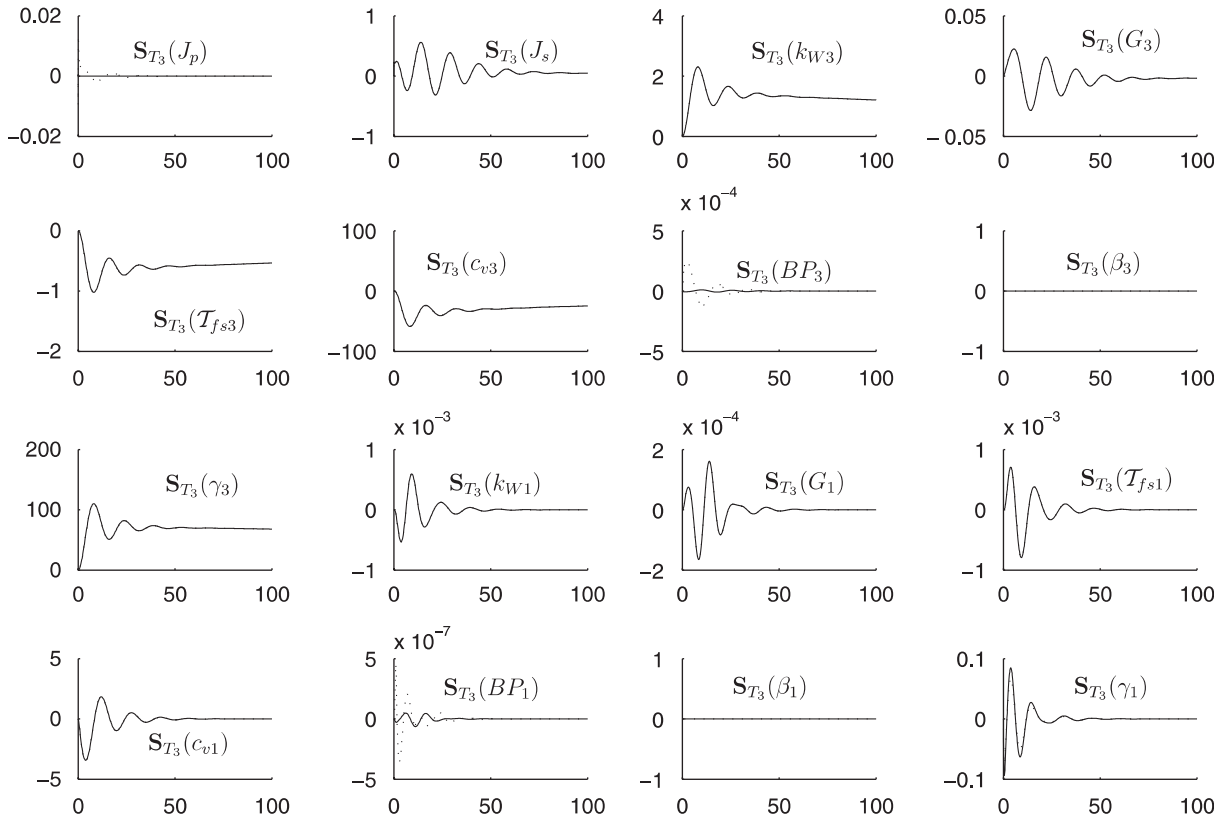


Fig. 5. Sensitivity functions of T_3 (numeric estimates in dotted lines and symbolic estimates in solid lines), the units on the x -axis correspond to the time (s).

defined as follows:

$$y_m(t, \Theta, x_0, u) = \mathcal{M}(t, \Theta, x_0, u) \quad (16)$$

with

$$x(t) = (\varepsilon_1(t) \ \varepsilon_2(t) \ \varepsilon_3(t) \ r_1(t) \ r_3(t) \ T_1(t) \ \dots \\ \dots \ T_3(t) \ \Omega_1(t) \ \Omega_3(t) \ \Omega_2(t) \ J_1\Omega_1(t) \ J_3\Omega_3(t)),$$

$$y(t) = (T_1(t) \ T_3(t)),$$

$$u(t) = (I_1^*(t) \ \Omega_2^*(t) \ I_3^*(t)). \quad (17)$$

The outputs are the upstream and downstream tensions of the strip and the inputs are the current and speed setpoints of the DC-motors. The state vector is composed of the error variables of the controllers, the radii of the winders, the tensions, the angular speeds and the angular momentums.

4.2. Prior analysis

The results of the prior analysis are gathered in Table 3. Columns 2 and 3 show the nominal values of the model obtained from measurement and empirical estimation, respectively. The prior uncertainty of the parameters is indicated in columns 5 and 6 by their uncertainty interval and uncertainty class (1 for accurately known parameters and 2 for vaguely known parameters). The class-2 group, i.e. the group of vaguely known parameters noted $\bar{\Theta}$, is a

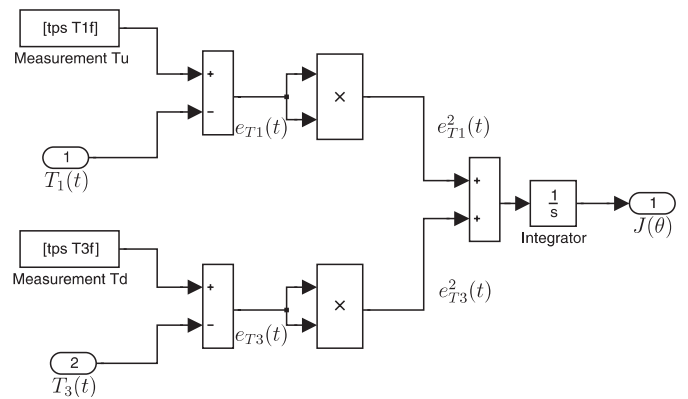


Fig. 6. Implementation of the estimation cost function.

priori composed of 17 elements. However, according to experts, BP_2 does not have any significant influence on T_1 and T_3 and has, consequently, been removed from $\bar{\Theta}$. Now the remaining and investigated question is, whether or not, some parameters of $\bar{\Theta}$ can be estimated from the available data set.

4.3. Model implementation

The component-based model of the winding process is described by a block diagram shown in Fig. 4 and implemented into Simulink[®]. Its simulation has been carried out by an ordinary differential equations solver

proposed by [Shampine and Reichelt \(1997\)](#). The initial values of the states have been measured.

4.4. *Practical identifiability*

Fig. 5 shows the sensitivity functions of the tension T_3 with respect to the 16 parameters gathered in $\bar{\Theta}$. These sensitivity functions have been estimated by *Diffedge*. In each subfigure, two sensitivity functions are represented: the symbolic derivatives in solid lines and the numeric (finite differences)

derivatives in dotted lines. These two functions are generally similar and this similarity corroborates their validity. The differences appearing between the symbolic and numeric sensitivity functions for $S_{T_3}(J_p)$, $S_{T_3}(BP_1)$ and $S_{T_3}(BP_3)$ are due to a wrongly chosen step in the computation of the finite differences. The numerical rank of $S_y(\bar{\Theta})$ is equal to 14. The 14 practically identifiable parameters are

$$\bar{\Theta} = (\gamma_1, \gamma_3, J_p, J_s, k_{W1}, k_{W3}, G_1, G_3, \mathcal{T}_{fs1}, \mathcal{T}_{fs3}, c_{v1}, c_{v3}, BP_1, BP_3, J_p) \tag{18}$$

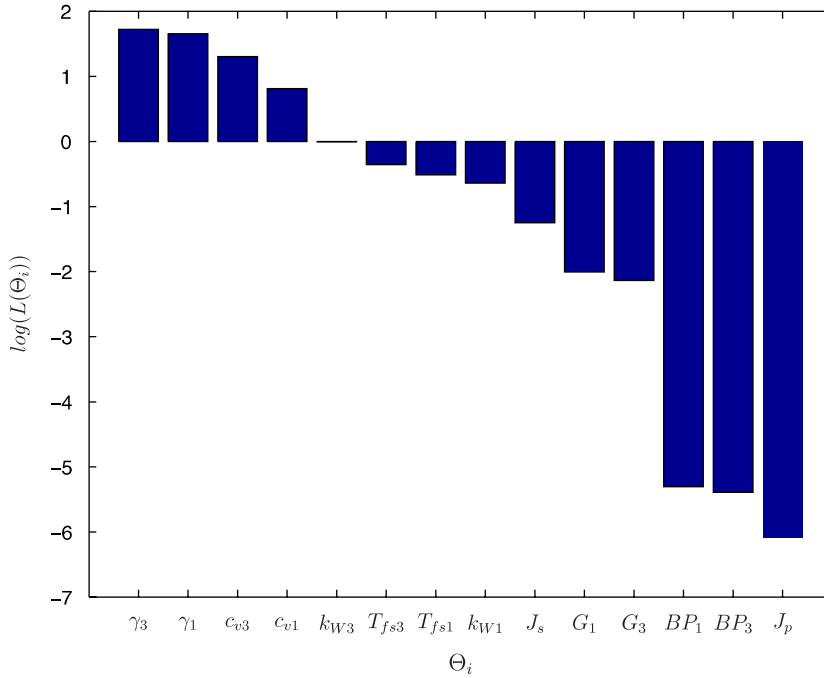


Fig. 7. J -sensitivity classification results.

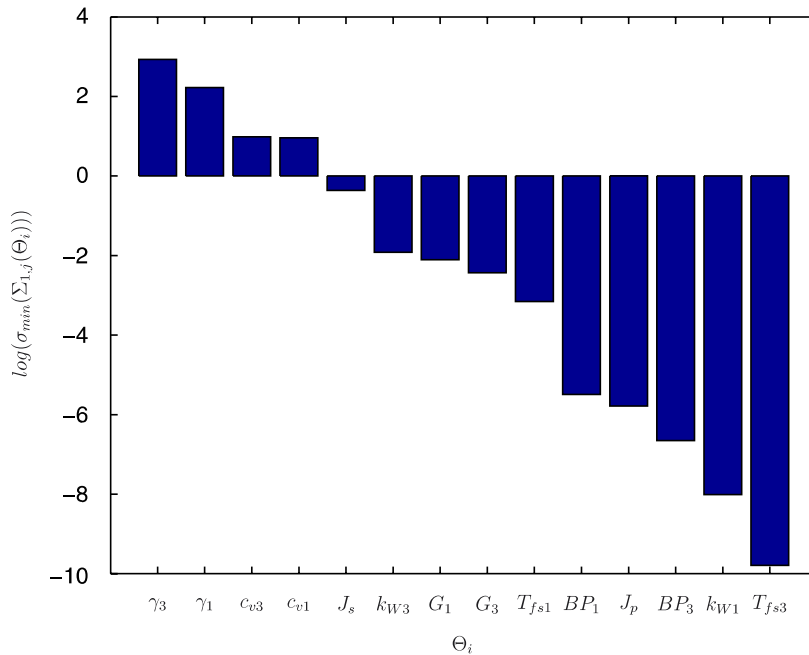


Fig. 8. Smallest singular value spectrum of $\Sigma_{1,j}$.

β_1 and β_3 are not identifiable due to their null sensitivity functions for T_1 and T_3 . Indeed, β_1 and β_3 are the gains of the dynamometers, and consequently have no relationship with the tensions.

4.5. Parameter selection

4.5.1. J -sensitivity selection

The implementation of the J -sensitivity classification procedure requires the determination of the sensitivity

functions $S_j(\Theta_i)$. The estimation cost function $J(\Theta)$ has been implemented into a bloc diagram with Simulink, cf. Fig. 6, and its sensitivity functions have been computed with *Diffedge*. Results are presented in Fig. 7. It is shown that γ_3 is the most significant parameter, whereas J_p is the less significant parameter, in the sense of the maximization of L .

4.5.2. J -sensitivity selection

Fig. 8 shows the spectrum of the smallest singular values of $\Sigma_{1,j}$ with respect to j . The correlation classification of the

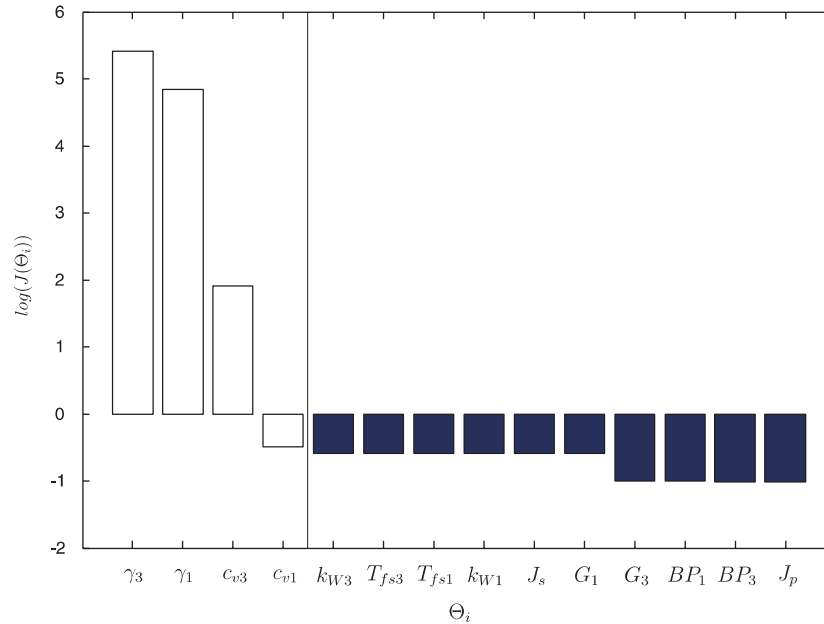


Fig. 9. Spectrum of the estimation cost function $J(\Theta)$.

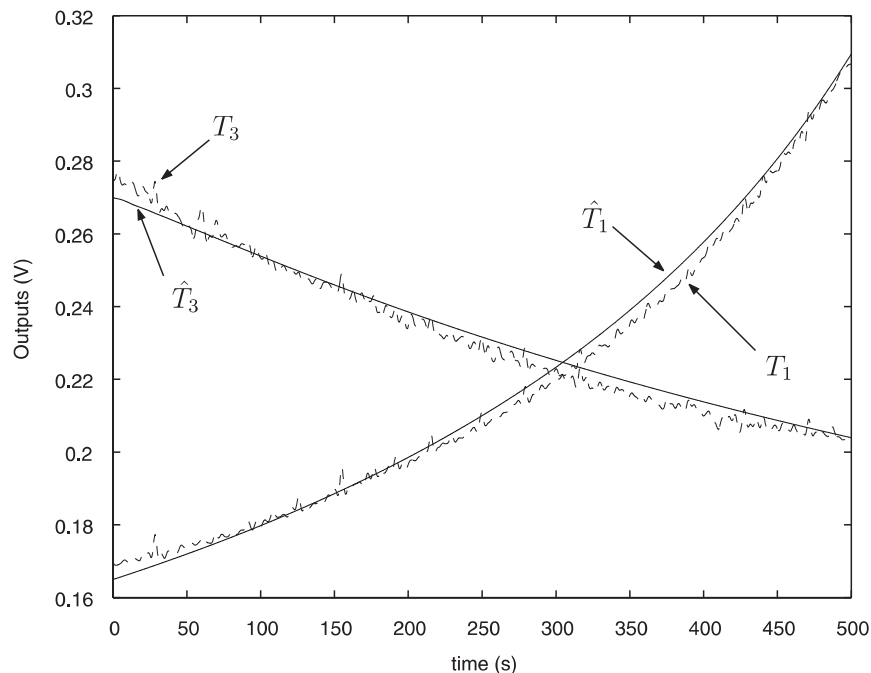


Fig. 10. Estimated outputs (full line) after parameter estimation and measured outputs (dotted line).

Table 4
Estimation results

p_i	γ_3	γ_1	c_{v3}	c_{v1}
\hat{p}_i	3.98e-3	3.19e-3	7.66e-3	9.36e-3

parameters is given by the x -axis of this spectrum. It is shown that the first four parameters of the J -sensitivity classification are also the same ones as the first four parameters of the correlation classification. Consequently, the subset $(\gamma_3, \gamma_1, c_{v3}, c_{v1})$ is proposed to initialize the estimation process.

4.6. Parameter estimation

An initial set of regressors noted $\bar{p}_0 = (\gamma_3, \gamma_1, c_{v3}, c_{v1})$ has been obtained in the previous selection step. The optimization algorithm used to solve $J(\theta)$ is based on a reflective Newton method devoted to the minimization of a quadratic function subject to bounds on the variables (Coleman & Li, 1996). *Diffedge* has also been used at this level to determine the symbolic gradient of $J(\theta)$ and given as an input data of the optimization algorithm.

4.7. Results analysis

Fig. 9 shows the evolution of the estimation cost function with respect to the parameters. The x -axis denotes the parameters included in \bar{p} starting from γ_3 . The best result is obtained with: $p^T = (\gamma_3, \gamma_1, c_{v3}, c_{v1})$ and corroborates the proposition stated at the end of the previous section. Beyond c_{v1} the cost function is quasi-constant. In other terms, the other parameters do not significantly contribute to reducing the estimation error. The estimates of $\gamma_3, \gamma_1, c_{v3}, c_{v1}$ are presented in Table 4 and the estimated outputs are shown in Fig. 10. The uncertainty on each estimate is not developed herein but a few techniques are proposed in Walter and Pronzato (1997) and Dochain and Vanrolleghem (2001).

5. Conclusion

This article deals with parameter selection and estimation of large and complex simulation models in the case of passive observation, i.e. when no controlled experiment is possible. The estimation problem is twofold: checking the uniqueness of the solution given the passive data, i.e. examining the practical identifiability and selecting the most identifiable parameters to initialize the estimation step. Three types of contribution are presented: (i) the relationship between practical identifiability and output distinguishability is firstly emphasized; (ii) a new selection mode of the most identifiable parameters is proposed; and (iii) a new tool, *Diffedge*[©], is applied to the problem of sensitivity analysis. This software makes it possible to

symbolically determine the model output sensitivity functions of block diagrams. An application to a winding process is developed in the second part of the paper to illustrate the applicability of such an approach in practice.

References

- Bastogne, T., Noura, H., Sibille, P., & Richard, A. (1998). Multivariable identification of a winding process by subspace methods for tension control. *Control Engineering Practice*, 6(9), 1077–1088.
- Benlatreche, A., Knittel, D., & Ostertag, E. (2006). Robust decentralised control strategies for large scale web handling systems. *Control Engineering Practice*, doi:10.1016/j.conengprac.2006.03.003.
- Bohlin, T. (1991). *Interactive system identification: Prospects and pitfalls*. Berlin: Springer.
- Bohlin, T. (2003). Grey-box model calibrator and validator. In *13th IFAC symposium on system identification*, Rotterdam, Netherlands.
- Braatz, R. D., Ogunnaiké, B. A., & Featherstone, A. P. (1996). Identification, estimation and control of sheet and film processes. In *Proceedings of the 13th triennial IFAC world congress* (pp. 319–324). San Francisco.
- Brun, R., Kühni, M., Siegrist, H. R., Gujer, W., & Reichert, P. (2002). Practical identifiability of ASM2d parameters—systematic selection and tuning of parameter subsets. *Water Research*, 36(16), 4113–4127.
- Coleman, T. F., & Li, Y. (1996). A reflective newton method for minimizing a quadratic function subject to bounds on some of the variables. *SIAM Journal on Optimization*, 6(4), 1040–1058.
- Dochain, D., & Vanrolleghem, P. (2001). *Dynamical modelling and estimation in wastewater treatment processes*. IWA Publishing.
- Dochain, D., Vanrolleghem, P. A., & Van Daele, M. (1995). Structural identifiability of biokinetic models of activated sludge respiration. *Water Research*, 29, 2571–2579.
- Ebler, N. A., Arnason, R., Michaelis, G., & D'Sa, N. (1993). Tension control: Dancer rolls or load cells. *IEEE Transactions on Industry Applications*, 29(4), 727–739.
- Grewal, M. S., & Glover, K. (1976). Identifiability of linear and nonlinear dynamical systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 21(6), 833–837.
- Isaksson, A. J., Lindkvist, R., Zhang, X., Nordin, M., & Tallfors, M. (2003). Identification of mechanical parameters in drive train systems. In *13th IFAC symposium on system identification*, Rotterdam, Netherlands.
- Koç, H., Knittel, D., de Mathelin, M., & Abba, G. (2002). Modeling and robust control of winding systems for elastic webs. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 2(10), 197–208.
- Laroche, E., & Knittel, D. (2005). An improved linear fractional model for robustness analysis of a winding system. *Control Engineering Practice*, 13(5), 659–666.
- Ljung, L. (1987). *System identification: Theory for the user*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- Maciejowski, J. M. (1997). Reconfigurable control using constrained optimization. In *Proceedings of the fourth European control conference* (Vol. Plenary Lectures and Mini-Courses, pp. 107–130), Brussels, Belgium.
- Masse, J., & Cambois, T. (2003). *Diffedge, differentiation, sensitivity analysis and identification of hybrid models*. In *Réunion Française des Utilisateurs de Logiciels dédiés à la Modélisation et au Calcul Scientifique*. Rueil-Malmaison, France: Institut Français du Pétrole.
- Parant, F., Coeffier, C., & Iung, C. (1992). Modeling of web tension in a continuous annealing line. *Iron and Steel Engineer*, 46–49.
- Shampine, L. F., & Reichelt, M. W. (1997). The MATLAB ODE suite. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 18, 1–22.
- Sievers, L., Balas, M. J., & Von Flotow, A. (1988). Modeling of web conveyance systems for multivariable control. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 33(6), 524–531.
- Thomassin, M., Bastogne, T., Richard, A., & Libaux, A. (2003). A bayesian approach for time-delay estimation of a managed river reach

- in imposed experimental conditions. In *Third IFAC workshop on linear time-delay systems*, Rocquencourt, France.
- Vanrolleghem, P. A., Van Daele, M., & Dochain, D. (1995). Practical identifiability of a biokinetic model of activated sludge respiration. *Water Research*, 29(11), 2561–2570.
- Walker, N. D., Jr., & Wyatt-Mair, G. F. (1995). Sensor signal validation using analytical redundancy for an aluminium cold rolling mill. *Control Engineering Practice*, 3(6), 753–760.
- Walter, E., & Pronzato, L. (1997). *Identification of parametric models from experimental data*. Masson: Springer.
- Weijers, S. R., & Vanrolleghem, P. A. (1997). A procedure for selecting best identifiable parameters in calibrating activated sludge model no.1 to full-scale plant data. *Water Science Technology*, 36(5), 69–79.
- Willems, J. C. (1991). Paradigms and puzzles in the theory of dynamical systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 36(3), 259–294.

Annexe C

**Behavioral interpretation of the
object-oriented paradigm for
interconnected dynamic system modeling,
International Journal of Systems Science,
2007**

Behavioral interpretation of the object-oriented paradigm for interconnected dynamic system modeling

T. BASTOGNE*

Centre de Recherche en Automatique de Nancy, CRAN Nancy-Université,
CNRS UMR 7039 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France

(Received 20 January 2005; in final form 30 November 2006)

This article presents a mathematical interpretation of the object-oriented modeling paradigm inspired from the Willems' behavioral approach of systems theory. The object modeling of interconnected dynamic systems is introduced independently from any computer language and expressed as a set computation problem. Two behavioral representations (complete and partial) of an object are defined. Three object relationships, i.e. instantiation, composition and generalization are examined in the behavioral framework. Each definition is illustrated by basic examples, e.g. a storage tank, a resistor, a control valve and an electrical circuit. The implementation of the behavioral representations into the object-oriented language Modelica is finally presented.

Keywords: Object-modeling techniques; Mathematical models; Dynamic systems; Complex systems

1. Introduction

Since the seventies, several object-oriented techniques have been developed for interconnected dynamic system modeling (Elmqvist 1978, Cellier 1991, Otter and Elmqvist 1997, Borutzky 1999a, Mann 1999, Bastogne 2004, Breedveld 2004). These efforts have made real the development of a lot of object formalisms such as Allan, Dymola, NMF, ObjectMath, Omola, SIDOPS+ and Smile. In 1996, a unification attempt of existing languages was initiated and led to a new specification language: Modelica (Tiller 2001). Despite these efforts, it still seems that main aspects of the object-orientation developed initially in computer science are not fully appreciated in the systems science community (Borutzky 1999b). In fact, the notions of object in computer science and *system* in automatic control, systemics

or cybernetics are similar. Nevertheless some basic differences can be highlighted.

- The concept of object developed in computer science was not initially associated with a temporal semantic as this is the case in automatic control with the notion of *dynamic system*.
- In control applications, controllers are causal† systems, i.e. based on the definition of input and output variables, whereas physical systems are non causal by nature (Cellier 1991). These differences of causality have to be taken into account in the modeling process. However contrary to noncausal object-modeling techniques, the systems theory is still based on a causal perception of the process.
- The idea of object is based on concepts like instantiation or inheritance which clearly increase the modularity of the model, i.e. updating parts of the model according to the process evolution or easily removing an object without changing the rest of the model.

*E-mail: thierry.bastogne@cran.uhp-nancy.fr

†In systems theory, the causality notion involves physical realizability. A system is noncausal if its response occurs prior to the input stimulus and causal otherwise. Herein, the question is which variable is caused by the other? If there is an invariant solution the system is causal but if there is no solution, e.g. the chicken-egg problem, the system is regarded as noncausal.

Currently, the most widespread object-oriented modeling techniques devoted to interconnected dynamic systems, e.g. the language Modelica, leads to handle differential algebraic equation systems. In Gerdin and Glad (2006), a differential algebra approach is developed to examine identifiability of object-oriented models.

The purpose of this article is to show that object-oriented modeling of interconnected dynamic systems may also be described as a problem of set computation. Set computation has a lot of practical applications in system control, particularly in robust control and in parameter estimation (Jaulin *et al.* 2001). To this end, a new mathematical interpretation of the object-oriented paradigm for interconnected dynamic system modeling is developed herein. This new approach of object orientation relies on a behavioral formalism of systems theory proposed by Willems (Willems 1986, 1991, Polderman and Willems 1998).

The Willems' behavioral approach of systems theory is used in section 2 to define two behavioral representations of an object class. In the next section, three object relationships, i.e. instantiation, composition and generalization are examined in the behavioral framework. Section 4 is devoted to the behavioral representation of interconnected dynamic systems. Finally, the links between behavioral representations and the object-oriented language Modelica are pointed out in section 5.

2. Behavioral representations of an object

Table 1 sums up some notations used in the sequel. An object is generally defined as a structure encapsulating data (state) and data evolution (behavior). In the case

Table 1. Basic notation of sets.

Ref.	Description
\mathbf{D}	Object class
D	Instance (object)
\mathcal{B}	Behavioral set
\mathcal{C}	Composition set
\mathcal{E}	Equation set
\mathcal{H}	Generalization set
\mathcal{L}	Internal variable set
\mathcal{P}	Parameter set
\mathcal{U}	Universal set
\mathcal{W}	External variable set
\mathbb{C}	Set of complexes
\mathbb{N}	Set of integers
\mathbb{R}	Set of reals

of dynamic systems, these two attributes can be described by two sets: a set of variables and a set of time trajectories. This perception is closed to the concepts of universal and behavioral sets introduced by Willems (1986) and leads to a first behavioral definition of an object.

Definition 1: The complete behavioral representation of an object class \mathbf{O} is defined as follows:

$$\mathbf{O} = (\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*, \mathcal{B}_{\mathbf{O}}^*), \quad (1)$$

where:

- $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$ is the universal set of \mathbf{O} , i.e. the set that contains all the elements involved in \mathbf{O} . $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$ is defined by:

$$\begin{aligned} \mathcal{U}_{\mathbf{O}}^* &= \{t \in \mathcal{T}_{\mathbf{O}}, p^* \in \mathcal{P}_{\mathbf{O}}^*, l^*(t) \in \mathcal{L}_{\mathbf{O}}^*, w^*(t) \in \mathcal{W}_{\mathbf{O}}^*\} \\ &= \mathcal{T}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{P}_{\mathbf{O}}^* \times \mathcal{L}_{\mathbf{O}}^* \times \mathcal{W}_{\mathbf{O}}^*, \end{aligned} \quad (2)$$

where \times is the Cartesian product, $\mathcal{T}_{\mathbf{O}}$ the time axis, $\mathcal{P}_{\mathbf{O}}^*$ the parameter set, $\mathcal{W}_{\mathbf{O}}^*$ the external variable set and $\mathcal{L}_{\mathbf{O}}^*$ the internal variable set. $t \in \mathcal{T}_{\mathbf{O}}$ denotes the time variable, $p^* \in \mathcal{P}_{\mathbf{O}}^*$: the vector of parameters, $w^*(t) \in \mathcal{W}_{\mathbf{O}}^*$: the vector of external variables and $l^*(t) \in \mathcal{L}_{\mathbf{O}}^*$: the vector of internal variables. A parameter corresponds to a particular variable which is kept constant during the time range $\mathcal{T}_{\mathbf{O}}$.

- $\mathcal{B}_{\mathbf{O}}^*$ is the behavioral model, i.e. a nonempty subset of $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$ that contains the possible values of $t, p^*, l^*(t), w^*(t)$ satisfying a set of constraint equations. The complete behavioral model of an object is defined by:

$$\mathcal{B}_{\mathbf{O}}^* = \{t, p^*, l^*(t), w^*(t) \mid f(t, p^*, l^*, w^*) = 0\}, \quad (3)$$

where $f(\cdot)$ is an implicit system of behavioral equations.

A major difference between objects used at the origin in computer science and those used for physical systems modeling is that contrary to conventional objects, physical phenomena are associated with a temporal semantics, physical systems are dynamic systems. Consequently, the universal set $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$ includes a time axis. In object-orientation, the principal utility of the encapsulation process remains the privatization of the access to the data. Indeed, the concept of object also makes it possible to legalize and limit the access of a limited number of variables entitled external variables. They enable the object to communicate with its environment. Internal variables correspond either to state variables or to algebraic variables. The behavioral model $\mathcal{B}_{\mathbf{O}}^*$ is analog to a set of admissible time trajectories (Polderman and Willems 1998).

The object-orientation is based on the notion of class. A class is a paradigm defining the elements and behavior for a particular type of object. Any object designed from this paradigm is an *instance* of this class. Instances are the representatives of the object classes in the model. Classes are arranged into specialization–generalization hierarchies, subclasses provide specialized behavior, whereas super-classes are more generic. Moreover, any object class can be reused to compose new objects. The taking into account of those instantiation, composition and generalization relationships leads to a second behavioral representation of an object.

Definition 2: The partial behavioral representation of an object class \mathbf{O} is defined by:

$$\mathbf{O} = (\mathcal{C}_{\mathbf{O}}, \mathcal{H}_{\mathbf{O}}, \mathcal{U}_{\mathbf{O}}, \mathcal{B}_{\mathbf{O}}), \quad (4)$$

where:

- $\mathcal{C}_{\mathbf{O}}$ denotes the composition set. $\mathcal{C}_{\mathbf{O}} = \{A\}$ implies that \mathbf{O} is composed of A .
- $\mathcal{H}_{\mathbf{O}}$ is generalization (inheritance) set. $\mathcal{H}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{A}\}$ implies that \mathbf{A} is a super-class of \mathbf{O} , or \mathbf{O} is a subclass of \mathbf{A} .
- $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}$ is the partial universal set containing elements exclusively belonging to \mathbf{O} . In other words, variables of elements of $\mathcal{C}_{\mathbf{O}}$ or $\mathcal{H}_{\mathbf{O}}$ are not specified in $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}$. Consequently $\mathcal{U}_{\mathbf{O}} \subset \mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$. $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}$ is defined by:

$$\begin{aligned} \mathcal{U}_{\mathbf{O}} &= \{t \in \mathcal{T}_{\mathbf{O}}, p \in \mathcal{P}_{\mathbf{O}}, l(t) \in \mathcal{L}_{\mathbf{O}}, w(t) \in \mathcal{W}_{\mathbf{O}}\} \\ &= \mathcal{T}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{P}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{L}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{W}_{\mathbf{O}}. \end{aligned} \quad (5)$$

$\mathcal{P}_{\mathbf{O}} \subset \mathcal{P}_{\mathbf{O}}^*$ is the partial set of parameters of \mathbf{O} , $\mathcal{W}_{\mathbf{O}} \subset \mathcal{W}_{\mathbf{O}}^*$ is the partial set of external variables and $\mathcal{L}_{\mathbf{O}} \subset \mathcal{L}_{\mathbf{O}}^*$ is the partial set of internal variables. Vectors p , $w(t)$, $l(t)$ are subvectors of p^* , $w^*(t)$, $l^*(t)$.

- $\mathcal{B}_{\mathbf{O}}$ is the partial behavioral model of \mathbf{O} defined by:

$$\begin{aligned} \mathcal{B}_{\mathbf{O}} &= \{t, p, l(t), w(t) \mid \exists(p', l', w') \\ &\text{with } f(t, p, p', l, l', w, w') = 0\}, \end{aligned} \quad (6)$$

where $p^* = (p, p')$, $l^* = (l, l')$ and $w^* = (w, w')$. p' , l' and w' are parameters and variables defined in components and super-classes of \mathbf{O} .

The partial representation relies on the definition of four sets instead of two for the complete representation. In other words, a complete representation of an object is a partial representation for which the sets $\mathcal{C}_{\mathbf{O}}$ and $\mathcal{H}_{\mathbf{O}}$ are empty. A complete representation has the advantage of completely defining an object independently of all other objects. On the other hand, the interest of a partial representation is to simplify the definition of an object

by specifying only its own characteristics and by not repeating the common points that it shares with existing objects.

3. Description of object relationships

3.1 Instantiation relationship

Conjecture 1: The instantiation relationship between an object class \mathbf{O} and its instance A is noted $A : \mathbf{O}$ and satisfies:

$$\mathcal{U}_A = \mathcal{U}_{\mathbf{O}} \quad (7)$$

$$\mathcal{B}_A = \mathcal{B}_{\mathbf{O}} \quad (8)$$

$$\mathcal{C}_A = \mathcal{C}_{\mathbf{O}} \quad (9)$$

$$\mathcal{H}_A = \mathcal{H}_{\mathbf{O}}. \quad (10)$$

In other terms, a class and its instances are identical by their form and their behavior. However, their parameters and their variables generally contain different values.

Example 2 Storage tank: Figure 1 depicts a generic tank with two openings at the bottom. This type of tank can be described by the object-class \mathbf{T} defined by its complete behavioral representation:

$$\mathbf{T} = (\mathcal{U}_T^*, \mathcal{B}_T^*), \quad (11)$$

with:

$$\mathcal{U}_T^* = \mathbb{R} \times \mathbb{R}^{+4} \times \mathbb{R}^{+} \times (\mathbb{R}^{2+} \times \mathbb{R}^2) \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \mathcal{B}_T^* &= \left\{ t, \begin{pmatrix} \rho \\ g \\ A \\ h \end{pmatrix}, P_t(t), \begin{pmatrix} L(t) \\ P_b(t) \\ Q_1(t) \\ Q_2(t) \end{pmatrix} \middle| \mathcal{E}_T \right\} \\ \mathcal{E}_T &= \begin{pmatrix} P_b(t) - P_t(t) = \rho \cdot g \cdot L(t) \\ Q_1(t) + Q_2(t) = A \cdot dL(t)/dt \\ P_t(t) = 10^5 \\ 0 \leq L(t) \leq h \end{pmatrix} \end{aligned}$$

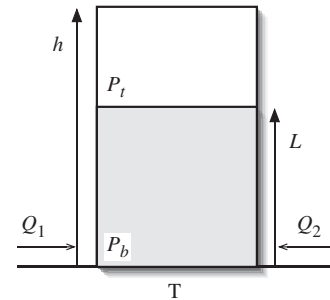


Figure 1. Tank: \mathbf{T} -class.

ρ , g , A and h are the parameters of the tank, i.e. the density of the fluid contained in \mathbf{T} , the gravitation constant, the section area and the height of the tank. $P_t(t)$ and $P_b(t)$ are the pressures of the fluid at the top and at the bottom of the tank, respectively. $Q_1(t)$ and $Q_2(t)$ are the input–output flow rates and $L(t)$ is the level of water in the tank. $L(t)$, $P_b(t)$, $Q_1(t)$ and $Q_2(t)$ are regarded by the modeler as external variables, i.e. variables susceptible of exchange with other objects.

Let us consider a particular case of tank with the same characteristics as \mathbf{T} but with: $A = 1m^2$ and $h = 3m$. A model of this tank, noted T_1 , is thus regarded as an instance of \mathbf{T} and is defined by:

$$T_1: \mathbf{T}(A = 1, h = 3). \quad (13)$$

3.2 Composition and generalization relationships

Let \mathbf{O} be an object class whose composition or the generalization sets are not empty, e.g. either $\mathcal{H}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{A}\}$ and $\mathcal{C}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{A}\}$, or $\mathcal{C}_{\mathbf{O}} = \{\emptyset\}$ and $\mathcal{H}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{A}\}$ with $\mathbf{A} \neq \mathbf{O}$. In the first case \mathbf{A} is a component of \mathbf{O} while in the second case \mathbf{A} is a super-class of \mathbf{O} . Let $(\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*, \mathcal{B}_{\mathbf{O}}^*)$ be the complete representation of \mathbf{O} with: $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^* = \mathcal{T}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{P}_{\mathbf{O}}^* \times \mathcal{W}_{\mathbf{O}}^* \times \mathcal{L}_{\mathbf{O}}^*$.

Conjecture 3: *The composition and generalization relationships imply that parameters and variables of A are added to those of \mathbf{O} such that:*

$$\mathcal{P}_{\mathbf{O}}^* = \mathcal{P}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{P}_{\mathbf{A}}^* \quad (14)$$

$$\mathcal{W}_{\mathbf{O}}^* = \mathcal{W}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{W}_{\mathbf{A}}^* \quad (15)$$

$$\mathcal{L}_{\mathbf{O}}^* = \mathcal{L}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{L}_{\mathbf{A}}^*. \quad (16)$$

The complete behavioral model is then given by:

$$\mathcal{B}_{\mathbf{O}}^* = \mathcal{B}_{\mathbf{O}} \cap \mathcal{B}_{\mathbf{A}}^* \quad (17)$$

The special case: $\mathbf{A} = \mathbf{O}$ is handled by setting:

$$\mathcal{C}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{O}\} \xrightarrow{\text{def}} \mathcal{C}_{\mathbf{O}} = \{\emptyset\}. \quad (18)$$

From an algebraic point of view, composition and generalization relationships imply that the behavioral equation system of \mathbf{O} is augmented by the behavioral

equations of A . But equation (13) also shows that the complete behavior of \mathbf{O} corresponds to the intersection of two behavioral sets $\mathcal{B}_{\mathbf{O}}$ and $\mathcal{B}_{\mathbf{A}}^*$.

Example 4 Electrical resistor: Figure 2 shows two classes of electrical components. \mathbf{D} is the generic class of an electrical dipole and \mathbf{R} corresponds to the resistor class. The complete behavioral description of \mathbf{D} is given by:

$$\mathbf{D} = (\mathcal{U}_{\mathbf{D}}^*, \mathcal{B}_{\mathbf{D}}^*) \quad (19)$$

$$\mathcal{U}_{\mathbf{D}}^* = \mathbb{R} \times \{\emptyset\} \times \{\emptyset\} \times \mathbb{R}^4 \quad (20)$$

$$\mathcal{B}_{\mathbf{D}}^* = \left\{ t, \left(\begin{array}{c} i_1(t) \\ i_2(t) \\ v_1(t) \\ v_2(t) \end{array} \right) \middle| i_1 + i_2 = 0 \quad \forall v_1(t), v_2(t) \right\} \quad (21)$$

The class \mathbf{R} can be viewed as a subclass of \mathbf{D} . A partial description of \mathbf{R} is then defined by:

$$\mathbf{R} = (\mathcal{C}_{\mathbf{R}}, \mathcal{H}_{\mathbf{R}}, \mathcal{U}_{\mathbf{R}}, \mathcal{B}_{\mathbf{R}}) \quad (22)$$

$$\mathcal{H}_{\mathbf{R}} = \{\mathbf{D}\} \quad (23)$$

$$\mathcal{C}_{\mathbf{R}} = \{\emptyset\} \quad (24)$$

$$\mathcal{U}_{\mathbf{R}} = \mathbb{R} \times \mathbb{R}^+ \times \{\emptyset\} \times \mathbb{R}^2 \quad (25)$$

$$\mathcal{B}_{\mathbf{R}} = \left\{ t, R, \left(\begin{array}{c} i(t) \\ u(t) \end{array} \right) \middle| \exists \left(\begin{array}{c} \mathbf{D}.i1 \\ \mathbf{D}.i2 \\ \mathbf{D}.v1 \\ \mathbf{D}.v2 \end{array} \right) \right.$$

$$\left. \text{with: } \left[\begin{array}{l} u(t) = \mathbf{D}.v1(t) - \mathbf{D}.v2(t) \\ i(t) = \mathbf{D}.i1(t) \\ u(t) = R \cdot i(t) \end{array} \right] \right\}, \quad (26)$$

where $\mathbf{O}.x$ denotes a variable x of the object class \mathbf{O} .

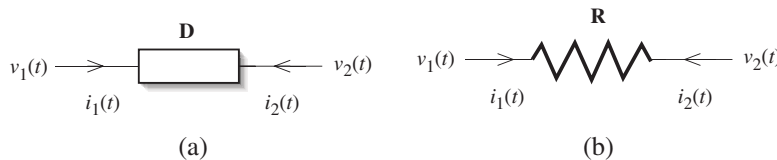


Figure 2. Object models of electrical dipoles. (a) \mathbf{D} : electrical dipole class; (b) \mathbf{R} : resistor class.

Example 5 Control valve: Figure 3 depicts a control valve composed of a body and an actuator. The object-class \mathbf{V} associated with the valve is described by its relative behavioral representation:

$$\mathbf{V} = (\mathcal{C}_V, \mathcal{H}_V, \mathcal{U}_V, \mathcal{B}_V) \quad (27)$$

$$\mathcal{H}_V = \{\emptyset\}$$

$$\mathcal{C}_V = \{A1 : \mathbf{A}, B1 : \mathbf{B}\}$$

$$\mathcal{U}_V = \mathbb{R} \times \{\emptyset\} \times \{\emptyset\} \times \{\emptyset\}$$

$$\mathcal{B}_V = \left\{ t \mid \exists \left(\begin{array}{l} A1.x(t) \\ B1.x(t) \end{array} \right) \text{ with: } B1.x(t) = A1.x(t) \right\}$$

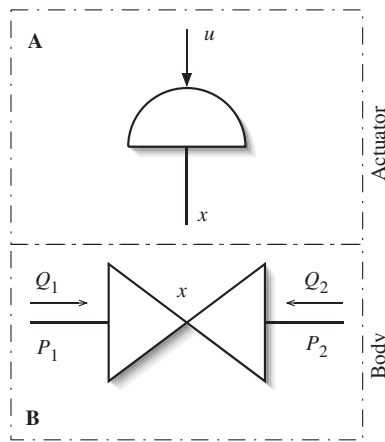
$A1$ is an instance of the object-class *actuator* \mathbf{A} and $B1$ an instance of the object-class *body* \mathbf{B} . $A1.x(t)$ and $B1.x(t)$ denote two different variables: the position of the actuator stem and the relative position of the plug/seat respectively. The behavioral equation of \mathcal{B}_V corresponds to the mechanical coupling between the plug of the valve and the actuator stem. The complete behavioral representation of \mathbf{B} is defined by:

$$\mathbf{B} = (\mathcal{U}_B^*, \mathcal{B}_B^*) \quad (28)$$

$$\mathcal{U}_B^* = \mathbb{R} \times \mathbb{R}^+ \times \{\emptyset\} \times (\mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^{2+})$$

$$\mathcal{B}_B^* = \left\{ t, K_v, \begin{array}{l} x(t) \\ Q_1(t) \\ Q_2(t) \\ P_1(t) \\ P_2(t) \end{array} \mid \begin{array}{l} Q_1(t) = x(t) \cdot K_v \cdot (P_1(t) - P_2(t)) \\ Q_2(t) = -Q_1(t) \end{array} \right\} \quad (29)$$

The valve coefficient K_v is a parameter and $P_1(t)/P_2(t), Q_1(t)/Q_2(t)$ denote the upstream/downstream pressures and flow rates of the valve body.



(a)

The complete behavioral representation of \mathbf{A} of the actuator is defined by:

$$\mathbf{A} = (\mathcal{U}_A^*, \mathcal{B}_A^*) \quad (30)$$

$$\mathcal{U}_A^* = \mathbb{R}^+ \times \{\emptyset\} \times \{\emptyset\} \times \mathbb{R}^2$$

$$\mathcal{B}_A^* = \left\{ t, \begin{array}{l} x(t) \\ u(t) \end{array} \mid x(t) = g(t, u) \right\}$$

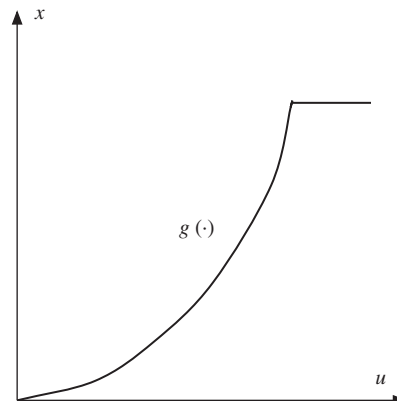
$u(t)$ denotes the control signal of the actuator. The behavioral model of the actuator is given by the characteristic law $g(\cdot)$ plotted in figure 3(b). According to the definitions of \mathbf{B} and \mathbf{A} , and the definition of the composition relationship, the complete behavioral representation of \mathbf{V} is given by:

$$\mathcal{U}_V^* = \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \times \{\emptyset\} \times (\mathbb{R}^5 \times \mathbb{R}^{2+}).$$

$$\mathcal{B}_V^* = \left\{ t, K_v, \begin{array}{l} A1.u(t) \\ A1.x(t) \\ B1.x(t) \\ B1.Q_1(t) \\ B1.Q_2(t) \\ B1.P_1(t) \\ B1.P_2(t) \end{array} \mid \mathcal{E}_V^* \right\}$$

$$\mathcal{E}_V^* = \left(\begin{array}{l} A1.x(t) = B1.x(t) \\ B1.Q_1(t) = B1.x(t) \cdot B1.K_v \cdot (B1.P_1(t) - B1.P_2(t)) \\ B1.Q_2(t) = -B1.Q_1(t) \\ A1.x(t) = g(t, A1.u) \end{array} \right), \quad (31)$$

where \mathcal{E}_V^* denotes the complete system of behavioral equations of \mathbf{V} .



(b)

 Figure 3. Valve: \mathbf{V} -class. (a) Valve; (b) actuator law.

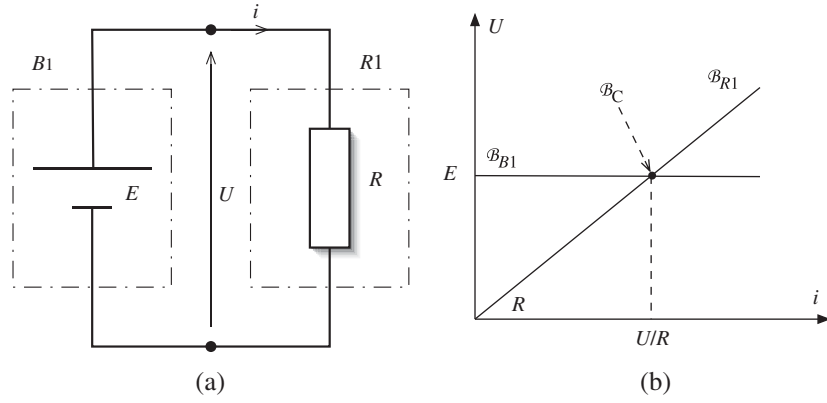


Figure 4. Interconnection of electrical components. (a) Electrical circuit; (b) intersection of behavioral models.

Conjecture 6: *Given definitions 1 and 3, any partial behavioral representation of an object class \mathbf{O} may be transformed into a complete representation if the behavioral representations of components and super-classes of \mathbf{O} are known.*

3.3 Compositions of object-relationships

Composition and generalization relationships can be combined with each other.

- Let $\mathcal{C}(\cdot)$ be a composition application such that if $A \in \mathcal{C}_O$ then $\mathbf{O} = \mathcal{C}(\mathbf{A})$ means that \mathbf{O} is composed of \mathbf{A} . It is straightforward to show that \mathcal{C} is reflexive, non symmetric and transitive.
- Let $\mathcal{H}(\cdot)$ be a generalization application such that if $\mathbf{A} \in \mathcal{H}_O$ then $\mathbf{O} = \mathcal{H}(\mathbf{A})$ means that \mathbf{O} is a subclass object of \mathbf{A} . It is straightforward to show that \mathcal{H} is non reflexive, non symmetric but transitive.

Two possible compositions of those object applications are possible.

- $\mathbf{O} = \mathcal{C} \circ \mathcal{H}(\mathbf{A})$ implies that \mathbf{O} is an object class composed of an intermediate class $\mathbf{B} = \mathcal{H}(\mathbf{A})$ a specialized class of \mathbf{A} .
- $\mathbf{O} = \mathcal{H} \circ \mathcal{C}(\mathbf{A})$ implies that \mathbf{O} is a specialised class of $\mathbf{B} = \mathcal{C}(\mathbf{A})$ which is composed of the object class \mathbf{A} .

In both cases, the complete behavioral representation of \mathbf{O} is the same and is given by:

$$\mathbf{O} = (\mathcal{U}_O^*, \mathcal{B}_O^*) \quad (32)$$

$$\mathcal{U}_O^* = \mathcal{T}_O \times \mathcal{P}_O^* \times \mathcal{W}_O^* \times \mathcal{L}_O^* \quad (33)$$

$$\mathcal{P}_O^* = \mathcal{P}_O \times \mathcal{P}_B^* = \mathcal{P}_O \times \mathcal{P}_B \times \mathcal{P}_A^* \quad (34)$$

$$\mathcal{W}_O^* = \mathcal{W}_O \times \mathcal{W}_B^* = \mathcal{W}_O \times \mathcal{W}_B \times \mathcal{W}_A^* \quad (35)$$

$$\mathcal{L}_O^* = \mathcal{L}_O \times \mathcal{L}_B^* = \mathcal{L}_O \times \mathcal{L}_B \times \mathcal{L}_A^* \quad (36)$$

$$\mathcal{B}_O^* = \mathcal{B}_O \cap \mathcal{B}_B^* = \mathcal{B}_O \cap \mathcal{B}_B \cap \mathcal{B}_A^* \quad (37)$$

This result is directly deduced from the definition of composition and generalization relationships, cf. equations (14) and (17), applied successively to \mathbf{O} and \mathbf{B} by assuming that \mathbf{B} has only one component (\mathbf{A}) and no super-class.

4. Object-oriented modeling of interconnected dynamic systems

The interconnection of dynamic systems may be regarded in the object-oriented paradigm as the composition of objects.

Definition 1: Let \mathbf{S} be the object class of a dynamic system defined over a time range \mathcal{T}_S and composed of interconnected components. Its partial behavioral representation is defined by:

$$\mathbf{S} = (\mathcal{C}_S, \mathcal{H}_S, \mathcal{U}_S, \mathcal{B}_S) \quad (38)$$

$$\mathcal{H}_S = \{\emptyset\} \quad (39)$$

$$\mathcal{C}_S = \{C_1, \dots, C_n\} \quad (40)$$

$$\mathcal{U}_S = \mathcal{T}_S \quad (41)$$

$$\mathcal{B}_S = \{t \mid \exists w' \in (\mathcal{W}_{C_1} \times \dots \times \mathcal{W}_{C_n}) \text{ with: } f(t, w') = 0\}, \quad (42)$$

where C_1, \dots, C_n are objects associated with the system components and $f(\cdot)$ contains all the interconnection equations between the external variables w' of the components.

Example 2 Electrical circuit: Let \mathbf{C} be the object class of an electrical circuit depicted in figure 4(a) by the interconnection of two electrical components: a battery \mathbf{B}

and a resistor **R**. The partial behavioral representation of **C** is defined as follows:

$$\mathbf{C} = (\mathcal{C}_C, \mathcal{H}_C, \mathcal{U}_C, \mathcal{B}_C) \quad (43)$$

$$\mathcal{H}_S = \{\emptyset\} \quad (44)$$

$$\mathcal{C}_S = \{B1 : \mathbf{B}, R1 : \mathbf{R}\} \quad (45)$$

$$\mathcal{U}_S = \mathbb{R} \times \{\emptyset\} \times \{\emptyset\} \times \{\emptyset\} \quad (46)$$

$$\mathcal{B}_S = \left\{ t \mid \exists \begin{pmatrix} B1.U(t) \\ B1.i(t) \\ R1.U(t) \\ R1.i(t) \end{pmatrix} \text{ with: } \begin{bmatrix} B1.U(t) = R1.U(t) \\ B1.i(t) = R1.i(t) \end{bmatrix} \right\}$$

R and **B** are given by:

$$\mathbf{R} = (\mathcal{U}_R^*, \mathcal{B}_R^*) \quad (47)$$

$$\mathcal{U}_R^* = \mathbb{R} \times \mathbb{R}^+ \times \{\emptyset\} \times \mathbb{R}^2 \quad (48)$$

$$\mathcal{B}_R^* = \left\{ t, R, \begin{pmatrix} U(t) \\ i(t) \end{pmatrix} \mid U(t) = R \cdot i(t) \right\}. \quad (49)$$

$$\mathbf{B} = (\mathcal{U}_B^*, \mathcal{B}_B^*) \quad (50)$$

$$\mathcal{U}_B^* = \mathbb{R} \times \mathbb{R}^+ \times \{\emptyset\} \times \mathbb{R}^2 \quad (51)$$

$$\mathcal{B}_B^* = \left\{ t, E, \begin{pmatrix} U(t) \\ i(t) \end{pmatrix} \mid U(t) = E \quad \forall i(t) \right\}. \quad (52)$$

According to the definition of the instantiation, composition and generalization relationships, the complete behavioral representation of **C** is then given by:

$$\mathcal{U}_C^* = \mathbb{R} \times \mathbb{R}^{2+} \times \{\emptyset\} \times \mathbb{R}^4.$$

$$\mathcal{B}_C^* = \left\{ t, \begin{pmatrix} B1.E \\ R1.R \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} B1.U(t) \\ B1.i(t) \\ R1.U(t) \\ R1.i(t) \end{pmatrix} \mid \mathcal{E}_C^* \right\} \quad (53)$$

$$\mathcal{E}_C^* = \begin{pmatrix} B1.U(t) = R1.U(t) \\ B1.i(t) = R1.i(t) \\ B1.U(t) = B1.E \quad \forall B1.i(t) \\ R1.U(t) = R1.R \cdot R1.i(t) \end{pmatrix},$$

As illustrated in figure 4(b), the complete behavioral model of **C**, i.e. the solution of \mathcal{E}_C^* , may be regarded as the intersection of the behavioral models of its components **B1** and **R1**, cf. equation (17).

Table 2. Implementation of a partial behavioral representation into Modelica.

class O	
// 1: INHERITANCE SET:	$\mathcal{H}_O = \{\mathbf{A}\}$
extend A	
// 2: COMPOSITION SET:	$\mathcal{C}_O = \{B1 : \mathbf{B}\}$
B B1;	
// 3: UNIVERSAL SET:	$\mathcal{U}_O = (\mathcal{T}_O, \mathcal{P}_O, \mathcal{L}_O, \mathcal{W}_O)$
parameter p;	\mathcal{P}_O
local Real l;	\mathcal{L}_O
Real w;	\mathcal{W}_O
// 4: BEHAVIORAL MODEL:	\mathcal{B}_O
equation	
$f(\text{time}, p, l, w, w') = 0;$	
end O	

5. Link between behavioral representations and Modelica[®]

Table 2 presents the implementation of a model class **O** into the object-oriented language Modelica (Elmqvist *et al.* 1999). **O** is defined by its partial behavioral representation:

$$\mathbf{O} = (\mathcal{C}_O, \mathcal{H}_O, \mathcal{U}_O, \mathcal{B}_O) \quad (54)$$

$$\mathcal{H}_O = \{\mathbf{A}\} \quad (55)$$

$$\mathcal{C}_O = \{B1 : \mathbf{B}\} \quad (56)$$

$$\mathcal{U}_O = \mathbb{R} \times \mathbb{R} \times \mathbb{R} \times \mathbb{R} \quad (57)$$

$$\mathcal{B}_O = \{t, p, l, w \mid \exists w' \in (\mathcal{W}_A \times \mathcal{W}_B) \text{ with: } f(t, p, l, w, w') = 0\}. \quad (58)$$

O is a subclass of **A** and is composed of an object **B1**. **O** has one parameter p , one internal variable l and one external variable w . w' denotes the vector of external variables of **A** and **B1**. The instruction time corresponds to the time variable t . Note that the structure of the Modelica model is split up into four parts corresponding to the sets \mathcal{H}_O , \mathcal{C}_O , \mathcal{U}_O and \mathcal{B}_O . Accordingly, an automatic Modelica code generator from behavioral representations is possible.

6. Conclusion

This article presents a mathematical interpretation of the object-oriented modeling paradigm inspired from the Willems' behavioral approach of systems theory. The object modeling of interconnected dynamic systems is expressed as a set computation problem. This result is a first step that could enhance development

of new identification methods of object-oriented models based on set computation techniques.

References

- T. Bastogne, "A multiport object-oriented diagram for batch system modelling. Methodology and implementation", *Simulat. Pract. Theory*, 12, pp. 425–449, 2004.
- W. Borutzky, "Bond graph modeling from an object oriented modeling point of view", *Simulat. Pract. Theory*, 7, pp. 439–461, 1999a.
- W. Borutzky, "Relations between bond graph based and object-oriented physical systems modeling", in *International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation, ICBGM 99*, San Francisco, CA, 1999b, pp. 11–17.
- P. Breedveld, "Port-based modeling of mechatronic systems", *Math. Comput. Simulat.*, 36, pp. 99–127, 2004.
- F.E. Cellier, *Continuous System Modeling*, New York: Springer-Verlag, 1991.
- H. Elmqvist, "A structured model language for large continuous systems", PhD thesis, Dept. of Automatic Control, Lund Institute of Technology, Sweden. Report CODEN: LUTFD2 (TFRT-1015), 1978.
- H. Elmqvist, D. Brück and M. Otter, *Dymola - Dynamic Modeling Laboratory*. User's Manual. Dynasim AB, 1999.
- M. Gerdin and T. Glad, "On identifiability of object-oriented models", in *14th IFAC Symposium on System Identification, SYSID 2006*, Newcastle, Australia, 2006.
- L. Jaulin, M. Kieer, O. Didrit and E. Walter, *Applied Interval Analysis*, London: Springer, 2001.
- H. Mann, "Physical modeling with multipoles", in *Proceedings of the 1999 IEEE Symposium on Computer-Aided Control System Design*, Kona, 1999.
- O. Otter and H. Elmqvist, "Energy flows modeling of mechatronic systems via object diagrams", in *Proceedings of the 2nd MATHMOD*, Vienna, 1997, pp. 705–710, .
- J.W. Polderman and J.C. Willems, *Texts in Applied Mathematics, Introduction to Mathematical Systems Theory - A Behavioral Approach*, Vol. 26, New York: Springer, 1998.
- M. Tiller, *Introduction to Physical Modeling with Modelica*, Norwell, Massachusetts: Kluwer, Kluwer international series in engineering and computer science, 2001.
- J.C. Willems, "From time series to linear systems", *Automatica*. Part I: 22, pp. 561–580, 1986; Part II: 22, pp. 675–694, 1986; Part III: 23, pp. 87–115, 1987.
- J.C. Willems, "Paradigms and puzzles in the theory of dynamical systems", *IEEE Trans. Autom. Cont.*, 36, pp. 259–294, 1991.



Thierry Bastogne was born in 1968 in Vitry-le-François, France. He received the MSc degree in Computer Engineering and Optoelectronics from Henri Poincaré Université, Nancy 1, France in 1992. From 1992 to 1993 he was an engineer in the Electro-Industrie company, Saint-Dizier, France. He received the MSc and PhD degrees in Automatic Control Engineering from Henri Poincaré Université in 1994 and 1997, respectively. Since 1998, he has been an assistant professor in the Automatic Control Department of Henri Poincaré Université and a member of the Research Center for Automatic Control of Nancy (CRAN). His current research interests are in issues of parameter estimation and system identification and their applications in systems biology and biomedical engineering.

Annexe D

**A unified representation for networked
dynamical system modelling, *Simulation
Modeling Practices and Theory*, 2007**

A unified representation for networked dynamical system modelling

T. Bastogne *

*Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy-Université, CNRS UMR 7039,
BP 239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France*

Received 19 September 2006; received in revised form 21 March 2007; accepted 1 April 2007
Available online 5 April 2007

Abstract

A unified description of networked dynamical systems, entitled multiport diagram, is proposed in this paper. The multiport diagram is an object-oriented model structure described into a general mathematical framework, independently from any computer language. It is shown that usual diagrammatic representations of networks, e.g. block diagrams, signal flow graphs, compartmental networks and bond graphs, are subclasses of the multiport diagram. By bridging the gap between these four network representations, this unified diagram should contribute to facilitate education of networked system modelling in systems and control theories.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: System modelling; Networked dynamical systems; Object-modelling techniques; Mathematical models; Block diagrams; Signal flow graphs; Compartmental networks; Bond graphs

1. Introduction

In recent years, the analysis and modelling of networked dynamical systems have been the subject of considerable interdisciplinary interest in physics, mathematics, computer science, systems engineering, biology, economics, and sociology. Since Kirchhoff's [19] and Firestone's [13] works, several formalisms, located at the intersection of graph theory on one hand, and systems theory and control on the other, have been developed for the analysis and modelling of networked dynamical systems. Three main classes of network representations may be considered:

- the signal-based formalisms, e.g. block diagrams and signal flow graphs;
- the mass-based formalisms, e.g. compartmental networks;
- the energy-based formalisms, e.g. bond graphs.

* Tel.: +33 3 83 68 44 73; fax: +33 3 83 68 44 62.
E-mail address: thierry.bastogne@cran.uhp-nancy.fr

Block diagrams associated with the notion of transfer function have been developed in the 1940s for the control design of composite systems [6]. A block within a block diagram defines a dynamical system in itself. The relationships between each elementary dynamical system in a block diagram are illustrated by the use of signals connecting the blocks. Collectively the blocks and lines in a block diagram describe an overall dynamical system [15,11]. This formalism is still used by computer aided modelling softwares such as Simulink[®] or Scicos/Scilab[®].

Signal flow graphs are close in spirit to block diagrams. In a signal flow graph, signals are denoted by nodes and the transfer functions by branches between nodes. Originally devised by Mason for linear networks [21], they are a mainstay of network theory and are commonly applied to areas as diverse as automatic control and data communications.

Frequently used in biology and mathematics for modelling transportation and diffusion phenomena, compartmental networks are directed graphs, in which the nodes are conceptual storage tanks called compartments [17,5,1]. A compartment is an amount of a certain matter that acts kinetically like a distinct, homogenous, well-mixed amount of that matter. Each oriented arc represents a mass transfer which may hold for various transport, transformation or interaction phenomena between the species inside the system. Each arc is labeled with the fractional transfer coefficient, which is the fraction of the compartment from which the arrow originates, transferred per unit time. Compartmental networks are mass conservative and positive systems.

Bond graphs were introduced in 1959 by Paynter [23,24] and developed by Karnopp [18] and Rosenberg [26]. Bond graphs are labelled and directed graphs, in which the nodes (elements) represent submodels and the arcs (bonds) represent an ideal energy point-to-point connection between the elements. The arcs or edges are idealised descriptions of physical phenomena with respect to energy, e.g. storage, irreversible and reversible transformations, distribution, supply and demand. Bond graphs rely on basic principles of physics, *i.e.* energy conservation, positive entropy production and power continuity.

In parallel, in computer science, the concept of objects and instances in computing had its first major breakthrough in the 1960s with Simula 67, the first object-oriented language [16]. This led to the design of object-oriented languages developed for complex systems modelling [12,10,22,20,7,27,9,2]. Despite these efforts, it seems that main aspects of the object-orientation developed initially in computer science are not fully appreciated in the systems science community [8]. Such modelling languages are often proprietary languages. Their frequent evolutions can lead to the impossibility to perpetuate and capitalize on the modelling effort. This reason has motivated the specification of the object-modelling paradigm into a mathematical framework [4] by using the behavioral approach of the systems theory proposed by Willems [29,30].

A few papers have proposed to relate these different formalisms, particularly the bond graphs and some object-oriented languages like Modelica in [8] or VHDL [25]. Unfortunately, up to now, there is no unified framework in which differences and relations between these diagrammatic representations could be globally stressed instead of comparing them two by two. Moreover, these comparative studies require a minimum knowledge about object-oriented modelling languages. The contributions of this paper are twofold:

- a unified object-oriented diagram, entitled multiport diagram, is proposed. The objective is to show that block diagrams, signal flow graph, compartmental networks and bond graphs are particular cases of the multiport diagram;
- the object-oriented paradigm is described into a mathematical framework which makes it independent from any computer language.

Section 2 introduces notations, definitions and conjectures about object-oriented models which will be used in the sequel. Clarifications and illustrations of the object-oriented framework for dynamical systems modelling are developed in [4]. The multiport diagram is defined in Section 3. In Sections 4–7, block diagrams, signal flow graphs, compartmental networks and bond graphs are described as subclasses of the multiport diagram. A synthesis is provided in Section 8.

2. Behavioral representations and relationships of the object-orientation

This section introduces two mathematical representations of an object. These representations, entitled *complete* and *partial behavioral representations*, are used in the sequel to mathematically define object-oriented

model structures, and so independently from any computer language. They are inspired from the behavioral approach of the systems theory, introduced by Willems in 1986 [29,30]. Basic notations used in this paper are presented in Table 1.

2.1. Complete and partial behavioral representations of an object

An object is generally defined in computer science as a structure encapsulating data (state) and data evolution (behavior). In case of dynamic systems, these two attributes can be described by two sets: a set of variables and a set of time trajectories. This perception is closed to the concepts of universal and behavioral sets introduced by Willems in [29] and leads to a first behavioral definition of an object.

Definition 2.1. The complete behavioral representation of an object class \mathbf{O} is defined as follows:

$$\mathbf{O} = (\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*, \mathcal{B}_{\mathbf{O}}^*), \tag{1}$$

where

- $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$ is the universal set of \mathbf{O} , i.e. the set which contains all the elements involved in \mathbf{O} . $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$ is defined by

$$\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^* = \{t \in \mathcal{T}_{\mathbf{O}}, p^* \in \mathcal{P}_{\mathbf{O}}^*, l^*(t) \in \mathcal{L}_{\mathbf{O}}^*, w^*(t) \in \mathcal{W}_{\mathbf{O}}^*\} = \mathcal{T}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{P}_{\mathbf{O}}^* \times \mathcal{L}_{\mathbf{O}}^* \times \mathcal{W}_{\mathbf{O}}^*, \tag{2}$$

where \times is the Cartesian product, $\mathcal{T}_{\mathbf{O}}$ the time axis, $\mathcal{P}_{\mathbf{O}}^*$ the parameter set, $\mathcal{W}_{\mathbf{O}}^*$ the external variable set and $\mathcal{L}_{\mathbf{O}}^*$ the internal variable set. $t \in \mathcal{T}_{\mathbf{O}}$ denotes the time variable, $p^* \in \mathcal{P}_{\mathbf{O}}^*$: the vector of parameters, $w^*(t) \in \mathcal{W}_{\mathbf{O}}^*$: the vector of external variables and $l^*(t) \in \mathcal{L}_{\mathbf{O}}^*$: the vector of internal variables. A parameter is defined as a particular variable which is kept constant during the time range $\mathcal{T}_{\mathbf{O}}$.

- $\mathcal{B}_{\mathbf{O}}^*$ is the behavioral model, i.e. a non empty subset of $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$ which contains the possible values of $t, p^*, l^*(t), w^*(t)$ satisfying a set of constraint equations. The complete behavioral model of an object is defined by

$$\mathcal{B}_{\mathbf{O}}^* = \{t, p^*, l^*(t), w^*(t) | f(t, p^*, l^*, w^*) = 0\}, \tag{3}$$

where $f(\cdot)$ is an implicit system of behavioral equations. When output variables $y^*(t)$ are explicit, with $y^*(t) \subset w^*(t)$, then $f(\cdot)$ can be replaced by an explicit system $g(\cdot)$ of behavioral equations, e.g. $y^*(t) = g(t, p^*, l^*, w^*)$.

Two object classes, \mathbf{A} and \mathbf{B} , are equal if their complete behavioral models, $\mathcal{B}_{\mathbf{A}}^*$ and $\mathcal{B}_{\mathbf{B}}^*$ are identical. A major difference between objects used at the origin in computer science and those used for physical systems modelling is that contrary to conventional objects, physical phenomena are associated with a temporal semantics, physical systems are dynamical systems. Consequently, the universal set $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$ includes a time axis.

In object-orientation, the principal utility of the encapsulation process remains the privatization of the access to the data. Indeed, the concept of object also makes it possible to legalise and limit the access of a

Table 1
Basic notation of sets

Ref.	Description
\mathbf{D}	Object class
D	Instance (object)
\mathcal{B}	Behavioral set
\mathcal{C}	Composition set
\mathcal{H}	Generalization set
\mathcal{L}	Internal variable set
\mathcal{P}	Parameter set
\mathcal{U}	Universal set
\mathcal{W}	External variable set
\mathbb{C}	Set of complexes
\mathbb{N}	Set of integers
\mathbb{R}	Set of reals

limited number of variables entitled external variables. They enable the object to communicate with its environment. Internal variables correspond either to state variables or to algebraic variables.

The object-orientation is based on the notion of class. A class is a paradigm defining the elements and behaviour for a particular type of object. Any object designed from this paradigm is an *instance* of this class. Instances are the representatives of the object classes in the model. Classes are arranged into specialization-generalization hierarchies, subclasses provide specialised behavior, whereas super-classes are more generic. Any object class can be reused to compose new objects. The taking into account of those instantiation, composition and generalization relationships leads to a second behavioral representation.

Definition 2.2. The *partial behavioral representation* of an object class \mathbf{O} is defined by

$$\mathbf{O} = (\mathcal{C}_{\mathbf{O}}, \mathcal{H}_{\mathbf{O}}, \mathcal{U}_{\mathbf{O}}, \mathcal{B}_{\mathbf{O}}), \quad (4)$$

where $\mathcal{C}_{\mathbf{O}}$ denotes the composition set. $\mathcal{C}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{A}\}$ means that \mathbf{O} is composed of \mathbf{A} , $\mathcal{H}_{\mathbf{O}}$ is generalization (inheritance) set. $\mathcal{H}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{A}\}$ implies that \mathbf{A} is a super-classes of \mathbf{O} , or \mathbf{O} is a subclass of \mathbf{A} , $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}$ is the partial universal set containing elements exclusively belonging to \mathbf{O} . In other words, variables of elements defined in $\mathcal{C}_{\mathbf{O}}$ and $\mathcal{H}_{\mathbf{O}}$ are not specified in $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}$. Consequently $\mathcal{U}_{\mathbf{O}} \subset \mathcal{U}_{\mathbf{O}^*}$. $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}$ is defined by

$$\mathcal{U}_{\mathbf{O}} = \{t \in \mathcal{T}_{\mathbf{O}}, p \in \mathcal{P}_{\mathbf{O}}, l(t) \in \mathcal{L}_{\mathbf{O}}, w(t) \in \mathcal{W}_{\mathbf{O}}\} = \mathcal{T}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{P}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{L}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{W}_{\mathbf{O}}. \quad (5)$$

$\mathcal{P}_{\mathbf{O}} \subset \mathcal{P}_{\mathbf{O}^*}$ is the partial set of parameters of \mathbf{O} , $\mathcal{W}_{\mathbf{O}} \subset \mathcal{W}_{\mathbf{O}^*}$ is the partial set of external variables and $\mathcal{L}_{\mathbf{O}} \subset \mathcal{L}_{\mathbf{O}^*}$ is the partial set of internal variables. Vectors p , $w(t)$, $l(t)$ are sub-vectors of p^* , $w^*(t)$, $l^*(t)$.

$\mathcal{B}_{\mathbf{O}}$ is the partial behavioral model of \mathbf{O} defined by

$$\mathcal{B}_{\mathbf{O}} = \{t, p, l(t), w(t) | \exists (p', l', w') \text{ with } f(t, p, p', l, l', w, w') = 0\}, \quad (6)$$

where $p^* = (p, p')$, $l^* = (l, l')$ and $w^* = (w, w')$. p' , l' and w' are parameters and variables defined in components and super-classes of \mathbf{O} .

The partial representation relies on the definition of four sets instead of two for the complete representation. In other words, a complete representation of an object is a partial representation for which the sets $\mathcal{C}_{\mathbf{O}}$ and $\mathcal{H}_{\mathbf{O}}$ are empty. A complete representation has for advantage to completely define an object independently of all other objects. On the other hand, the interest of a partial representation is to simplify the definition of an object by specifying only its own characteristics and by not repeating the common points that it shares with existing objects. The time axis of a networked system and the ones of its components are assumed to be the same. Accordingly, for simplicity the time axis $\mathcal{T}_{\mathbf{O}}$ is removed in the sequel.

Assumption 2.1. In the sequel, it is assumed that any object class \mathbf{O} is globally and structurally identifiable. Structural identifiability [28] deals with the possibility to give a unique value to each parameter of a mathematical model structure. The uniqueness of this solution is assessed in an idealized or theoretical framework where the system and the model have identical model structures, the data are noise-free, and where the input signals and the measurement times can be chosen at will. In these conditions and given an initial state vector x_0 , a parameter p_i^* of p^* is globally identifiable for almost any $\theta^* \in \mathcal{P}$ if

$$\mathcal{B}_{\mathbf{O}}^*(p^*, x_0) \equiv \mathcal{B}_{\mathbf{O}}^*(\theta^*, x_0) \iff p_i^* = \theta_i^* \quad \forall i \in \{1, \dots, n_p\}, \quad (7)$$

where n_p denotes the number of parameters. An object class \mathbf{O} is globally and structurally identifiable if and only if all its parameters are globally identifiable.

In [14], a differential algebra approach is developed to examine identifiability of object-oriented models.

2.2. Instantiation relationship

Any object designed from the paradigm of a given object class is an *instance* of this class. The instantiation process usually involves setting parameters and sometimes initial values of state variables of the object. The instantiation relationships is represented by the colon symbol (\cdot).

Definition 2.3. An *instance* O of an object class \mathbf{O} is defined as follows:

$$O : \mathbf{O}(p^* = p_0, x(0) = x_0), \quad (8)$$

where $x(t) \subset l(t)$ is the vector of state variables, a subvector of the internal variables.

Conjecture 2.1. The instantiation relationship between an object class \mathbf{O} and its instance A is noted $A:\mathbf{O}$ and satisfies

$$\mathcal{U}_A = \mathcal{U}_{\mathbf{O}} \quad (9)$$

$$\mathcal{B}_A = \mathcal{B}_{\mathbf{O}} \quad (10)$$

$$\mathcal{C}_A = \mathcal{C}_{\mathbf{O}} \quad (11)$$

$$\mathcal{H}_A = \mathcal{H}_{\mathbf{O}}. \quad (12)$$

In other terms, a class and its instances are identical by their form and their behavior. However their parameters and their variables generally contain different values.

2.3. Composition and generalization relationships

Let \mathbf{O} be an object class and \mathbf{A} a super-class ($\mathcal{H}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{A}\}$ with $\mathbf{A} \neq \mathbf{O}$) or a component of \mathbf{O} ($\mathcal{C}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{A}\}$ with $\mathcal{C}_{\mathbf{O}} = \{\mathbf{O}\} \stackrel{\text{def}}{\Rightarrow} \mathcal{C}_{\mathbf{O}} = \{\emptyset\}$). Let $(\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*, \mathcal{B}_{\mathbf{O}}^*)$ be the complete representation of \mathbf{O} with $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^* = \mathcal{P}_{\mathbf{O}}^* \times \mathcal{W}_{\mathbf{O}}^* \times \mathcal{L}_{\mathbf{O}}^*$.

Conjecture 2.2. Although different by nature, the composition and generalization relationships imply that parameters and variables of \mathbf{A} are added to those of \mathbf{O} to build up augmented spaces:

$$\mathcal{P}_{\mathbf{O}}^* = \mathcal{P}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{P}_{\mathbf{A}}^* \quad (13)$$

$$\mathcal{W}_{\mathbf{O}}^* = \mathcal{W}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{W}_{\mathbf{A}}^* \quad (14)$$

$$\mathcal{L}_{\mathbf{O}}^* = \mathcal{L}_{\mathbf{O}} \times \mathcal{L}_{\mathbf{A}}^*. \quad (15)$$

The complete behavioral model is then given by

$$\mathbb{B}_{\mathbf{O}}^* = \mathbb{B}_{\mathbf{O}} \cap \mathbb{B}_{\mathbf{A}}^*. \quad (16)$$

In other terms, the complete behavior of \mathbf{O} can be regarded as the intersection $\mathbb{B}_{\mathbf{O}}$ and $\mathbb{B}_{\mathbf{A}}^*$ in the universal set $\mathcal{U}_{\mathbf{O}}^*$. From an algebraic point of view, Eq. (16) implies that the behavioral equation system of \mathbf{O} is augmented by the behavioral equations of \mathbf{A} .

Conjecture 2.3. Given **Definitions 2.1 and 2.2**, and **Conjectures 2.1 and 2.2**, any partial behavioral representation of an object class \mathbf{O} may be transformed into a complete representation if the behavioral representations of its components and super-classes are known.

3. Multiport diagram

This section introduces an object-oriented model structure entitled multiport diagram. **Fig. 1** describes the structure of the multiport diagram by a UML class diagram. It is composed of modules connected by links through ports. Modules and links have both behavioral models which can be either black-box models or first-principle models, e.g. balance equations for conservative system modelling.

Definition 3.1. A *multiport diagram* Δ is a model structure composed of *modules* connected by *links*. A multiport diagram is itself an object class and its partial behavioral representation is defined as follows:

$$\Delta = (\mathcal{C}_{\Delta}, \mathcal{H}_{\Delta}, \mathcal{U}_{\Delta}, \mathcal{B}_{\Delta}) \quad (17)$$

with

$$\mathcal{C}_{\Delta} = \{\mathcal{M}, \mathcal{X}\} \quad (18)$$

$$\mathcal{H}_{\Delta} = \mathcal{U}_{\Delta} = \mathcal{B}_{\Delta} = \{\emptyset\} \quad (19)$$

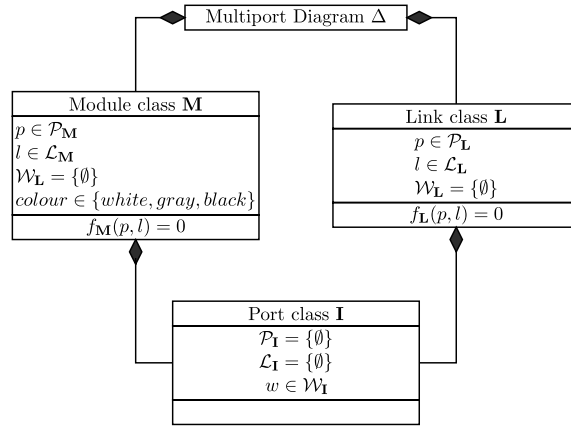


Fig. 1. UML class diagram of the multiport diagram.

$\mathcal{M} = \{M_1, \dots, M_m\}$ is a set of module instances and $\mathcal{X} = \{L_1, \dots, L_n\}$ a set of link instances, i.e. a set of connections between the modules. m and n are the number of modules and links in \mathcal{A} . Note that modules are equipped with ports to be connected by links.

3.1. Module

Definition 3.2. A module \mathbf{M} is an object-class whose instances are associated with components or entities of the networked system. Its partial behavioral representation is given by

$$\mathbf{M} = (\mathcal{C}_M, \mathcal{H}_M, \mathcal{U}_M, \mathcal{B}_M) \tag{20}$$

$$\mathcal{C}_M = \{\text{list of sub-modules which compose } \mathbf{M}\} \tag{21}$$

$$\mathcal{H}_M = \{\text{list of superclasses of } \mathbf{M}\} \tag{22}$$

$$\mathcal{U}_M = \{p \in \mathcal{P}_M, l(t) \in \mathcal{L}_M\} \tag{23}$$

$$\mathcal{B}_M = \{p, l(t) | \exists(p', l') \text{ with } f_M(t, p, p', l, l') = 0\} \tag{24}$$

where p and $l(t)$ denote the parameters and internal variables of the module. $x(0)$ is the initial state vector with $x(t) \subset l(t)$. The dynamical behavior of the module is described by an implicit system $f_M(\cdot)$. (p', l') are parameters and internal variables defined in sub-modules and superclasses of \mathbf{M} .

The graphic notation of a module is given in Fig. 2. As indicated in Eq. (24), a module has no external variable $\mathcal{W}_M = \{\emptyset\}$. It means that a module needs ports to communicate with its environment.

3.2. Ports

Port \mathbf{I} is a communication interface associated with a module, i.e. an ordered set of external variables. There is no standard or limited description of interfaces in the object-modelling paradigm. Personal interfaces can be freely developed by the user. However, as suggested in [10], ‘modelers are advised not to define the inter-

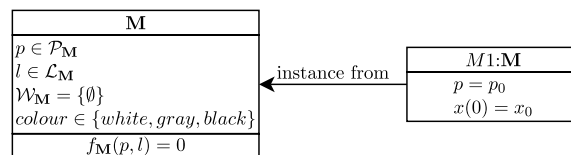


Fig. 2. Module class and module instance.

faces of their models arbitrarily, but to restrain themselves, and only use proven connection mechanisms'. Three port classes are proposed herein: the power interfaces (\mathbf{I}_P), the material interfaces (\mathbf{I}_M) and the signal interfaces (\mathbf{I}_S). A port has no parameter ($\mathcal{P}_I^* = \{\emptyset\}$), no internal variable ($\mathcal{L}_I^* = \{\emptyset\}$) and no behavioral equation ($\mathcal{B}_I^* = \mathcal{W}_I^*$). It only contains external variables which makes it possible for a module to exchange energy, material and information with other modules of the network.

Definition 3.3. A power port, noted \mathbf{I}_P , is an ordered pair of *across/through* variables (α, φ) based on the Firestone's analogy [13]. Its complete behavioral representation is limited to the definition of the external variable set

$$\mathcal{W}_{\mathbf{I}_P}^* = \{(\alpha, \varphi)\} = \mathbb{R}^2 \tag{25}$$

where α and φ denote the *across* and *through* variables. As illustrated in Fig. 3, the icon of a power port is a white disc. The power flow $P(t)$ associated with such a port is given by $P(t) = \alpha(t) \cdot \varphi(t)$. By convention, the positive flow of *through* variables is oriented into the module. This convention is used to establish power balance equations in each module.

In Fig. 3, $M1.I1:\mathbf{I}_P$ and $M2.I1:\mathbf{I}_P$ are two power ports associated with the modules $M1$ and $M2$, respectively.

Definition 3.4. Material ports, noted \mathbf{I}_M , define material transfer rates. As previously, its complete behavioral representation is limited to the definition of the external variable set

$$\mathcal{W}_{\mathbf{I}_M}^* = \{(x, \varphi)\} = \mathbb{R}^2 \tag{26}$$

where φ denotes a through variable and x is the amount of material transiting through the port. By convention, the positive flow of through variables is oriented into the module. This convention is used to establish mass balance equations in each module. The icon of a material port is a black square.

In Fig. 3, $M2.I2:\mathbf{I}_M$ and $M3.I2:\mathbf{I}_M$ are two material ports associated with the modules $M2$ and $M3$, respectively.

Definition 3.5. Input and output signal ports, noted \mathbf{I}_{S+} and \mathbf{I}_{S-} , send/receive input/output signals. Their external variable sets are given by

$$\mathcal{W}_{\mathbf{I}_{S+}}^* = \{u\} = \mathbb{R}^r \tag{27}$$

$$\mathcal{W}_{\mathbf{I}_{S-}}^* = \{y\} = \mathbb{R}^q \tag{28}$$

where u and y denote input and output vectors of size r and q , respectively. The icons of input and output signal ports are a black and a white arrow.

Fig. 3 shows an input signal port $M3.I1:\mathbf{I}_{S+}$ and an output signal port $M1.I2:\mathbf{I}_{S-}$.

3.3. Links

Definition 3.6. A link \mathbf{L} is an object class which describes the connexion mode, i.e. the interconnection equations, between two modules. A link has to be connected to a module by a port. Similarly to the ports,

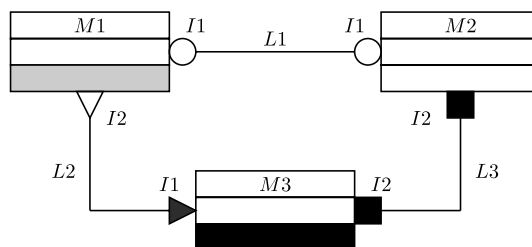


Fig. 3. Interconnection of modules.

three classes of links have been defined, entitled power, material and signal link, noted \mathbf{L}_P , \mathbf{L}_M and \mathbf{L}_S , respectively. Their relative behavioral representations are given by

$$\mathbf{L}_P = (\mathcal{C}_{L_P}, \mathcal{H}_{L_P}, \mathcal{U}_{L_P}, \mathcal{B}_{L_P}) \quad (29)$$

$$\mathcal{C}_{L_P} = \{I1, I2 : \mathbf{I}_P\}$$

$$\mathcal{H}_{L_P} = \{\emptyset\}$$

$$\mathcal{U}_{L_P} = \{\emptyset\}$$

$$\mathcal{B}_{L_P} = \left\{ \exists \left(\begin{array}{l} I1.\alpha(t) \\ I1.\varphi(t) \\ I2.\alpha(t) \\ I2.\varphi(t) \end{array} \right) \left| \begin{array}{l} I1.\alpha(t) = I2.\alpha(t) \\ I1.\varphi(t) + I2.\varphi(t) = 0 \end{array} \right. \right\} \quad (30)$$

$$\mathbf{L}_M = (\mathcal{C}_{L_M}, \mathcal{H}_{L_M}, \mathcal{U}_{L_M}, \mathcal{B}_{L_M}) \quad (31)$$

$$\mathcal{C}_{L_M} = \{I1, I2 : \mathbf{I}_M\}$$

$$\mathcal{H}_{L_M} = \{\emptyset\}$$

$$\mathcal{U}_{L_M} = \{\emptyset\}$$

$$\mathcal{B}_{L_M} = \left\{ \exists \left(\begin{array}{l} I1.\varphi(t) \\ I2.\varphi(t) \end{array} \right) \left| \begin{array}{l} I1.\varphi(t) + I2.\varphi(t) = 0 \\ I1.\varphi(t) = f(I1.x(t), I2.x(t)) \end{array} \right. \right\} \quad (32)$$

$$\mathbf{L}_S = (\mathcal{C}_{L_S}, \mathcal{H}_{L_S}, \mathcal{U}_{L_S}, \mathcal{B}_{L_S}) \quad (33)$$

$$\mathcal{C}_{L_S} = \{I1 : \mathbf{I}_{S+}, I2 : \mathbf{I}_{S-}\}$$

$$\mathcal{H}_{L_S} = \{\emptyset\}$$

$$\mathcal{U}_{L_S} = \{\emptyset\}$$

$$\mathcal{B}_{L_S} = \left\{ \exists \left(\begin{array}{l} I1.u(t) \\ I2.y(t) \end{array} \right) \left| I1.u(t) = I2.y(t) \right. \right\} \quad (34)$$

Each class of link is composed of two ports of the same class, e.g. a power link is composed of two power ports. The behavioral model of the power links, described in Eq. (30), corresponds to the generalized Kirchhoff laws applied to the across/through variables of the power ports. The equation of the material links is a generalization of the Kirchhoff's current law, expressing mass continuity. The first equation $P1.\varphi + P2.\varphi = 0$ describes the mass continuity in the material link. The second one $P1.\varphi = p \cdot f(P1.x, P2.x)$ defines the relationship between the matter flow φ and the amount of matter in the two connected modules. The behavioral model of the signal ports, defined in Eq. (34), is a causal assignment between the output and input variables. Fig. 3 shows three link instances $L1:L_P$, $L2:L_S$ and $L3:L_M$.

3.4. Behavioral representation of the multiport diagram

According to the definition of the multiport diagram, the latter is only composed of modules, ports and links. Consequently, if every module, port and link of the diagram is defined, i.e. if its behavioral representation is known, then the complete behavioral representation of the multiport diagram can be obtained by applying Conjectures 2.1 and 2.2. In practice, that generally leads to create a large system of differential algebraic equations to solve in the simulation step.

4. Block diagrams

Fig. 4 shows the UML class diagram of a block diagram. The latter is decomposed into m blocks \mathbf{B} and n arrows \mathbf{A} . Blocks are equipped with input/output ports \mathbf{IP}/\mathbf{OP} by which they can exchange information with other blocks. The number of ports is variable according to the blocks while an arrow has exactly one input port and one output port. An arrow is an oriented link between an output variable and an input variable

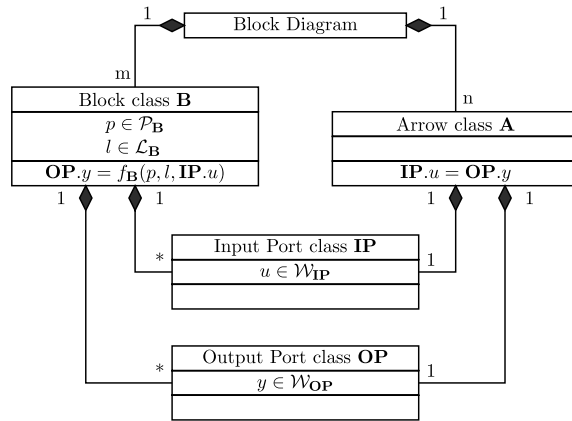


Fig. 4. Meta-model of a block diagram.

defined by a variable assignment $IP.u = OP.y$. Each block encapsulates parameters p , internal variables l and a behavioral model. This model is mainly composed of a set of explicit equations gathered in $f_B(\cdot)$, e.g. transfer function or state-space representations, which completely describe the input–output relationships of the block. By comparing Figs. 1 and 4, it appears that the block diagram is a particular case of multiport diagram, i.e. an incomplete version which is not provided with material and power ports. Blocks, input/output ports and arrows are subclasses of modules, input/output signal ports and signal links. Note also that the behavioral equations of a block are explicit while the ones of a module may be implicit.

Example 4.1. Fig. 5 presents the block diagram of a closed-loop system. The dynamical behavior of the system S is represented by a second-order transfer function where s denotes the differentiation operator, i.e. $s \cdot u(t) \stackrel{\text{def}}{=} du/dt$. The control system is composed of a comparator C and a proportional controller PC . The comparator forms the error signal e between the reference signal r and the output signal y . The control signal u is produced by the controller. Its gain k is a parameter.

In Fig. 6, the closed-loop system is represented by a multiport diagram. C , PC and S are three instances of the block class B defined in Fig. 4. $L1$, $L2$ and $L3$ are three instances of the arrow class A . C has two input ports $C.P1$, $C.P3$ and one output port $C.P2$; PC has one input port $PC.P1$ and one output port $PC.P2$; S has one input port $S.P1$ and one output port $S.P2$. The complete behavioral model of the multiport diagram is obtained by gathering equations of its components. That leads to

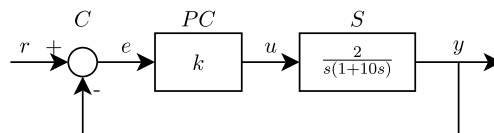


Fig. 5. Example of block diagram.

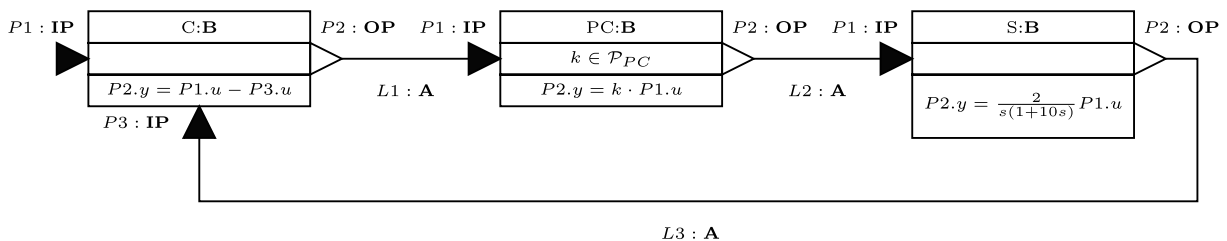


Fig. 6. Equivalent multiport diagram of the block diagram.

$$\begin{aligned}
 C : \quad & C.P2.y = C.P1.u - C.P3.u \\
 L1 : \quad & PC.P1.u = C.P2.y \\
 PC : \quad & PC.P2.y = PC.k \cdot PC.P1.u \\
 L2 : \quad & S.P1.u = PC.P2.y \\
 S : \quad & S.P2.y = \frac{2}{s(1+10s)} S.P1.u \\
 L3 : \quad & C.P3.u = S.P2.y
 \end{aligned} \tag{35}$$

By introducing $C.P1.u = r$, $PC.P1.u = C.P2.y = e$, $S.P1.u = PC.P2.y = u$ and $C.P3.u = S.P2.y = y$, and after a few substitutions, we then obtain equations of the original block diagram presented in Fig. 5. Accordingly, these two representations are mathematically equivalent.

5. Signal flow graphs

Fig. 7 shows the UML class diagram of a signal flow graph. The latter is decomposed into m nodes **N** and n branches **B**. Nodes are equipped with input/output ports **IP**/**OP** to be interconnected by branches. The number of ports is variable according to the nodes while a branch has exactly one input port and one output port. A branch is an oriented link between an output variable and an input variable defined by an explicit relationship, i.e. its transmission function $OP.y = g_B(p,l,IP.u)$ where p and l are parameters and internal variables. The behavioral model of a node is an addition rule, i.e. the output value of a node equal to the sum of all signals entering the node. Like for the block diagrams, a signal flow graph may be regarded as a particular multiport diagram. Nodes, input/output ports and branches are subclasses of modules, ports and links respectively.

Example 5.1. Fig. 8 shows the signal flow graph of the closed-loop system presented in the previous section. The equivalent multiport diagram of this signal flow graph is described in Fig. 9. r , e , u and y are four instances of the node class **N** defined in Fig. 7. $L1$, $L2$, $L3$ and $L4$ are four instances of the branch class **B**.

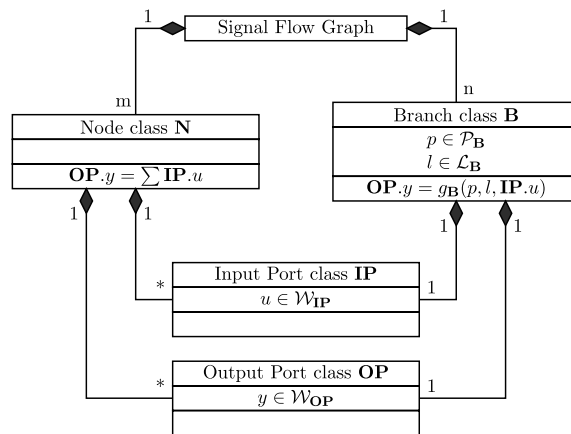


Fig. 7. Meta-model of a signal flow graph.

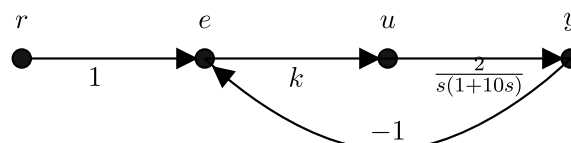


Fig. 8. Example of signal flow graph.

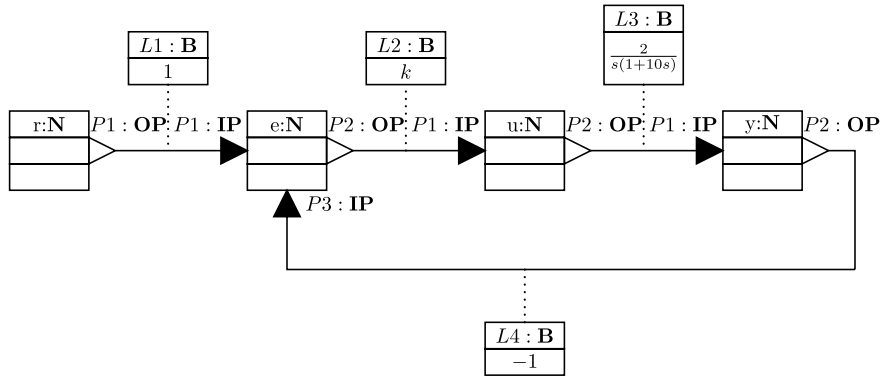


Fig. 9. Equivalent multiport diagram of the signal flow graph.

Each node is equipped with input/output ports P_i . The complete behavioral model of the object diagram is obtained by gathering equations of its components. Equations of the nodes are derived from the generic behavioral model of the node class \mathbf{N} given in Fig. 7. That leads to

$$\begin{aligned}
 r &: r.P1.y = r \\
 L1 &: e.P1.u = r.P1.y \\
 e &: e.P2.y = e.P1.u + e.P3.u \\
 L2 &: u.P1.u = L2.k \cdot e.P2.y \\
 u &: u.P2.y = u.P1.u \\
 L3 &: y.P1.u = \frac{2}{s(1+10s)} u.P2.y \\
 y &: y.P2.y = y.P1.u \\
 L4 &: e.P3.u = -1 \cdot y.P2.y
 \end{aligned} \tag{36}$$

As previously, by introducing $e.P1.u = r.P1.y = r$, $e.P2.y = e$, $Su.P2.y = u.P1.u = u$ and $y.P2.y = y.P1.u = y$ and after a few substitutions, equations of the original block diagram presented in Fig. 5 are recovered. Accordingly, the signal flow graph and its object-oriented representation are mathematically equivalent.

6. Compartmental networks

Fig. 10 shows the UML class diagram of a compartmental network. The latter is decomposed into m compartments \mathbf{C} and n oriented arcs \mathbf{A} . Compartments are equipped with material ports to represent transfer of material into and/or out of compartments through arcs. The number of material ports is variable according to

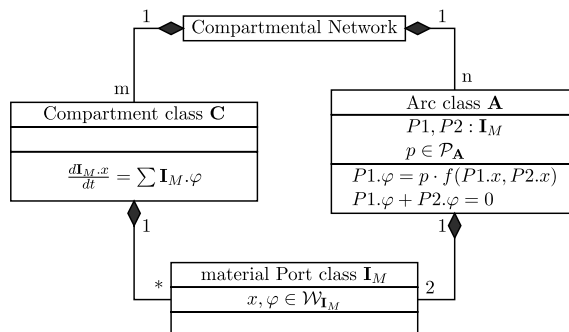


Fig. 10. Meta-model of a compartmental network.

the compartments while a branch has exactly two material ports. An arc is an oriented link between two material ports $P1, P2: \mathbf{I}_M$. Its behaviour is defined by two equations and one parameter p which corresponds to the fractional transfer coefficient. The first equation $P1.\varphi = p \cdot f(P1.x, P2.x)$ defines the relationship between the matter flow φ and the amount of matter $(P1.x, P2.x)$ in the two compartments. The second one $P1.\varphi + P2.\varphi = 0$ describes the mass continuity in the arc. The dynamical behavior of a compartment is defined by a mass balance equation $\frac{dM.x}{dt} = \sum \mathbf{I}_M.\varphi$. Like for the previous diagrammatic representation, the comparison between UML diagrams in Figs. 1 and 10 shows that a compartmental network may be regarded as a particular multiport diagram in which compartments, material ports and arcs are subclasses of modules, ports and links, respectively.

Example 6.1. Fig. 11 presents the compartmental network for many infectious diseases including measles, mumps and rubella. This model is composed of three compartments S (for susceptible), I (for infectious) and R (for recovered). It is dynamic in that the numbers of people in each compartment s, i, r may fluctuate over time. Arcs are labelled with the transition rates between compartments. Between S and I , the transition rate is λ , the force of infection, which is simply the rate at which susceptible individuals become infected by an infectious disease. Between I and R , the transition rate is δ (simply the rate of recovery). The SIR system described above can be expressed by the following set of differential equations

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda SI \quad (37)$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda SI - \delta I \quad (38)$$

$$\frac{dR}{dt} = \delta I. \quad (39)$$

The object-oriented representation of this compartmental network is described in Fig. 12. S , I and R are three instances of the compartment class C defined in Fig. 10. $L1$ and $L2$ are two instances of the arc class A . Each compartment is equipped with material ports P_i . Here is the complete list of behavioral equations included in this diagram

$$\begin{aligned} S : S. \frac{ds}{dt} &= S.P1.\varphi \\ S.P1.x &= s \\ L1 : S.P1.\varphi &= L1.\lambda \cdot S.P1.x \cdot I.P1.x \\ S.P1.\varphi + I.P1.\varphi &= 0 \\ I : I. \frac{di}{dt} &= I.P1.\varphi + I.P2.\varphi \\ I.P1.x &= i \\ I.P2.x &= i \\ L2 : I.P2.\varphi &= L2.\delta \cdot I.P2.x \\ I.P2.\varphi + R.P1.\varphi &= 0 \\ R : R. \frac{dr}{dt} &= R.P1.\varphi \\ R.P1.x &= r \end{aligned} \quad (40)$$

This equation system is totally equivalent to the one produced by the compartmental network in Fig. 11. The compartmental network and its object-oriented representation are therefore mathematically equivalent.

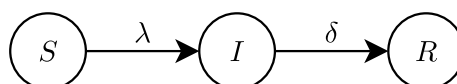


Fig. 11. Example of compartmental network.

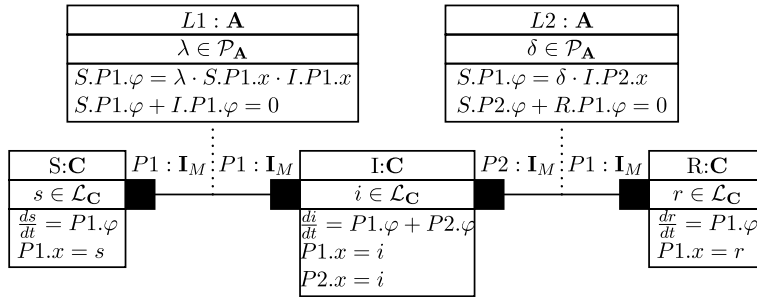


Fig. 12. Equivalent multiport diagram of the compartmental network.

7. Bond graphs

Fig. 13 shows the UML class diagram of an acausal bond graph. The latter is decomposed into m elements **E** and n bonds **B**. Elements may be storage elements, dissipative elements, transformers, gyrators, sources or junctions. Each element is equipped with power ports (**I_p**) to describe transfer of power into and/or out of elements through bonds. The number of power ports is variable according to the elements while a bond has exactly two power ports. By convention, for each power port, the positive power flow is oriented into the element. Each power port is defined by a couple of effort/flow variables noted e and f , respectively. A bond is a non-oriented link between two power ports $P1, P2$. Its behaviour is defined by two equations corresponding to the generalized Kirchhoff laws. The dynamical behavior of an element is defined by an implicit equation $f_E(\cdot)$. As previously, the comparison between UML diagrams in Figs. 1 and 13 shows that an acausal bond graph may be considered as a particular multiport diagram in which elements, power ports and bonds are subclasses of modules, ports and links, respectively.

Example 7.1. Fig. 14 presents an electrical RLC circuit composed of a voltage source u_0 , a resistor R , a capacitor C and an inductor L . Bonds are labelled with the effort/flow variables.

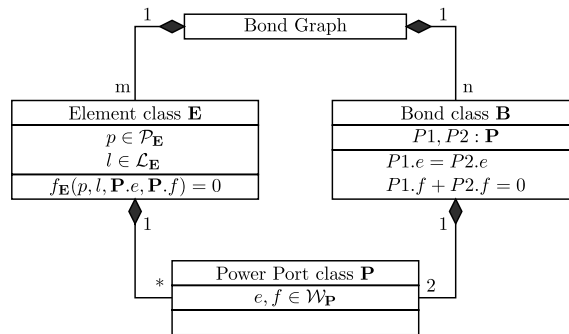


Fig. 13. Meta-model of an acausal bond graph.

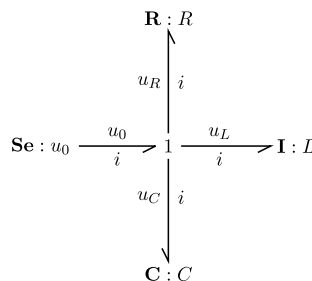


Fig. 14. Example of acausal bond graph.

The object-oriented representation of this bond graph is described in Fig. 15. u_0 , R , L , C and J_1 are five instances of the element class \mathbf{E} defined in Fig. 13. L_1 , L_2 , L_3 and L_4 are four instances of the bond class \mathbf{B} . Each element is equipped with power ports P_i . Here is the complete list of behavioral equations included in this diagram

$$\begin{aligned}
 u_0 : & u_0.P1.e = u_0 \\
 & u_0.P1.f = i_0 \\
 R : & R.P1.e = u_R \\
 & R.P1.f = i_R \\
 & u_R - R.R' \cdot i_R = 0 \\
 C : & C.P1.e = u_C \\
 & C.P1.f = i_C \\
 & i_C - C.C' \cdot du_C/dt = 0 \\
 L : & L.P1.e = u_L \\
 & L.P1.f = i_L \\
 & u_L - L.L' \cdot di_L/dt = 0 \\
 J_1 : & J_1.P1.e - J_1.P2.e - J_1.P3.e - J_1.P4.e = 0 \\
 & J_1.P1.f = J_1.P2.f = J_1.P3.f = J_1.P4.f \\
 L_1 : & u_0.P1.e = J_1.P1.e \\
 & u_0.P1.f + J_1.P1.f = 0 \\
 L_2 : & u_0.P1.e = J_1.P1.e \\
 & u_0.P1.f + J_1.P1.f = 0
 \end{aligned}$$

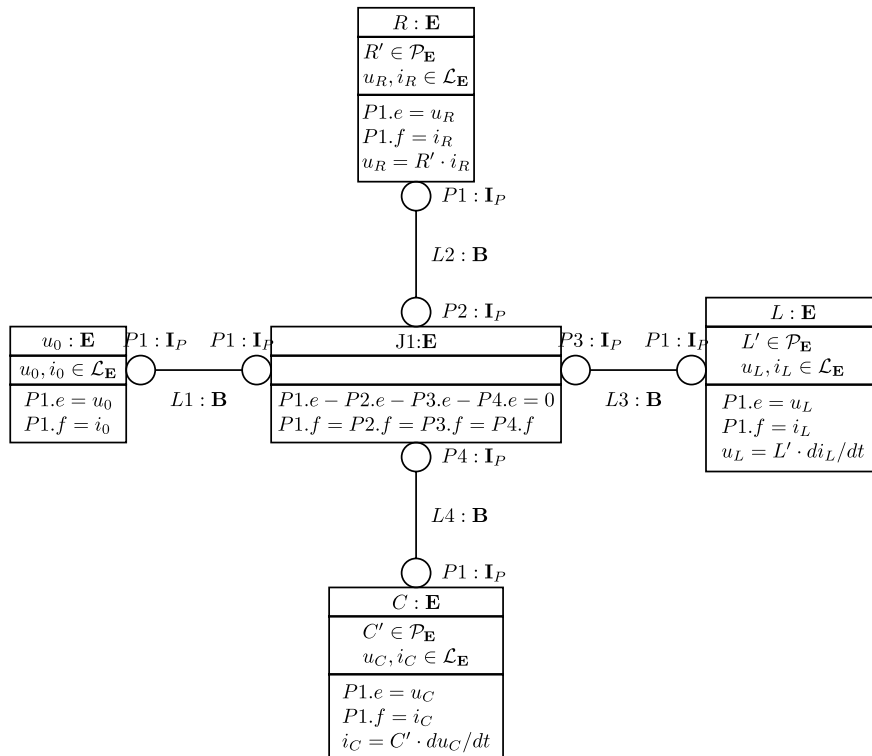


Fig. 15. Object-oriented diagram of the bond graph.

$$\begin{aligned}
 L3 : u0.P1.e &= J1.P1.e \\
 u0.P1.f + J1.P1.f &= 0 \\
 L4 : u0.P1.e &= J1.P1.e \\
 u0.P1.f + J1.P1.f &= 0
 \end{aligned}
 \tag{41}$$

This equation system is totally equivalent to the one produced by the bond graph in Fig. 14. Accordingly, the bond graph and its object-oriented representation are mathematically equivalent.

8. Synthesis

A synthesis of the previous diagrammatic representations is presented in Fig. 16. Block diagrams, signal flow graphs, compartmental networks and bond graphs share the same architecture composed of three object classes: modules, ports and links. As previously shown, bond graph elements, blocks, compartments and branches are subclasses of the module class. Nodes, arrows, arcs and bonds are subclasses of signal, material and power links. Accordingly, the multiport diagram can be regarded as a superclass of block diagrams, signal flow graphs, compartmental networks and bond graphs. Although it is defined independently from any computer language, it has been shown in [3] that the multiport diagram could be easily implemented into an object-oriented simulation language like Modelica. As a result, this multiport diagram can be used as a pattern to implement a classical diagram into any object-oriented modelling language. Moreover, this unified formalism shows that a mix of block diagrams, signal flow graphs, compartmental networks and bond graphs can easily be implemented into an object-oriented modelling environment.

9. Conclusion

This paper deals with the meta-modelling of diagrammatic representations devoted to networked systems modelling. In a first part, the object-oriented modelling paradigm is described in a mathematical framework (behavioral representations) independently from any computer language in order to provide a more general character to this analysis. The object-oriented paradigm is not a model structure but a modelling framework, based on some properties like instantiation and inheritance, in which any diagrammatic models such as block diagrams can be developed. In a second part, this paper presents a global and structural analysis of four diagrammatic representations used in systems theory: block diagrams, signal flow graphs, compartmental networks and bond graphs. It is shown that all these component-based models have the same structure based on only three object classes, entitled modules, ports and links. Modules are often composed of differential algebraic equations describing the dynamic behavior of each component. Differences between these diagrams

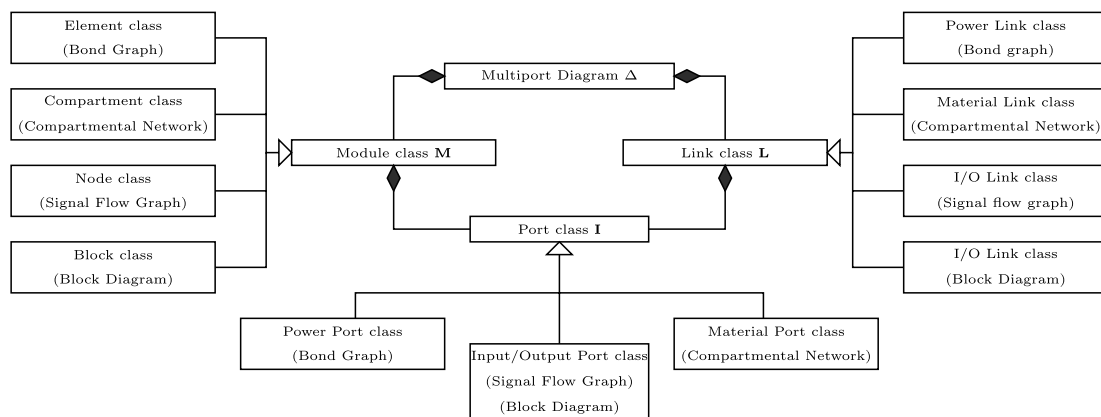


Fig. 16. Multiport diagram: a synthesis of diagrammatic representations.

mainly come from ports and links devoted to the description of signal, mass or power transfers between components. The multiport diagram is presented as a generalized model structure which can bring several benefits to the modelling of networked dynamical systems. (1) This meta-model bridges the gap between the main diagrammatic representations of systems theory and should facilitate the education of networked systems modelling. (2) It provides the basic elements (modules, ports and links) for the implementation of diagrammatic representations into any object-oriented modelling environment. (3) This analysis implies that constitutive elements of block diagrams, signal flow graphs, compartmental networks and bond graphs can be mixed together in the same multiport diagram. (4) The multiport diagram is not only restricted to these four graphs. It can also be extended by personal ports developed by the user or by dynamic links described by differential equations. A java software application, *jPhyDia*¹, is currently developed to interface the multiport diagram to Modelica[®] for a simulation purpose.

References

- [1] G. Bastin, V. Guffens, Congestion control in compartmental network systems, *Systems and Control Letters* 55 (8) (2006) 689–696.
- [2] T. Bastogne, A multiport object-oriented diagram for batch system modelling, methodology and implementation, *Simulation Practice and Theory* 12 (6) (2004) 425–449.
- [3] T. Bastogne, Behavioral descriptions of the object-oriented paradigm for physical system modeling. In: *Proceedings of the 16th World IFAC Congress on Automatic Control, Pragues, Czech Republic, July 2005*. Invited session ‘Modeling and Interconnection of Open Dynamical Systems’ organized by J.C. Willems.
- [4] T. Bastogne, Behavioral interpretation of the object-oriented paradigm for interconnected dynamic system modeling, *Control Engineering Practice* (2007), doi:10.1016/j.conengprac.2006.12.006.
- [5] L. Benvenuti, L. Farina, Positive and compartmental systems, *IEEE Transactions on Automatic Control* 47 (2) (2002) 370–373.
- [6] H.W. Bode, *Network Analysis and Feedback Amplifier Design*, Van Norstrand, Princeton, New Jersey, 1945.
- [7] W. Borutzky, Bond graph modeling from an object oriented modeling point of view, *Simulation Practice and Theory* 7 (1999) 439–461.
- [8] W. Borutzky, Relations between bond graph based and object-oriented physical systems modeling. In: *Proceeding of the International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation, ICBGM’99*, pages 11–17, San Francisco, CA, January 17–20, 1999.
- [9] P.C. Breedveld, Port-based modeling of mechatronic systems, *Mathematics and Computers in Simulation* 66 (2–3) (2004) 99–127.
- [10] F.E. Cellier, *Continuous System Modeling*, Springer-Verlag, New York, 1991.
- [11] J.J. DiStephano, A.R. Stubberud, I.J. Williams, *Theory and problems of feedback and control systems*, Schaum’s Outline Series, 1967.
- [12] H. Elmqvist, A structured model language for large continuous systems. PhD Thesis, Dept. of Automatic Control, Lund Institute of Technology, Sweden, 1978. Report CODEN: LUTFD2/(TFRT-1015).
- [13] B.F. Firestone, A new analogy between mechanical and electrical systems, *Journal of the Acoustical Society of America* 4 (1933) 249–267.
- [14] M. Gerdin, T. Glad, On identifiability of object-oriented models I. In: *Proceeding of the 14th IFAC Symposium on System Identification, SYSID 2006*, Newcastle, Australia, March 2006.
- [15] T.D. Graybeal, Block diagram network transformation, *Electronic Engineering* 70 (1951) 985–990.
- [16] J.R. Holmevik, Compiling SIMULA: a historical study of technological genesis, *IEEE Annals of the History of Computing* 16 (4) (1994) 25–37.
- [17] J. Jacquez, C. Simon, Qualitative theory of compartmental systems, *SIAM Review* 30 (1) (1993) 43–79.
- [18] D.C. Karnopp, R.C. Rosenberg, *System Dynamics: A Unified Approach*, Wiley, New York, 1974.
- [19] G. Kirchhoff, Uber den durchgang eines elektrischen stromes durch eine ebene, insbesondere durch eine kreisformige, Poggendorfs *Annalen der Physik und Chemie* 64 (1845) 497–514.
- [20] H. Mann, Physical modeling with multipoles. In: *Proceeding of the 1999 IEEE Symposium on Computer-Aided Control System Design, Kona, Hawaii, August 1999*.
- [21] S.J. Mason, Feedback theory – some properties of signal flowgraphs, *Proceedings of the Institute of Radio Engineers (IRE)* 41 (1953) 1144–1156.
- [22] O. Otter, H. Elmqvist, Energy flows modeling of mechatronic systems via object diagrams. In: *Proceeding of the 2nd International Conference on Mathematical Modelling (MATHMOD)*, pages 705–710, Vienna, Austria, 1997.
- [23] H.M. Paynter, Hydraulics by analog – an electronic model of a pumping plant, *Journal of Boston Society of Civil Engineering* (July) (1959) 197–219.
- [24] H.M. Paynter, *Analysis and Design of Engineering Systems*, MIT Press, Cambridge, 1961.
- [25] F. Pêcheux, B. Allard, C. Lallement, A. Vachoux, H. Morel, Modeling and simulation of multi-discipline systems using bond graphs and VHDL-AMS. In: *International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation (ICBGM)*, pages 149–155, 2005.

¹ A beta version of *jPhyDia* is available at: http://www.iris.cran.uhp-nancy.fr/francais/idsys/personnes/Perso_TB/HomeTB.html.

- [26] R.C. Rosenberg, D.C. Karnopp, Introduction to Physical Systems Dynamics, Mc-Graw Hill, New York, 1973.
- [27] M. Tiller, Introduction to Physical Modeling With Modelica, Kluwer International Series in Engineering and Computer Science, Norwell, Massachusetts, 2001.
- [28] E. Walter, L. Pronzato, Identification of Parametric Models from experimental data, Springer-Verlag, Masson, 1997.
- [29] J.C. Willems, From time series to linear systems, *Automatica* 22 (5) (1986) 561–580, Part II: 22(6) (1986) 675–694, Part III: 23(1) (1987) 87–115.
- [30] J.C. Willems, Paradigms and puzzles in the theory of dynamical systems, *IEEE Transactions on Automatic Control* 36 (3) (1991) 259–294.

Annexe E

**Identification of Pharmacokinetics Models
in the presence of Timing Noise, *European
Journal of Control*, 2008**

Identification of Pharmacokinetics Models in the presence of Timing Noise

Q1 Thierry Bastogne¹, Sophie Mézières-Wantz², Nacim Ramdani³, Pierre Vallois², and Muriel Barberi-Heyob⁴

¹Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy-Université, CNRS, BP 239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France;

²Institut de Mathématiques Elie Cartan, Nancy-Université, CNRS, BP 239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France;

³Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier (LIRMM) UMR CNRS 5506 Université de Montpellier 2, 161 rue Ada, 34392 Montpellier Cedex 5 - France; ⁴Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy-Université, CNRS, Centre Alexis Vautrin, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France

The problem addressed in this paper deals with the parameter estimation of in vitro uptake kinetics of drugs into living cells in presence of timing noise. Effects of the timing noise on the bias and variance of the output error are explicitly determined. A bounded-error parameter estimation approach is proposed as a suited solution to handle this problem. Application results are presented which emphasize the effectiveness of the methodology in such an experimental framework.

Keywords: Parameter estimation, pharmacokinetics models, timing errors, bounded errors, biological systems.

1. Introduction

Pharmacokinetics is the study of the bodily absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs by bodies. In chemical kinetics, reactions are generally described by differential equations which link the reaction rate with concentrations or pressures of reactants. In molecular cell biology, because of the complexity of the systems, the nature of some reactions is still unclear. This paper focuses on the intracellular

uptake kinetics of a photosensitizing drug (PS), that is, the rate of photosensitizing molecules incorporated and accumulated by living cancer cells according to incubation terms [3]. The delivery control of the photosensitizing agent into the cancer cells is one the major factor on the therapeutic efficiency of the photodynamic therapy (PDT) [14]. PDT involves selective uptake and retention of a photosensitive drug in a tumor, followed by irradiation with light at an appropriate wavelength. Photosensitizers are photo-active compounds such as for instance porphyrins and chlorins. The activated photosensitizer is thought to produce singlet oxygen at high doses and thereby to initiate apoptotic and necrotic death of tumor. Most of the PS uptake kinetics models are non-parametric, the temporal evolution of the PS intracellular concentration is described by step responses. The purpose of this study is the estimation of kinetics model parameters from data collected during *in vitro* kinetics experiments. These parameters are crucial information to both improve the modalities of the drug delivery process in PDT and discriminate the uptake characteristics of different photosensitizers. Few papers have been reported for the application of system

identification techniques to pharmacokinetics modeling problems [1,7,12].

Unfortunately, these approaches cannot be applied to the PS uptake kinetics. Indeed, the *in vitro* and *in vivo* intracellular concentration of photosensitizer ($[P_i]$) is currently measured by use of steady-state and time-resolved fluorescence spectroscopy, or high performance liquid chromatography. But these optical measurement systems also induce a photobleaching process of the PS. The term photobleaching refers to the process by which the chromophoric structure of the PS is degraded by absorbed light energy [16]. As PS can be photobleached after light exposure, repeated experimentations for the same biological sample are not conceivable. In other terms, one biological sample with PS cannot be used for consecutive measurements of $[P_i]$. Collecting N_t data points of the kinetics then requires to repeat N_t times the same experiment (N_t biological samples) with identical initial conditions. To avoid the time consuming and the too high cost of such an experiment set up, N_t is generally kept small, that is, $N_t \leq 10$. This limitation on N_t is the first problem to overcome for estimating kinetics parameters. The second difficulty is the low signal-to-noise ratio. The latter is due to a great measurement variability when working on living cells which are very sensitive to external disturbances. Thirdly, the choice of the stimulus signal is restricted to step signals which correspond to the amount of PS injected into the culture medium wells at time $t = 0$. A last issue is a timing offset error in the measurement samples. Indeed the time-sampling of the PS uptake kinetics is not automatic but depends on the duration of the handling tasks led by the biologist on each biological sample. This timing error is bounded and can reach until $\pm 15 \text{ min}$ for a measurement time sequence $\{t_j\} = \{1, 2, 4, 6, 8, 14, 18, 24h\}$.

The problem addressed in this paper deals with the parameter estimation of pharmacokinetic models in presence of timing errors. In almost any real application the actual sampling instances are not the same as the ideal, desired sampling instances. We call this difference timing noise [11]. In many current and emerging applications, such as in wideband communication systems and mechanically-actuated probes, this timing noise is not an insignificant source of uncertainty. In electronics and telecommunication, the timing noise is also known under the name of *time jitter*, that is, an unwanted variation of one or more signal characteristics such as the sampling period [9]. In networked control systems, the variation of the sampling rate due to MAC (medium access control), often called network-induced jitter, may have a negative impact in control loops [8]. Sometimes, the jitter errors

can be handled by new data acquisition methods like in [18]. But often, jitter errors are unavoidable and has to be taken into account in the parameter estimation approach. Several random models of the time jitter have been proposed since [2] for signal processing applications but more rarely in system identification problems. In [15], it is shown that using a model that takes into consideration a fractional dead-time with a value equal to the jitter average leads to a much better parameter identification than when the problem is just ignored. In [17], a weighted least squares estimator is proposed to estimate the time base drift (delay) introduced by a high-frequency sampling oscilloscope. In [6], a continuous time model frequency domain maximum-likelihood approach is developed but was not evaluated on output error models.

Parameter estimation algorithms in system identification methods are often based on the minimization of a quadratic function of the output error, that is, the difference between the system and the model outputs. The sensitivity of the output error to timing noise comparatively to input and output noise is unknown. Therefore, the contributions of this paper are twofold:

- the stochastic effects of the timing noise on the output error are explicitly determined. They are compared with the ones of input and output noise. These results are obtained by assuming that there is no modeling error between the model and the biological system;
- a solution suited to this system identification problem is proposed and applied to *in vitro* data sets in a second part of this paper in order to assess its effectiveness in practice. The identification problem is addressed in the *bounded-error* context and is solved with a set projection algorithm based on interval analysis introduced in [5].

The paper is organized as follows. The experimental set up is described in Section 2. A linear compartmental model of the intracellular PS uptake phenomenon is proposed in Section 3. Section 4 presents the model structure and the output, input and timing noise (errors). Section 5 deals with the stochastic modeling of the bias and variance of the output error. A bounded-error approach is proposed and applied to *in vitro* data in Section 6.

2. Experimental Set Up

Fig.1 depicts the basic material used in *in vitro* experiments for studying the uptake kinetics of a drug into living cells. Cells are seeded in 250 μl culture wells and are exposed at time $t_0 = 0$ to a photosensitizing

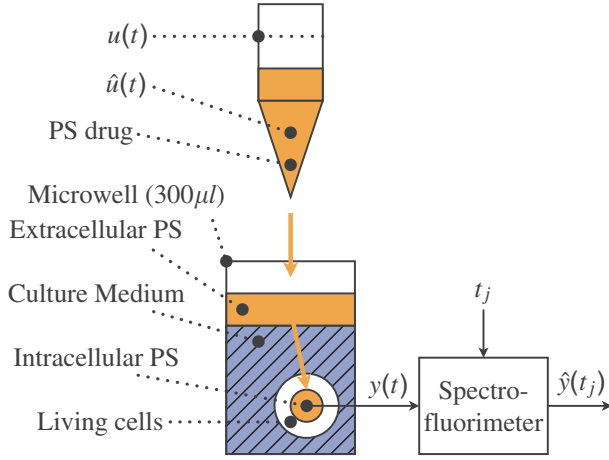


Fig. 1. *in vitro* experimental set up.

drug D . Let us consider the uptake phenomenon as a dynamic system. Its input variable $u(t)$ is a step signal which corresponds to the amount of drug injected into the well at time $t = 0$. Its output variable $y(t)$ is the amount of drug absorbed by the cells. $\hat{y}(t)$ is the measurement of $y(t)$ given by a spectrofluorimeter at times $\{t_j\}$ with $j \in \{1, \dots, N_t\}$. However, the spectrofluorimeter affects the biological state of the photosensitizing drug through a photobleaching process. Each culture well then becomes unusable after measurement. Consequently, to measure the intracellular PS concentration at N_t different time instants, it is necessary to repeat the same experiment in N_t different culture wells. Moreover, N_r identical wells are handled by the experimenter at each time instant t_j to *a posteriori* estimate the repeatability of the measurements. Globally, $N_r \times N_t$ wells are handled during the whole experiment. In practice, such an experiment is also repeated for other PS and different concentrations of protein in the medium. Consequently, the total number of wells to handle can be much larger than $N_r \times N_t$. All the wells are prepared in the same initial conditions and each biological sample is carefully handled in a sterile framework to avoid the contamination of culture media with unwanted bacteria.

3. *in vitro* Ps Uptake Modeling

The *in vitro* uptake of the PS agent into cancer cells can be described by a compartmental modeling approach. In this paper, a linear two compartments model presented in Fig. 2, is used. The two compartments are associated with the extracellular and intracellular volumes respectively. $x(t)$ denotes the amount of extracellular PS. Parameters k_u and k_r are the

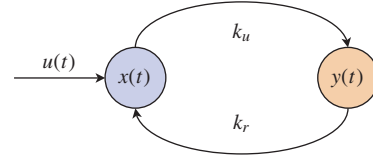


Fig. 2. *in vitro* compartmental model.

uptake and release rates respectively. Differential equations of this compartmental model are defined as follows

$$\frac{dx}{dt} = k_r y(t) - k_u x(t) + \frac{du}{dt} \quad (1)$$

$$\frac{dy}{dt} = k_u x(t) - k_r y(t), \quad (2)$$

with $x(0) = y(0) = 0$. Introducing s the Laplace variable, one can then write

$$(s + k_u)x(s) = k_r y(s) + su(s) \quad (3)$$

$$sy(s) = k_u x(s) - k_r y(s), \quad (4)$$

After substitution of $x(s)$ from (3) in (4), it comes that

$$(s + k_u + k_r)y(s) = k_u u(s), \quad (5)$$

or in the time domain

$$\frac{1}{k_u + k_r} \frac{dy}{dt} + y(t) = \frac{k_u}{k_u + k_r} u(t), \quad \text{or} \quad (6)$$

$$T \frac{dy}{dt} + y(t) = ku(t), \quad (7)$$

where $T = 1/(k_u + k_r)$ and $k = k_u/(k_u + k_r)$ are the time constant and the static gain of the PS uptake model described by a linear first-order differential equation. In [4], it is shown that a first-order transfer function is indeed a parsimonious model structure for describing the uptake kinetics of the *chlorin e6* photosensitizing drug into HT29-A4 cancer cells (human colon cancer cell line).

4. Model and Errors Descriptions

The determination of a parametric model describing the uptake kinetics of a photosensitizing drug into living cells by extracting information from observations of u and y is a system identification problem [13,19]. At this point and thereafter, it is assumed that the system and the model are identical $\mathcal{M}(p) \equiv \mathcal{S}(p)$.

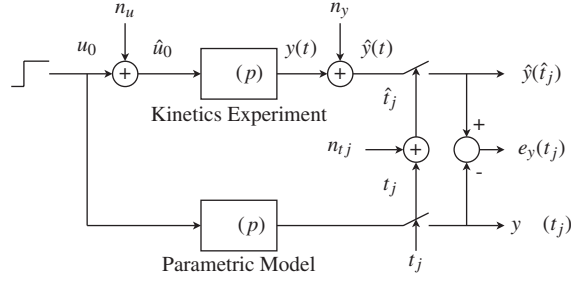


Fig. 3. Description of uncertainties.

Table 1. Main notations

Symb.	Description
t	time variable
t_j	theoretical time instant associated with the j^{th} measurement sample
\hat{t}_j	real time instant associated with the j^{th} measurement sample
$u(t)$	noise-free input signal (stipulated by the experimenter)
$\hat{u}(t)$	real input signal
$y(t)$	system output variable (unknown by the experimenter)
$\hat{y}(t)$	measured output variable
$y_{\mathcal{M}}(t)$	model output variable
n_u	input noise
n_y	output noise
n_t	timing noise
$e_y(t)$	output error variable
\mathcal{S}	biological system
$\mathcal{M}(p)$	parametric model
p	vector of parameters
$N_t = \text{card}(\{t_j\})$	number of data points
N_r	number of repeated experiments at each time instant
x'	transposition of x
$\mathcal{N}(\mu, \sigma)$	gaussian distribution with mean μ and standard deviation σ
$\mathcal{U}(a, b)$	uniform distribution on the interval $[a; b]$
$\mathcal{E}\{\cdot\}$	mathematical expectation operator

However, as depicted in Fig. 3, three kinds of uncertainties are examined and are represented by output, input, and timing noise (errors). Output and input noise (n_y and n_u) are described by stationary stochastic processes added to the output and input signals. The timing noise (n_t) is a sequence of random variables added to the timing sequence $\{t_j\}$ controlling the sampling process of the output signal. \hat{t}_j is the real time instant at which the output variable y is measured while t_j represents the theoretical measurement time instant noted by the experimenter. $e_y(t_j)$ denotes the output error between the system and the model outputs ($\hat{y}(\hat{t}_j)$ and $y_{\mathcal{M}}(t_j)$ respectively). Table 1 sums up the main notations used in the sequel.

4.1. Model Structure

For the sake of simplicity, it is assumed in the sequel that $\mathcal{M}(p)$ and $\mathcal{S}(p)$ both rely on a first-order transfer function, inspired from (7),

$$\mathcal{S}(p): \quad T \cdot \frac{dy}{dt} + y(t) = k \cdot \hat{u}(t) \quad (8)$$

$$\mathcal{M}(p): \quad T \cdot \frac{dy_{\mathcal{M}}}{dt} + y_{\mathcal{M}}(t) = k \cdot u(t), \quad (9)$$

with $y(0) = y_{\mathcal{M}}(0) = 0$. $p = (T, k)$ is the parameter vector where T and k denote the time constant and the static gain respectively. From a biological point of view, T and k inform the biologist about the uptake rate and yield respectively. $u(t)$ is a step signal of magnitude u_0 defined in (13). As a result, the intracellular concentration of the photosensitizing drug y follows a mono-exponential kinetics defined by

$$y(t) = k \cdot \hat{u}_0 \cdot (1 - e^{-t/T}). \quad (10)$$

4.2. Output Noise

Conjugated effects of measurement noise and disturbances are usually described by a stochastic variable n_y added to y such that

$$\hat{y}(t_j) = y(t_j) + n_y(t_j), \quad (11)$$

where y and \hat{y} denote the real biological response and its measurement respectively.

4.3. Input Noise

u is a step signal defined by

$$u(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ u_0 & t \geq 0 \end{cases} \quad (12)$$

The step magnitude (u_0) represents the amount of the injected drug. The duration of injection is not significant compared to the duration of the experiment. The drug administration is usually carried out by multichannel micropipettes. For technical reasons, the real filling levels of drug in the cones are not identical and do not match with the dose stipulated by the experimenter. This error is represented by an input noise n_u added to u such that

$$\hat{u}(t) = \begin{cases} 0 & t > 0 \\ \hat{u}_0 = u_0 + n_u & t \geq 0. \end{cases} \quad (13)$$

where u_0 and \hat{u}_0 denote the prescribed dose and the effectively administrated dose respectively.

4.4. Timing Noise

In experimental biology, the timing noise is due to the fact that measurements are generally carried out manually by the experimenter and not by a numerical measurement system triggered by a clock. In this application, such a system does not exist. The uncertainty about the sampling time instants comes from the biologist who cannot both carry out the experiment and write down the corresponding time instants because of the sterile context and the number of wells (several hundreds) to handle. Off course, one can imagine a second biologist who would assist the first one to note down the sampling time instants. But such an organization is too expensive to be implemented. In practice, only the time instants t_j^- and t_j^+ corresponding to the beginning and the end of the experiment are noted by the experimenter. In this study, $(t_j^+ - t_j^-)$ is about 30 *min*, that is, the time for the PS to be administrated in the wells and the time for the cells to be washed, removed, lysed and diluted in ethanol before the measurement step with the spectrofluorimeter. The nominal measurement time instant t_j noted by the experimenter in his table is an average time instant defined by $t_j = (t_j^+ + t_j^-)/2$. The real time instant \hat{t}_j at which the uptake kinetics is stopped and measured, is unknown. This lack of precision in the timing of experiments is described by a timing noise n_t .

5. Stochastic Modeling

In this section it is assumed that $\{n_y(t_j)\}$ is an independent and identically distributed sequence of Gaussian variables

$$n_y(t_j) = \sigma_y \cdot G_y^j, \quad (14)$$

where σ_y denotes the standard deviation of n_y and $G_y^j \sim \mathcal{N}(0, 1)$. n_u is supposed to be a Gaussian variable defined by

$$n_u = \sigma_u \cdot G_u, \quad (15)$$

where σ_u denotes the standard deviation of n_u and $G_u \sim \mathcal{N}(0, 1)$. The experimenter is assumed to handle the wells with a constant rhythm. Accordingly, the timing noise sequence $\{n_{ij}\}$ is supposed to be independent and identically distributed sequence of uniform variables such that

$$\begin{aligned} n_{ij} &\sim \mathcal{U}(t_j^-, t_j^+) \\ &\sim -\frac{\tau_j}{2} + \tau_j \cdot U_t^j, \end{aligned} \quad (16)$$

with $\tau_j = t_j^+ - t_j^-$ and $U_t^j \sim \mathcal{U}(0, 1)$. τ_j denotes the width of the timing uncertainty interval for the time

instant t_j . $\{n_y(t_j)\}$, n_u and $\{n_{ij}\}$ are supposed to be independent. Given the previous assumptions about the input, output and timing noise, the expression of $e_y(t_j)$ becomes

$$e_y(t_j) = \hat{y}(\hat{t}_j) - y_{\mathcal{M}}(t_j) \quad (18)$$

$$\begin{aligned} &= k \cdot (u_0 + \sigma_u G_u) \cdot (1 - e^{-\frac{1}{T}(t_j - \frac{\tau_j}{2} + \tau_j U_t^j)}) \\ &\quad + \sigma_y G_y^j - k \cdot u_0 \cdot (1 - e^{-\frac{t_j}{T}}), \end{aligned} \quad (19)$$

where k , T are given.

The mathematical expectation of $e_y(t_j)$ is defined in Proposition 5.1, its demonstration is developed in Appendix 2.

Proposition 5.1:

$$\mathcal{E}\{e_y(t_j)\} = k \cdot u_0 \cdot e^{-\frac{t_j}{T}} \left(1 - \operatorname{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right), \quad (20)$$

with $\operatorname{sinhc}(x) = \sinh(x)/x$ denotes the hyperbolic sinus cardinal function of x .

Since $x \rightarrow \operatorname{sinhc}(x)$ is increasing on \mathbb{R}^+ , equation (20) shows that $\mathcal{E}\{e_y(t_j)\} < 0$. This systematic bias is only due to the timing noise. The absolute value of the mean output error increases with respect to τ and is null only for $\tau = 0$.

The variance of $e_y(t_j)$ is given in Proposition 5.2, its demonstration is developed in Appendix 3.

Proposition 5.2:

$$\operatorname{Var}\{e_y(t_j)\} = \sigma_y^2 + k^2 \sigma_u^2 + k^2 e^{-\frac{t_j}{T}} \cdot \operatorname{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right) (A + B), \quad (21)$$

$$\text{with: } A = e^{-\frac{t_j}{T}} \left(\cosh\left(\frac{\tau_j}{2T}\right) - \operatorname{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right) u_0^2 \quad \text{and} \quad B = \left(e^{-\frac{t_j}{T}} \cosh\left(\frac{\tau_j}{2T}\right) - 2\right) \sigma_u^2.$$

To take into account both the bias and the variance of $e_y(t_j)$, its mean square error defined by $\varepsilon(t_j) = \mathcal{E}^2\{e_y(t_j)\} + \operatorname{Var}\{e_y(t_j)\}$ is examined thereafter. Three specific values of $\varepsilon(t_j)$, noted $\varepsilon_{ny}(t_j)$, $\varepsilon_{nu}(t_j)$ and $\varepsilon_{nt}(t_j)$, are determined to emphasize the contribution of each kind of noise.

- $\sigma_u = 0$, $\tau_j = 0$:

$$\varepsilon_{ny}(t_j) = \sigma_y^2, \quad (22)$$

- $\sigma_y = 0$, $\tau_j = 0$:

$$\varepsilon_{nu}(t_j) = k^2 \sigma_u^2 \left(e^{-\frac{t_j}{T}} - 1\right)^2, \quad (23)$$

- $\sigma_y = 0$, $\sigma_u = 0$:

$$\begin{aligned} \varepsilon_{nt}(t_j) &= k^2 u_0^2 e^{-\frac{2t_j}{T}} \left(1 - 2\operatorname{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right) \right. \\ &\quad \left. + \operatorname{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right) \cosh\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right). \end{aligned} \quad (24)$$

The effect of the timing noise on the output error is estimated as significant if there exists a time instant t_j such that $\varepsilon_{nt}(t_j) > (\varepsilon_{mu}(t_j) + \varepsilon_{ny}(t_j))/10$. For instance, if $u_0 = 1, k = 0.3, T = 5, t_j = 1, \tau_j = 0.5, \sigma_y = 0.01, \sigma_u = 0.1^1$ then $\varepsilon_{nt}(t_j) \approx 5 \cdot 10^{-5}$, $\varepsilon_{mu}(t_j) \approx 3 \cdot 10^{-5}$ and $\varepsilon_{ny}(t_j) \approx 1 \cdot 10^{-4}$. Consequently, the effect of the timing noise on the output error cannot be neglected for the time instant $t_j = 1(h)$. The impact of n_t decreases as t_j and becomes negligible from $t_j \gtrsim 3(h)$. This example emphasizes that n_t could significantly influence the estimation of the time constant which mainly depends on the first measurement samples. Since the consequences of n_t cannot be reasonably ignored, usual parameter estimation methods (those assuming only the presence of output noise) are not appropriate to solve this estimation problem. In the next section, a bounded-error parameter estimation approach is proposed as a suited solution to handle timing errors.

6. Bounded-Error Estimation with *in vitro* Data

Bounded-error or set-membership approaches allow to estimate parameters and their uncertainty in inverse problem contexts in which all uncertain quantities are assumed as unknown but bounded with known bounds. No further hypothesis about probability distributions is stated. Several algorithms have been developed to solve estimation problems stated in the bounded-error context. When models are nonlinear, most approaches use interval analysis and constraint propagation techniques. Allied with global algorithms and a reliable numerical implementation, they derive guaranteed computations, that is, they provide a numerical proof of property or non-property. They are rather mature techniques and have already been successfully applied for solving problems in biology, chemical or thermal engineering, economics, computer vision or robotics, when guaranteed computations were essential [5,10]. In this part, we assume that all the uncertain quantities satisfy this *bounded-error* property and bounded-error estimation techniques are applied to experimental data collected during *in vitro* uptake kinetics experiments of a PS into human malignant glioma cells.

Let \mathbf{e}_y be the model output error defined by $\mathbf{e}_y(\mathbf{t}, \mathbf{p}) = \hat{\mathbf{y}}(\hat{\mathbf{t}}) - \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(\mathbf{p}, \mathbf{t})$, where $\hat{\mathbf{y}} = (\hat{y}(\hat{t}_1), \dots, \hat{y}(\hat{t}_{N_t}))$ is the vector of the collected data and $\mathbf{y}_{\mathcal{M}} = (y_{\mathcal{M}}(\mathbf{p}, t_1), \dots, y_{\mathcal{M}}(\mathbf{p}, t_{N_t}))$ the vector of the corresponding model output, with $y_{\mathcal{M}}(\mathbf{p}, t) = k \cdot u_0 \cdot (1 - e^{-t/T})$,

¹These values have been chosen from empirical knowledge of biologists and experimental results.

$\mathbf{t} = (t_1, \dots, t_{N_t})$ and $\hat{\mathbf{t}} = (\hat{t}_1, \dots, \hat{t}_{N_t})$. Now, contrary to the stochastic framework section, the unknown quantities vector is extended to also include the actual measurement time instant. Therefore, in bounded-error estimation (or set-membership estimation), one looks for the set of all unknown quantities vectors $\mathbf{p} \times \mathbf{t}^*$ such that the output error vector \mathbf{e}_y stays within a known feasible domain \mathbb{E} . The problem under study is then to determine the posterior feasible set \mathbb{S} of unknown quantities $\mathbf{p} \times \mathbf{t}^*$ defined by

$$\mathbb{S} = \{\mathbf{p} \times \mathbf{t}^* \in \check{\mathbb{P}} \times [\mathbf{t}] | \mathbf{e}_y(\mathbf{p}, \mathbf{t}^*) \in \mathbb{E}\} \quad (25)$$

$$= \{\mathbf{p} \times \mathbf{t}^* \in \check{\mathbb{P}} \times [\mathbf{t}] | \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(\mathbf{p}, \mathbf{t}^*) \in \mathbb{Y}\}, \quad (26)$$

where $[\mathbf{t}] = [\underline{\mathbf{t}}, \bar{\mathbf{t}}]$ denote intervals on the measurement time instants, $\check{\mathbb{P}}$ is a prior set of parameters and $\mathbb{Y} = \hat{\mathbf{y}} - \mathbb{E}$. Since we are not interested in computing the actual measurement time instants, we can relax the problem without losing any guarantee by computing directly the projection of the set \mathbb{S} onto the \mathbf{p} -parameter space. The posterior feasible set of parameter vector of interest is then given by

$$\mathbb{P} = \{\mathbf{p} \in \check{\mathbb{P}} | \exists \mathbf{t}^* \in [\mathbf{t}], \mathbf{e}_y(\mathbf{p}, \mathbf{t}^*) \in \mathbb{E}\} \quad (27)$$

$$= \{\mathbf{p} \in \check{\mathbb{P}} | \exists \mathbf{t}^* \in [\mathbf{t}], \mathbf{y}_{\mathcal{M}}(\mathbf{p}, \mathbf{t}^*) \in \mathbb{Y}\}. \quad (28)$$

\mathbb{P} can be determined in a guaranteed way using a set projection algorithm based on parameter space partitioning and interval analysis [5,10]. The experimental protocol is defined by $N_t = 5, N_r = 6$ and $u_0 = 25 \text{ mol}$. Fig. 4 presents the experimental data of six PS uptake kinetics carried out in the same experimental

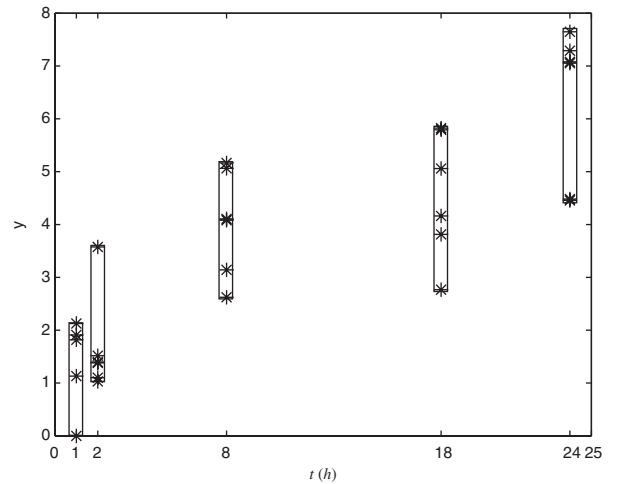
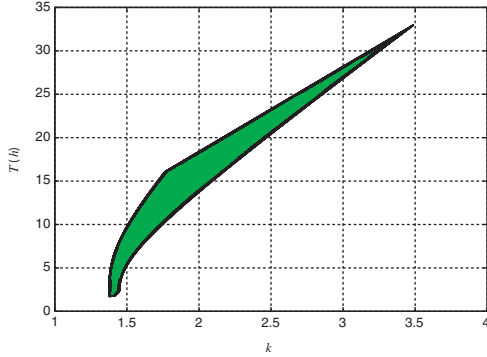


Fig. 4. Experimental data, intervals and boxes.

Table 2. Prior feasible intervals for the data

j	t_j (h)	$[t_j]$	$[\hat{y}(t_j)]$
1	1	[0.67;1.33]	[0;0.607]
2	2	[1.67;2.33]	[0.238;0.861]
3	8	[7.67;8.33]	[0.681;1.396]
4	18	[17.67;18.33]	[0.661;1.447]
5	24	[23.67;24.33]	[1.376;2.459]


Fig. 5. *a posteriori* estimate of the parameter set \mathbb{P} .

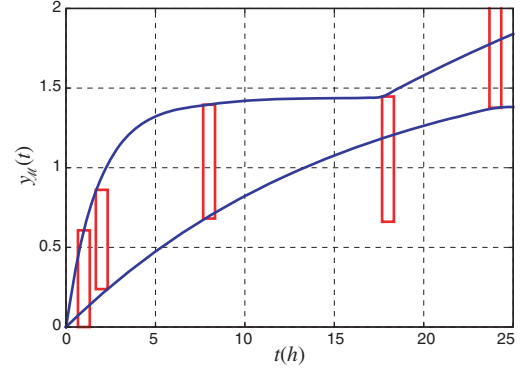
framework. Each cross corresponds to one measurement sample. The output variable, measured by the spectrofluorimeter, is given in arbitrary unit. Prior intervals $[\hat{y}(t_j)]$ and $[t_j]$ on the output measurements and the time instants are given in Table 2. Bounds of $[t_j]$ have been measured during the kinetics experiment. $[\hat{y}(t_j)]$ has been determined from the minimum and maximum values of measurements. The uncertainty associated with each pair of output and time data is materialized by a box. The prior box, given in (29), is an empirical estimate given by the biologists.

$$\tilde{\mathbb{P}} = [\tilde{k}] \times [\tilde{T}] = [1, 4] \times [1, 40]. \quad (29)$$

Fig. 5 presents the estimate of \mathbb{P} when the partitioning algorithm is set not to partition boxes with a size smaller than $\varepsilon = 0.01$. The paving form associated with the estimate of \mathbb{P} is composed of gray and black boxes. The gray boxes have been proved to be included in \mathbb{P} but no conclusion has been reached for the black ones. The external envelope of \mathbb{P} is defined by $\hat{k} \in [1.37; 3.49]$ and $\hat{T} \in [1.7; 33]$. This results shows that the estimation uncertainty on the time-constant is larger than the one on the static gain.

Fig. 6 depicts the *a posteriori* estimate of the output set $\hat{\mathbb{Y}}$, a set of time trajectories defined by

$$\hat{\mathbb{Y}} = \left\{ (t, y) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \mid y(t) = ku_0(1 - e^{-t/T}), \right. \\ \left. \text{with } (k, T)^T \in \hat{\mathbb{P}} \right\}. \quad (30)$$


Fig. 6. *a posteriori* estimate of the output set $\hat{\mathbb{Y}}$.

This figure points out a wide variation of the initial slope of the step response which explains the large uncertainty on the time-constant estimate. In this study case, the wide variation of the initial slope is mainly due to the height of the boxes rather than their width. In other terms, in this application, the uncertainty on the time-constant estimate is mainly caused by the output noise rather than the timing noise.

7. Conclusion

This paper focuses on consequences of timing errors in collected data on the parameter estimation of kinetics models and more precisely their effects on the output error. The contribution of the timing noise on the output error is compared with the ones induced by input and output noise in terms of bias and variance. Mathematical expressions of the bias and variance of the output error with respect to the parameters of input, output and timing noises are established. It is shown that the influence of the timing noise on the output error can be significant, particularly for the first measurement time instants ($t_j \lesssim 3$ h). Accordingly, the timing noise may have a significant influence on the time-constant estimate. An application to *in vitro* data is developed in the second part of this paper. It is shown how the timing noise can be taken into account by bounded-error estimation algorithms based on interval analysis. The timing noise is described as a bounded error and no further hypothesis about probability distributions is stated. The results presented herein emphasize the effectiveness of such an bounded-error estimation approach in such an experimental framework.

References

1. Ali R, Campbell L, Evans ND, Errington RJ, Godfrey KR, Smith PJ, Chappell MJ. A PK-PD model of cell cycle

- response to topotecan. In Proceedings of the 6th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems (including Biological Systems), Reims, France, 2006, pp. 477–482
2. Balakrishnan A. On the problem of time jitter in sampling. *IEEE Trans Inf Theory*, 1962; 8(3): 226–236
3. Barberi-Heyob M, Védrine P.-O, Merlin J.-L, Millon R, Abecassis J, Poupon M.-F, Guillemin F. Wild-type p53 gene transfer into mutated p53 HT29 cells improves sensitivity to photodynamic therapy via induction of apoptosis. *Int J Oncol*, 2004; 24: 951–958
- Q4 4. Bastogne T, Tirand L, Barberi-Heyob M., Richard A. Modélisation système de la thérapie photodynamique. In 4ème Conférence Internationale Francophone d'Automatique, Bordeaux, France, 2006
5. Braems I, Ramdani N, Kieffer M, Jaulin L, Walter E, Candau Y. Guaranteed characterization of thermal conductivity and diffusivity in presence of model uncertainty. *Inverse Problems in Science and Engineering*, DOI: 10.1080/17415970701191907, April 2007
- Q5 6. Eng F, Gustafsson F. System identification using measurements subject to stochastic time jitter. In IFAC World Congress, Prague, 2005
7. Evans ND, Errington RJ, Chapman MJ, Smith PJ, Chappell MJ, Godfrey KR. Compartmental modelling of the uptake kinetics of the anti-cancer agent topotecan in human breast cancer cells. *Int J Adapt Control Signal Process*, 2005; 19: 395–417
8. Hong S. Scheduling algorithm of data sampling times in the integrated communication and control systems. *IEEE Trans Control Syst Technol*, 1995; 3(2): 225–230
9. Howe D. A, Tasset TN. Clock jitter estimation based on PM noise measurements. In IEEE International Frequency Contro Symposium and PDA Exhibition Jointly with the 17th European Frequency and Time Forum, 2003, pp. 541–546
- Q6 10. Jaulin L, Kieffer M, Didrit O, Walter E. *Applied Interval Analysis*. Springer, London, 2001
- Q7 11. Kusuma J, Goyal VK. Signal parameter estimation in the presence of timing noise. In Proceedings of the 40th Conference on Information Science and Systems, CISS'06, Princeton, NJ, 2006
12. Lin H.-H, Beck CL, Bloom MJ. On the use of multivariable piecewise-linear models for predicting human response to anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2004; 51(11): 1876–1887
13. Ljung L. *System Identification: Theory For The User*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1987
- Q8 14. Moser JG. *Photodynamic Tumor Therapy: 2nd and 3rd Generation*. Gordon & Breach Science Publishers, 1998.
- Q9 15. Mota A, Fonseca J. Dealing with jitter in systems modeling and identification. In *Controlo 2000*, Guimarães, Portugal, 2000
16. Niedre MJ, Secord AJ, Patterson MS, Wilson BC. *In vivo* tests of the validity of singlet oxygen luminescence measurements as a dose metric in photodynamic therapy. *Cancer Res* 2003; 63: 7986–7994
17. Verbeyst F, Rolain Y, Schoukens J, Pintelon R. System identification approach applied to jitter estimation. In Proceedings of the IEEE Instrumentation and Measurement Technology Conference, Sorrento, Italy, 2006, pp. 1752–1757
18. Vödrös B, Kollár I. Identification of a furnace from quasi-periodic measurements. In *IEEE Instrumentation and Measurement Technology Conference*, Budapest, Hungary, 2001, pp. 1360–1364
19. Walter E, Pronzato L. *Identification of Parametric Models from Experimental Data*. Springer-Verlag, Masson, Paris, 1997
- Q10
- Q11

Appendix

Appendix 1

Lemma 1.1:

$$\mathcal{E}\{e^{a(\frac{1}{2}-U)}\} = \frac{\sinh(\frac{a}{2})}{\frac{a}{2}} = \operatorname{sinhc}\left(\frac{a}{2}\right), \quad (31)$$

where a is a non-null constant and U is a random variable distributed according to a uniform law on $[0, 1]$.

Appendix 2

Proof of the Proposition 5.1

Proof: Since G_u and G_y^j are centered and since U_i^j and G_u are independent, then

$$\begin{aligned} \mathcal{E}\{e_y(t_j)\} &= k \cdot u_0 \cdot \left(1 - \mathcal{E}\{e^{-\frac{1}{T}(t_j - \frac{T}{2} + \tau_j U_i^j)}\}\right) \\ &\quad - k \cdot u_0 \cdot \left(1 - e^{-\frac{t_j}{T}}\right) \end{aligned} \quad (32)$$

$$= k \cdot u_0 \cdot e^{-\frac{t_j}{T}} \left(1 - \mathcal{E}\{e^{-\frac{1}{T}(-\frac{T}{2} + \tau_j U_i^j)}\}\right) \quad (33)$$

$$= k \cdot u_0 \cdot e^{-\frac{t_j}{T}} \left(1 - \mathcal{E}\{e^{\frac{T}{2}(\frac{1}{2} - U_i^j)}\}\right). \quad (34)$$

It can be deduced from Lemma 1.1 that

$$\mathcal{E}\{e_y(t_j)\} = k \cdot u_0 \cdot e^{-\frac{t_j}{T}} \left(1 - \operatorname{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right). \quad (35)$$

Appendix 3

Proof of the Proposition 5.2

Proof: From (19), $e_y(t_j)$ is rewritten such that

$$e_y(t_j) = X_1 + X_2 - y_{\mathcal{M}}(t_j), \quad (36)$$

with

$$X_1 = k \cdot (u_0 + \sigma_u G_u) \cdot \left(1 - e^{-\frac{1}{T}(t_j - \frac{T}{2} + \tau_j U_i^j)}\right) \quad (37)$$

$$X_2 = \sigma_y G_y^j. \quad (38)$$

Since X_1 and X_2 are independent, it can be deduced that

$$\text{Var}(e_y(t_j)) = \text{Var}(X_1) + \text{Var}(X_2) \quad (39)$$

$$= \text{Var}(X_1) + \sigma_y^2. \quad (40)$$

Let us compute the expectation of X_1 .

$$\mathcal{E}\{X_1\} = k \cdot u_0 \cdot \left(1 - e^{-\frac{t_j}{T}} \mathcal{E}\{e^{\frac{\tau_j}{T}(\frac{1}{2} - U^j)}\}\right) \quad (41)$$

$$= k \cdot u_0 \cdot \left(1 - e^{-\frac{t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right), \quad (42)$$

according to Lemma 1.1. The expectation of X_1^2 is given by

$$\mathcal{E}\{X_1^2\} = k^2 \mathcal{E}\{(u_0 + \sigma_u G_u)^2\} \mathcal{E}\{X_3^2\} \quad (43)$$

$$= k^2 (u_0^2 + \sigma_u^2) \mathcal{E}\{X_3^2\}, \quad (44)$$

where

$$X_3 = 1 - e^{-\frac{1}{T}(t_j - \frac{\tau_j}{2} + \tau_j U^j)}. \quad (45)$$

We have

$$\begin{aligned} \mathcal{E}\{X_3^2\} &= 1 + \mathcal{E}\{e^{-\frac{2}{T}(t_j - \frac{\tau_j}{2} + \tau_j U^j)}\} - 2\mathcal{E}\{e^{-\frac{1}{T}(t_j - \frac{\tau_j}{2} + \tau_j U^j)}\} \\ &= 1 + e^{-\frac{2t_j}{T}} \mathcal{E}\{e^{\frac{2\tau_j}{T}(\frac{1}{2} - U^j)}\} - 2e^{-\frac{t_j}{T}} \mathcal{E}\{e^{\frac{\tau_j}{T}(\frac{1}{2} - U^j)}\} \\ &= 1 + e^{-\frac{2t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{T}\right) - 2e^{-\frac{t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right). \end{aligned} \quad (46)$$

We finally obtain

$$\begin{aligned} \text{Var}\{X_1\} &= k^2 (u_0^2 + \sigma_u^2) \left(1 + e^{-\frac{2t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{T}\right) - 2e^{-\frac{t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right) - k^2 u_0^2 \left(1 - e^{-\frac{t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right)^2 \\ &= k^2 (u_0^2 + \sigma_u^2) \left(1 + e^{-\frac{2t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{T}\right) - 2e^{-\frac{t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right) \\ &\quad - k^2 u_0^2 \left(1 - 2e^{-\frac{t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right) + e^{-\frac{2t_j}{T}} \left(\text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right)^2\right) \\ &= k^2 \left(\sigma_u^2 + (u_0^2 + \sigma_u^2) e^{-\frac{2t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{T}\right) - 2\sigma_u^2 e^{-\frac{t_j}{T}} \text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right) - u_0^2 e^{-\frac{2t_j}{T}} \left(\text{sinhc}\left(\frac{\tau_j}{2T}\right)\right)^2\right). \end{aligned} \quad (47)$$

Equation (21) in proposition 5.2 is then a direct consequence of (40).

Annexe F

Identification of a Managed River Reach by a Bayesian Approach, *IEEE Control System Technology*, 2008

, à paraître en 2008

Identification of a Managed River Reach by a Bayesian Approach

Magalie Thomassin, Thierry Bastogne, and Alain Richard, *Member, IEEE*

Abstract—This paper considers the problem of identification, and more particularly of time-delay estimation, of a river reach managed to produce hydroelectric power. Difficulties lie in the obligation to use data collected during a combined feedback/feedforward control carried out by a human operator. We propose a Bayesian identification method, non-supervised and simple to implement, estimating jointly the time-delay and a finite impulse response (FIR). It is based on the detection of an abrupt change in the FIR at a time equal to the time-delay. Experimental results show the effectiveness of the proposed method to estimate the river reach time-delay from data collected in imposed experimental conditions.

Index Terms—Delay estimation, Bayesian identification, degeneracy, impulse response, open-channel system.

I. INTRODUCTION

THE problem addressed in this paper is the identification of a managed river reach, described in Fig. 1, and more precisely the estimation of the time-delay between the inflow rate and the downstream water level of the reach. Several works dealing with modeling and identification of open water channels have been already published [1]–[8]. In [9]–[11], second and third order plus time-delay non linear models have been developed. However, few applications concern the time-delay estimation in this type of plant [12], although it directly influences the control performances and, in particular, the control stabilization [13]. This is particularly true for cascaded systems like run-of-river hydroelectric plants [14]. In practice, time-delays are either empirically estimated from knowledge of operators or experimentally determined from the measurement of intumescence propagation time. But in both cases, the estimates are still characterized by a large uncertainty.

For safety precautions and economic reasons, *e.g.* flood risks or fall-off in hydroelectric power production, the implementation of experimental protocols is not possible. In this case, estimation data are collected under normal operating conditions, *i.e.* in a context of water level regulation carried out by a human operator. The purpose is, on the one hand, to estimate the nominal value of the time-delay and, on the

other hand, to determine its evolution over one year. Indeed, the time-delay is a flow-variant parameter and the mean flow rate of the reach can be multiplied by ten during a year. The difficulty is twofold: 1) taking into account the actions of the human operator; and 2) compensating the lack of information in the estimation data sets. Indeed, if the operator actions are not considered (closed-loop system identification by a direct approach [15]), then most of time-delay estimation methods, like the exhaustive search based on the minimization of the output error, fail due to correlations between the input and the output data [16], [17]. Moreover, it is shown in this paper that human operators introduce a feedforward compensation to anticipate output variations. This feedforward control “hides” the reach time-delay in the transfer function of the closed-loop system. The first coefficients of its impulse response are not equal to zero. So, classical time-delay estimation methods, like the method using a shift operator model with an expanded numerator polynomial [18], are inappropriate.

The problem addressed herein is the identification and time-delay estimation of systems equipped with combined feedback/feedforward control systems (carried out by human operators) subject to large uncertainties (human operator is changed every 8 hours) and from few informative data sets, collected during regulation. To overcome these difficulties, a Bayesian method which jointly estimates the time-delay and a finite impulse response (FIR), is proposed. It is based on the fact that the time-delay introduces a discontinuity in the impulse response. In presence of few informative data,

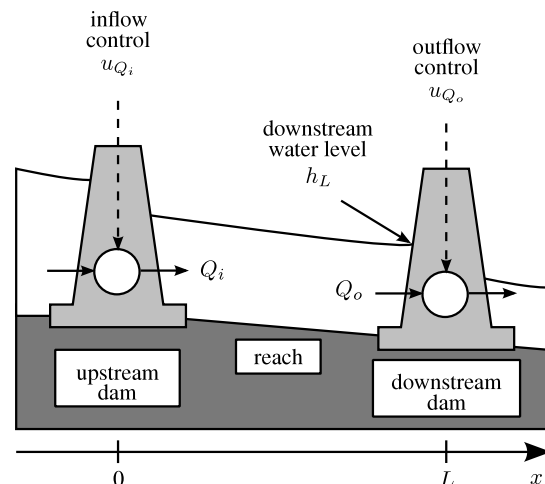


Fig. 1. River reach managed to produce hydroelectric power.

Manuscript received February 22, 2007; received in revised form October 13, 2007.

M. Thomassin is with the University of Bordeaux, laboratoire de l'Intégration du Matériau au Système (IMS), CNRS UMR 5218, 351 cours de la libération, 33405 Talence Cedex, France (e-mail: magalie.thomassin@laps.ims-bordeaux.fr).

T. Bastogne and A. Richard are with the Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy-Université, CNRS, UMR 7039, Faculté des sciences et techniques, BP239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France (e-mail: thierry.bastogne@cran.uhp-nancy.fr; alain.richard@cran.uhp-nancy.fr).

the FIR identification is an ill-conditioned inverse problem. The Bayesian approach provides a coherent and complete framework to take into account some prior knowledge. The latter corresponds classically in the case of a FIR estimation to a temporal smoothness constraint imposed by using a differentiation matrix [19]. In our problem, the FIR is slowly time-variant except at a time equal to the time-delay. The joint estimation of the FIR and the abrupt change instant are then performed by modifying the differentiation matrix. Unlike some classical approaches which first estimate a FIR and then detect a discontinuity, this method requires only one step. The choice of the FIR model structure allows to limit the problem of model uncertainties introduced by the human operator.

The paper is organized as follows. In section II, the variation range of the time-delay is evaluated from average hydraulic characteristics. A simplified modeling of a managed river reach is then presented in section III. The simplified model points out the main issues of the identification problem of this process. In section IV, a Bayesian method which jointly estimates the time-delay and the finite impulse response is proposed. During the hyperparameters estimation step, a degeneracy of a probability density function, leading to unreal results, is highlighted in section V and a solution is developed. In section VI, the identification method is applied to the data sets collected from a reach of the ‘Basse-Isère’ river, in France, over one year and a *time-day representation* of the estimated impulse responses is presented. This original description allows to clearly observe the evolution of the impulse response (and of the time-delay) over the year. Finally, the application results are analyzed and compared with empirical knowledge.

II. A PRIORI VARIATION RANGE OF THE TIME-DELAY FROM HYDRAULIC ANALYSIS

The propagation of shallow water waves in channel with rectangular cross section is controlled by the various forces included in the equation of motion

$$\frac{1}{g} \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{v}{g} \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial z}{\partial x} + (S_f - S_b) = 0 \quad (1)$$

where v is the velocity averaged in a vertical section, z is the depth of flow, g is the acceleration of gravity, S_f is the friction slope and S_b is the bed slope. Ponce and Simons in [20] give the expression of the waves celerity

$$c = (1 + c_r)v^* \quad (2)$$

where v^* is the mean flow velocity and c_r , the relative celerity, verifies

$$0.5 \leq c_r \leq 1/F_o \quad \text{if } F_o < 2 \quad (3)$$

where F_o is the Froude number

$$F_o = \frac{v^*}{\sqrt{gz^*}} \quad (4)$$

with z^* the mean depth. As a consequence, the propagation time of waves τ_h , equal to L/c where L is the reach length, in a straight channel with rectangular cross section, verifies

$$\frac{L}{(1 + \frac{1}{F_o})v^*} \leq \tau_h \leq \frac{L}{(1 + 0.5)v^*} \quad \text{if } F_o < 2. \quad (5)$$

TABLE I
CHARACTERISTIC VALUES OF THE REACH

length L	8.2 km
average width l^*	81.6 m
average depth z^*	4.9 m
surface area A	$6.7 \times 10^5 \text{ m}^2$

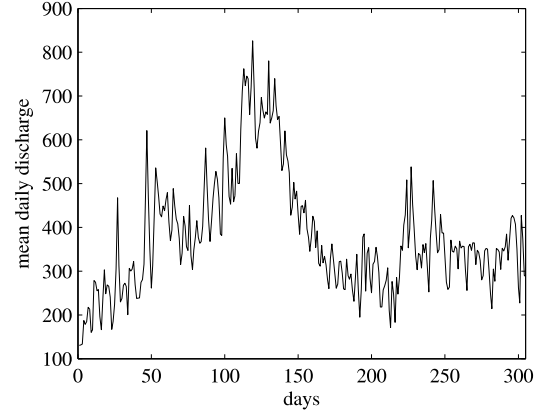


Fig. 2. Mean daily discharge (in m^3/s) over the year

The lower bound corresponds to the propagation time of a gravity wave, whereas the upper bound corresponds to the one of a kinematic wave.

Let consider now the hydraulic characteristics of the reach. Table I gives its main physical specifications. Other values are not available. Fig. 2 gives the mean daily discharge over the year (in downstream). It lies from about $100 \text{ m}^3/s$ to $800 \text{ m}^3/s$, but most are lower than $500 \text{ m}^3/s$. The mean variation (peak-to-peak) over one day is about $150 \text{ m}^3/s$. Fig. 3 gives the evolution of the mean daily level (in downstream with reference to NGF-IGN69) over the year. The down peaks correspond to an increase of the downstream flow rate (downstream dam release). Over one day, the mean variation is about 0.2 m . Fig. 4 represents the evolution of the mean daily Froude number over the year. The Froude number can be interpreted as the ratio of the inertial to gravity forces in the flow. The mean daily Froude number is obtained by the

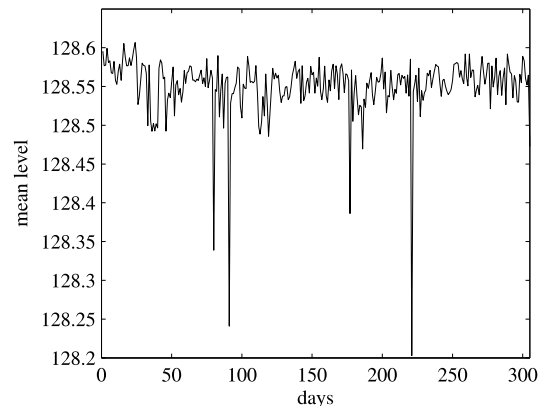


Fig. 3. Mean daily level (in m with reference to NGF-IGN69) over the year

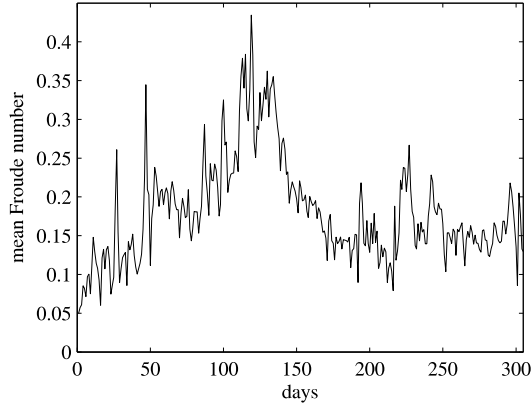
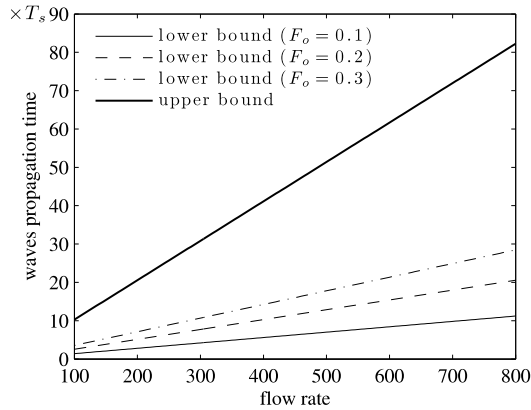


Fig. 4. Mean daily Froude number over the year

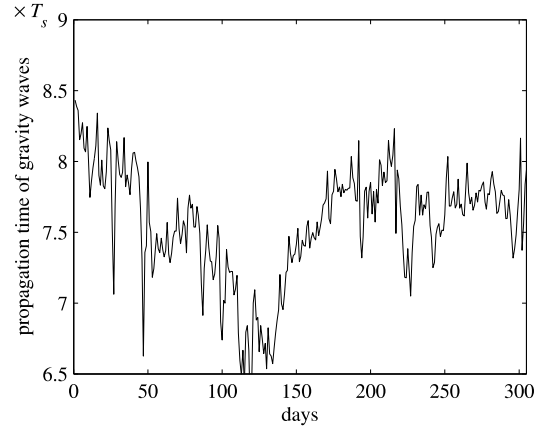
Fig. 5. Bounds of the waves propagation time ($T_s = 133$ s) versus the flow rate (in m^3/s)

relation

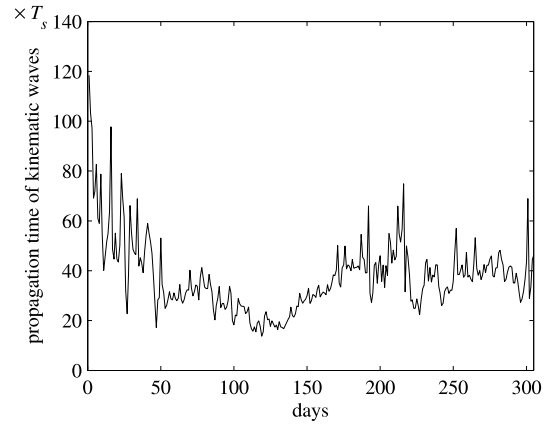
$$F_o^* = \frac{v^*}{\sqrt{gz^*}} = \frac{Q^*}{S^* \sqrt{gz^*}} = \frac{Q^*}{l^* z^* \sqrt{gz^*}} \quad (6)$$

where v^* is the mean daily velocity, Q^* is the mean daily discharge, $S^* = l^* z^*$ is the mean daily section area, l^* is the average width of the reach section and z^* is the mean daily level. The mean Froude number is lower than 2, therefore the propagation time verifies (5). Its bounds are plotted in Fig. 5 versus the mean flow rate in order to evaluate its variation. It can vary from few sampling periods (with $T_s = 133$ s) for gravity waves to several tens for kinematic waves. Thus the propagation time of kinematic waves depends much more on the flow rate than the one of gravity waves (especially if F_o is weak). Fig. 6 shows the daily lower and upper bounds of the propagation time evaluated from the daily data sets (or more precisely from mean daily flow rates —Fig. 2— and mean daily Froude numbers —Fig. 4—). Small variations (between $7 T_s$ and about $8.5 T_s$) of the lower bounds are observed for gravity waves. However, the upper bounds (for kinematic waves) range from $20 T_s$ to more $100 T_s$, which is not realistic in this case.

In conclusion, the fastest waves are the gravity waves. Their propagation time fluctuates between 7 and $8 T_s$. However, these results are obtained in an ideal case of a straight



(a) lower bounds



(b) upper bounds

Fig. 6. Bounds of the waves propagation time for each day ($T_s = 133$ s)

rectangular channel with average values whereas the geometry of the studied reach is very space-variant. For information, note that the reference value of the time-delay usually used by operators for the manual control of the reach is between $5 T_s$ and $11 T_s$.

III. SIMPLIFIED MODELING OF THE RIVER REACH

In this section, a simplified model of the river reach is developed to explicitly state the time-delay estimation problem in this practical framework and to explain failures of usual estimation approaches.

The river reach is described by a continuous-time model in which the input variables are the inflow and outflow rates, respectively denoted by Q_i and Q_o , and the output variable is the downstream water level h_L . The inflow and outflow rates are not measured, but the control signals u_{Q_i} and u_{Q_o} are known. A one-day data set is presented in Fig. 7 and the main process variables are summarized in table II.

A river reach is an *open-channel flow system*. Its behavior can thus be modeled by the Saint-Venant equations (or shallow water equations) [21], [22]. However, these equations are difficult to apply in the case of a river mainly because the river geometry is seldom known and is generally space-variant [3] (see [7]–[11] for an application to an irrigation channel).

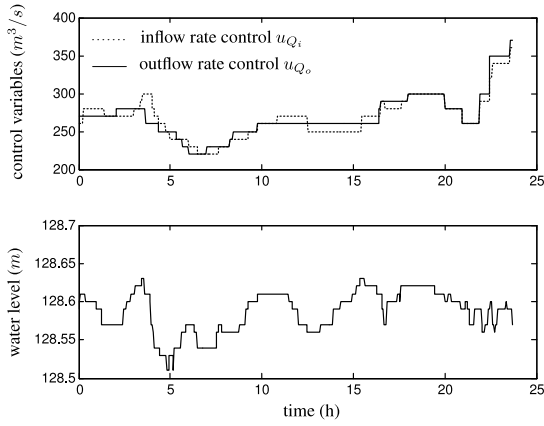


Fig. 7. A one-day estimation data set

TABLE II
MAIN PROCESS VARIABLES.

u_Q	Flow rate control of a dam
Q	Real flow rate of a dam
Subscript i	Variable of the upstream dam (inflow)
Subscript o	Variable of the downstream dam (outflow)
h_L	Downstream water level

Consequently, we have to use a simplified model allowing to reproduce the essential characteristics of the system at a given point of the reach (in our case at $x = L$, where L is the reach length). This problem reduction allows us to transform a partial derivative equation into a differential one. Indeed, in the absence of tributary inflows, the river reach dynamics around an operating point can be approximately described by a model structure whose main elements are a time-delay and an integrator term [2]

$$\overline{\Delta h_L}(s) = \frac{1}{As} (e^{-\tau s} \overline{\Delta Q_i}(s) - \overline{\Delta Q_o}(s)) + \overline{\delta h_L}(s) \quad (7)$$

with notations given in table III. A is the reach water surface (in m^2) and τ denotes the unknown time-delay between the inflow rate and the downstream water level. The time-delay between the outflow rate and the downstream water level is fixed to zero because the water level measurement station is close to the downstream dam. This model describes the essential volume variation of the reach, so it represents only the low frequency characteristics of the reach dynamics. Nevertheless, it is sufficient for the control purposes where the bandwidth is limited. As already seen in section II, the flow propagation time is a function of the mean level and of the mean flow rate. However, considering the level variations of only a few centimeters (see Fig. 7) and a weak variation of the flow rate over a day, τ is supposed to be a slowly time-varying parameter that can be considered as constant over a day (duration of a data set). In the same way, considering the geometrical characteristics of the reach ($A \approx 640\,000\,m^2$) and the weak variations of the level and of the flow rate, the integration gain can also be considered as a constant parameter over a day. Nevertheless, the mean daily flow rate Q^* can be multiplied by ten over the year (see Fig. 2). The consequences of this variation on τ are not well-known. This is another

TABLE III
MAIN NOTATIONS.

s	Laplace transform variable
$\overline{x}(s)$	Laplace transform of the signal $x(t)$
δx	Modeling errors and measurement uncertainties of x
Δx	$= x - x_0$ with x_0 initial condition and stationary point
q^{-1}	Shift operator
T_s	Sampling period ($\approx 133s$)
\hat{x}	Estimate of x

objective herein, *i.e.* to estimate the variation interval of τ over a year.

Each dam is equipped with flow control loops whose response time is negligible as compared to the sampling period $T_s \approx 133s$. Consequently, these loops may be modeled by constant gains (denoted by K_i and K_o for the upstream and downstream dams, respectively) and a zero-order hold since flow rates are continuous-time signals whereas control signals are discrete-time ones.

After discretization¹ and under the assumption that the time-delay is a multiple of the sampling period $\tau = d T_s$, the system “reach+dams” can be described by the following equation

$$\Delta h_L[k] = \alpha_i \frac{q^{-d-1}}{1 - q^{-1}} \Delta u_{Q_i}[k] - \alpha_o \frac{q^{-1}}{1 - q^{-1}} \Delta u_{Q_o}[k] + v[k] \quad (8)$$

where $\alpha_i = K_i T_s / A$, $\alpha_o = K_o T_s / A$ and $d \geq 1$ is the time-delay between h_L and u_{Q_i} . The signal $v[k]$ represents the measurement, modeling and quantification errors.

In a managed river reach, the water levels at some critical points have to be controlled. In our case, there is only one critical point (corresponding to the downstream water level h_L). The water level regulation is carried out by a human operator who assigns outflow rate control values. The objective of the operator is to maintain the water level at a given setpoint by taking into account the water level measurements and by anticipating variations of the inflow rate. So, the operator performs a combined feedback/feedforward control depicted by the block diagram in Fig. 8. Feedback and feedforward actions of the operator are described by two proportional gains, respectively denoted by K_h and K_Q

$$\Delta u_{Q_o}[k] = K_Q \Delta u_{Q_i}[k] - K_h \Delta h_L[k]. \quad (9)$$

Theoretically, the feedforward action contains a time-delay which should counteract the process time-delay. However, in practice, it has been observed that operators usually tend to reject the disturbance effects by handling the control variable without waiting for its effect on the water level. Accordingly, the controller time-delay is fixed to zero. Note that (9) is a very simplified model of human operators who have not the same behavior and change every 8 hours.

Finally, a managed river reach, controlled by a human operator, is modeled by the block-diagram in Fig. 8. The variation of the downstream water level reference $\Delta h_L^*[k]$ is

¹The discrete-time variables are denoted by $x[k]$ and correspond to the time sampling with a constant sampling period T_s of the continuous-time variable $x(t)$: $x[k] = x(kT_s)$.

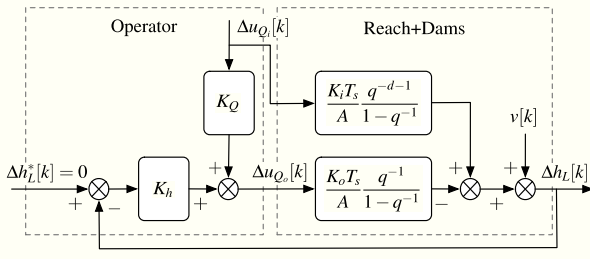


Fig. 8. Block-diagram of the managed river reach.

TABLE IV
ESTIMATION ALGORITHM OF d WITH AN EXHAUSTIVE SEARCH.

\diamond For $d = d_{\min}, d_{\min} + 1, \dots, d_{\max}$, estimation of θ at d fixed: $\hat{\theta}_d = \arg \min_{\theta} J(\theta, d)$
\diamond Estimation of d at $\hat{\theta}_d$ fixed: $\hat{d} = \arg \min_{d \in \mathbb{D}(d_{\min}, d_{\max})} J(\hat{\theta}_d, d)$.

assumed to be null (regulation mode). Accordingly, the model structure can be represented by the following expression

$$\Delta h_L[k] = \underbrace{\frac{\alpha_i q^{-d} - K_Q \alpha_o}{-(K_h \alpha_o + 1)q^{-1} + 1}}_{H(q^{-1})} q^{-1} \Delta u_{Q_i}[k] + \underbrace{\frac{1 - q^{-1}}{-(K_h \alpha_o + 1)q^{-1} + 1}}_{w[k]} v[k]. \quad (10)$$

The time-delay of the transfer function $H(q^{-1})$ is equal to 1 and does not depend on d ($K_Q \alpha_o \neq 0$).

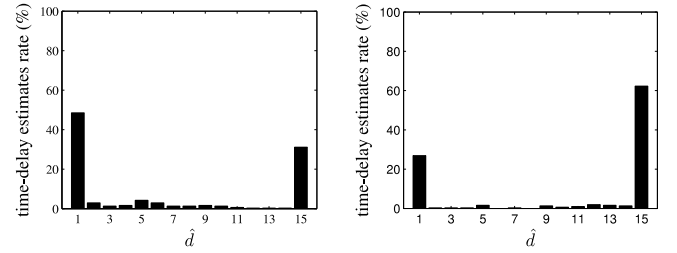
A simple solution to estimate the time-delay d is through an exhaustive search over $\mathbb{D}(d_{\min}, d_{\max}) = \{d \in \mathbb{N}^* : d_{\min} \leq d \leq d_{\max}\}$, where d_{\min} and d_{\max} are known, as described by the algorithm in table IV. Two approaches can be applied in this context of feedback/feedforward model identification: 1) the direct approach which takes no account of the feedback/feedforward action and treats data Δu_{Q_i} , Δu_{Q_o} and Δh_L in the open loop context (8); and 2) the indirect approach which identifies the feedback/feedforward model (10) from the input Δu_{Q_i} to the output Δh_L . Note that the direct approach has been successfully applied by [23] to identify an irrigation channel (with a first order nonlinear model in which the time-delay is known) in a closed loop context (without feedforward action).

The criterion to minimize for the direct approach is the following

$$J(\theta, d) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} \frac{1}{2} (\hat{v}[k, \theta, d])^2 \quad (11)$$

$$= \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} \frac{1}{2} (\Delta h_L[k] - \varphi^T[k, d] \theta)^2 \quad (12)$$

with $\theta = [\alpha_i, \alpha_o]^T$ and $\varphi^T[k, d] = [\Delta u_{Q_i}^f[k-1-d], -\Delta u_{Q_o}^f[k-1]]$ where the subscript f indicates that the signal is filtered by $\frac{1}{1-q^{-1}}$: $x^f[k] = \frac{1}{1-q^{-1}} x[k]$. This



(a) direct approach

(b) indirect approach

Fig. 9. Histograms of the time-delay estimates.

criterion has an explicit solution at a fixed d (under invertibility condition)

$$\hat{\theta}_d = \left[\sum_{k=0}^{N-1} \varphi[k, d] \varphi^T[k, d] \right]^{-1} \sum_{k=0}^{N-1} \varphi[k, d] \Delta h_L[k]. \quad (13)$$

For the indirect approach, the criterion to minimize is

$$J(\theta, d) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} \frac{1}{2} (\Delta h_L^f[k] - \varphi^T[k, d] \theta)^2 \quad (14)$$

with $\theta = [K_h \alpha_o + 1, -K_Q \alpha_o, \alpha_i]^T$ and $\varphi^T[k, d] = [\Delta h_L^f[k-1], \Delta u_{Q_i}^f[k-1], \Delta u_{Q_o}^f[k-d-1]]$. It has an explicit solution which is:

$$\hat{\theta}_d = \left[\sum_{k=0}^{N-1} \varphi[k, d] \varphi^T[k, d] \right]^{-1} \sum_{k=0}^{N-1} \varphi[k, d] \Delta h_L^f[k]. \quad (15)$$

We have at our disposal 332 data sets, relative to as many days, *i.e.* $N \approx 650$ (see Fig. 7 for a data set example). Fig. 9a represents the histogram of the time-delay estimates for the direct approach with $d_{\min} = 1$ and $d_{\max} = 15$. A large part of the estimates are equal to 1 or 15 (values corresponding to the bounds). The reach length being around 8 km , a time-delay equal to 1 means that an action on the upstream is propagated at a speed faster than 60 m/s , that is not realistic. Next, most of other estimates corresponds to the upper bound (30%). In other terms, for 30% of the data sets, the time-delay is upper than 15 (and not that $\hat{d} = 15$). So, the most frequent estimate is 1 which is not admissible. This approach gives unsuccessful outcomes. This failure can be explained by the fact that the model structure (8) does not match with the ‘true’ system (including the noise properties) [15]. Fig. 9b represents the histogram of the time-delay estimates for the indirect approach. The results analysis leads to the same conclusion than the direct approach. This failure can be explain by the fact that the model structure (10) is based on the very simplified model of humain operators (9). In the continuation of this article, a FIR model between Δu_{Q_i} and Δh_L is considered. Its higher degree-of-freedom should allow to better take into account the operators behavior. The price to pay is a higher number of parameter to estimate and as a consequence a risk of ill-conditionned problem which can be resolved by introducing prior knowledge with a Bayesian approach.

The transfer function (10) can be used to get prior knowledge on the FIR model. It may be viewed as the sum of two first order models. The first one, with negative gain, is

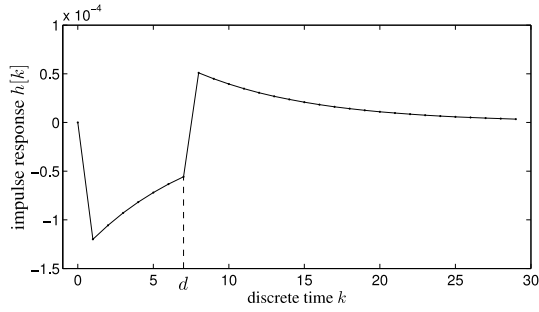


Fig. 10. Example of a theoretical impulse response $h[k]$ between the level Δh_L (in m) and the inflow Δu_{Q_i} (m^3/s).

delayed of one sample, and the second one, with positive gain, is delayed of $d + 1$ samples. Fig. 10 represents the theoretical impulse response between Δh_L and Δu_{Q_i} (with $d = 7$, $K_i T_s/A = 10^{-4} s/m^2$, $K_o T_s/A = 1.2 \cdot 10^{-4} s/m^2$, $K_Q = 1$ and $K_h = -1000$). This impulse response $h[k]$ has two “discontinuities”: a first one between the points $h[0]$ and $h[1]$ and a second one between $h[d]$ and $h[d+1]$. Apart from these discontinuities, the impulse response varies slowly. It is thus possible to estimate the time-delay d by detecting the second discontinuity.

From these observations, the following section presents the proposed Bayesian method for estimating jointly the FIR and the time-delay.

IV. JOINT IMPULSE RESPONSE AND TIME-DELAY ESTIMATION

Consider a single-input single-output discrete-time linear dynamic model described by a system of linear equations based on the available data (let N be the length of data set)

$$\mathbf{y} = \mathbf{U}\mathbf{h} + \mathbf{w} \quad (16)$$

where $\mathbf{y} = [y[0], \dots, y[N-1]]^T \in \mathbb{R}^N$ is the output vector, $\mathbf{h} = [h[0], \dots, h[M-1]]^T \in \mathbb{R}^M$ is the unknown FIR, M being its truncation order ($M < N$), $\mathbf{w} = [w[0], \dots, w[N-1]]^T \in \mathbb{R}^N$ represents a noise term due to model, truncation errors and measurement uncertainties on data, and

$$\mathbf{U} = \begin{bmatrix} u[0] & 0 & \dots & 0 \\ u[1] & u[0] & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u[M-2] & u[M-3] & & 0 \\ u[M-1] & u[M-2] & & u[0] \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ u[N-1] & u[N-2] & \dots & u[N-M] \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{N \times M}$$

is a Toeplitz matrix composed of samples of the input u .

A. Standard FIR estimator: the maximum likelihood

If we assume that \mathbf{w} is a zero-mean white Gaussian noise sequence with covariance matrix $\sigma_w^2 \mathbf{I}$ and that \mathbf{w} is independent of \mathbf{h} , an explicit expression of the maximum likelihood (ML) estimator is obtained

$$\hat{\mathbf{h}}^{\text{ML}} = (\mathbf{U}^T \mathbf{U})^{-1} \mathbf{U}^T \mathbf{y}. \quad (17)$$

This is a well-posed problem (in sense of HADAMARD), but it can be ill-conditioned [19] if the condition number of $\mathbf{U}^T \mathbf{U}$ is high. In this case, the ML solution is unsuitable because it is too sensitive to data noise. A solution consists in taking into account other information on the FIR like the fact that it varies slowly.

B. Bayesian FIR estimator: the maximum a posteriori

The introduction of *a priori* information in the estimation problem is made by multiplying the likelihood function by the prior probability density function (pdf), which is representative of the available information. After normalization, we obtain the posterior pdf (Bayes’ theorem)

$$p_{\mathbf{H}}(\mathbf{h}|\mathbf{y}, \mathbf{U}, \beta_{\mathbf{h}}, \beta_{\mathbf{w}}) = \frac{p_{\mathbf{Y}}(\mathbf{y}|\mathbf{h}, \mathbf{U}, \beta_{\mathbf{w}}) p_{\mathbf{H}}(\mathbf{h}|\beta_{\mathbf{h}})}{p_{\mathbf{Y}}(\mathbf{y}|\mathbf{U}, \beta_{\mathbf{h}}, \beta_{\mathbf{w}})} \quad (18)$$

where $p_{\mathbf{Y}}(\mathbf{y}|\mathbf{h}, \mathbf{U}, \beta_{\mathbf{w}})$ is the likelihood function, $p_{\mathbf{H}}(\mathbf{h}|\beta_{\mathbf{h}})$ is the prior pdf of \mathbf{h} and $p_{\mathbf{Y}}(\mathbf{y}|\mathbf{U}, \beta_{\mathbf{h}}, \beta_{\mathbf{w}})$, equal to the integral of the product of the likelihood function and the prior pdf, allows to normalize the product. The variables $\beta_{\mathbf{h}}$ and $\beta_{\mathbf{w}}$ represent the hyperparameters of the prior on \mathbf{h} and \mathbf{w} , respectively. The maximum *a posteriori* (MAP) estimator provides the argument of the maximum of this posterior pdf.

The *a priori* information about the temporal smoothness of the FIR is introduced by considering the second derivatives² of \mathbf{h} (second order finite differences approximations): $\mathbf{h}_{\mathbf{D}} = \mathbf{D}\mathbf{h}$ where \mathbf{D} is the following Toeplitz roughening matrix of dimension $M \times M$

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} 2 & -1 & & & 0 \\ -1 & 2 & -1 & & \\ & -1 & 2 & -1 & \\ 0 & & & & -1 \\ & & & & -1 & 2 \end{bmatrix} \quad (19)$$

and by assuming that $\mathbf{h}_{\mathbf{D}}$ is a zero-mean white Gaussian noise sequence with covariance matrix $\sigma_{h_{\mathbf{D}}}^2 \mathbf{I}$. The smoothness constraint is then parameterized by $\sigma_{h_{\mathbf{D}}}^2$ because a low value of $\sigma_{h_{\mathbf{D}}}^2$ means a low variation between the successive points of \mathbf{h} , and conversely. The vector \mathbf{h} then follows a zero-mean Gaussian distribution with a covariance matrix $\sigma_{h_{\mathbf{D}}}^2 (\mathbf{D}^T \mathbf{D})^{-1}$. So the posterior pdf is proportional to

$$\exp \left(-\frac{1}{2\sigma_w^2} \|\mathbf{y} - \mathbf{U}\mathbf{h}\|^2 - \frac{1}{2\sigma_{h_{\mathbf{D}}}^2} \|\mathbf{D}\mathbf{h}\|^2 \right) \quad (20)$$

and its maximization (or the minimization of its negative logarithm) leads to the MAP estimator given by (under the inversion condition of the matrix $(\mathbf{U}^T \mathbf{U} + \alpha \mathbf{D}^T \mathbf{D})$)

$$\hat{\mathbf{h}}^{\text{MAP}} = (\mathbf{U}^T \mathbf{U} + \alpha \mathbf{D}^T \mathbf{D})^{-1} \mathbf{U}^T \mathbf{y} \quad (21)$$

where $\alpha = \sigma_w^2 / \sigma_{h_{\mathbf{D}}}^2$. Nevertheless, this expression is obtained by assuming that the FIR is globally smooth. So, in our case, the smoothness constraint will reduce the amplitude of the discontinuity to be detected and thus will complicate the detection task. In order to avoid this problem, we propose a method introducing a smoothness constraint on the FIR while preserving the discontinuities.

²Superior derivatives could be used but for this application a penalization with second derivatives is sufficient.

TABLE V
ESTIMATION ALGORITHM OF \mathbf{h} AND d WITH PREDETERMINED
HYPERPARAMETERS.

◇ For $d = d_{\min}, d_{\min} + 1, \dots, d_{\max}$,
a) construction of the matrix \mathbf{D}_d ,
b) estimation of \mathbf{h} at d fixed:

$$\hat{\mathbf{h}}(d) = (\mathbf{U}^T \mathbf{U} + \alpha \mathbf{D}_d^T \mathbf{D}_d)^{-1} \mathbf{U}^T \mathbf{y}$$

c) computation of the criterion $J^{\text{JMAP}}(\hat{\mathbf{h}}(d), d)$
◇ $\hat{d}^{\text{JMAP}} = \arg \min_{d \in \mathbb{D}(d_{\min}, d_{\max})} J^{\text{JMAP}}(\hat{\mathbf{h}}(d), d)$.
◇ $\hat{\mathbf{h}}^{\text{JMAP}} = \hat{\mathbf{h}}(\hat{d}^{\text{JMAP}}) = (\mathbf{U}^T \mathbf{U} + \alpha \mathbf{D}_{\hat{d}^{\text{JMAP}}}^T \mathbf{D}_{\hat{d}^{\text{JMAP}}})^{-1} \mathbf{U}^T \mathbf{y}$.

of the hyperparameters $\sigma_{h_D}^2$ and σ_w^2 which is detailed in the next section.

V. HYPERPARAMETER ESTIMATION

Hyperparameters constitute a second level of description of the problem, essential to the resolution of the first level constituted by parameters themselves [24]. Note that the joint posterior pdf of parameters \mathbf{h} , d and hyperparameters $\sigma_{h_D}^2$ and σ_w^2 , denoted by $p(\mathbf{h}, d, \sigma_{h_D}^2, \sigma_w^2 | \mathbf{y}, \mathbf{U}, \sigma_d^2)$ and equal to

$$\frac{p(\mathbf{y} | \mathbf{h}, d, \mathbf{U}, \sigma_w^2) p(\mathbf{h} | d, \sigma_{h_D}^2) p(d | \sigma_d^2) p(\sigma_{h_D}^2) p(\sigma_w^2)}{p(\mathbf{y} | \mathbf{U}, \sigma_d^2)} \quad (30)$$

summarizes all information in both inference levels. So, it is interesting to jointly maximize it with respect to both parameters and hyperparameters. Moreover, if the hyperparameters $\sigma_{h_D}^2$ and σ_w^2 each follow a uniform *a priori* distribution (the choice of an other non-informative prior distribution is possible), it follows that $p(\mathbf{h}, d, \sigma_{h_D}^2, \sigma_w^2 | \mathbf{y}, \mathbf{U}, \sigma_d^2)$ is proportional to

$$\frac{p(\mathbf{y} | \mathbf{h}, d, \mathbf{U}, \sigma_w^2) p(\mathbf{h} | d, \sigma_{h_D}^2) p(d | \sigma_d^2)}{p(\mathbf{y} | \mathbf{U}, \sigma_d^2)}. \quad (31)$$

The problem is that the limit of this pdf (with the choices made in the previous section) tends towards infinity, whereas the samples of \mathbf{h} and the hyperparameter $\sigma_{h_D}^2$ tend towards zero. Consequently, the JMAP estimator, which maximizes this pdf, theoretically leads to a null FIR⁴ whatever data is.

The degeneracy of the likelihood function in the estimation framework of a Gaussian mixture is a known problem [25]. A solution consists to penalize the likelihood function with a prior pdf on the noise variance of inverse gamma type. Thus singularities are removed and the problem is well-posed [26], [27]. Based on the same idea, a solution to our problem consists to assume that $\sigma_{h_D}^2$ follows a prior pdf of inverse gamma type so $p(\mathbf{h}, d, \sigma_{h_D}^2, \sigma_w^2 | \mathbf{y}, \mathbf{U}, \Theta)$ is proportional to

$$\frac{p(\mathbf{y} | \mathbf{h}, d, \mathbf{U}, \sigma_w^2) p(\mathbf{h} | d, \sigma_{h_D}^2) p(d | \sigma_d^2) p(\sigma_{h_D}^2 | \alpha_h, \beta_h)}{p(\mathbf{y} | \mathbf{U}, \sigma_d^2)} \quad (32)$$

⁴In practice, the estimate can be not null if the optimization algorithm leads to a local maximum. Nevertheless, in the vast majority of these cases, we note that the smoothness constraint on the FIR is too important, that means that $\sigma_{h_D}^2$ is too small.

$$\text{with } p(\sigma_{h_D}^2 | \alpha_h, \beta_h) = \frac{\beta_h^{\alpha_h} \exp[-\frac{\beta_h}{\sigma_{h_D}^2}]}{\Gamma(\alpha_h) (\sigma_{h_D}^2)^{\alpha_h+1}} \mathbb{I}_{[0, +\infty)}(\sigma_{h_D}^2),$$

where $\Gamma(\cdot)$ is the Gamma function, $\Theta = \{\sigma_d^2, \alpha_h, \beta_h\}$ and $(\alpha_h, \beta_h) \in \mathbb{R}^{2+*}$. As a consequence (for $\sigma_{h_D}^2 \geq 0$ and $d \geq 0$), $p(\mathbf{h}, d, \sigma_{h_D}^2, \sigma_w^2 | \mathbf{y}, \mathbf{U}, \Theta)$ is proportional to

$$\frac{d}{(\sigma_w^2)^{N/2} (\sigma_{h_D}^2)^{M/2 + \alpha_h + 1} \sigma_d^2} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma_w^2} \|\mathbf{y} - \mathbf{U}\mathbf{h}\|^2 - \frac{1}{2\sigma_{h_D}^2} (\|\mathbf{D}_d \mathbf{h}\|^2 + 2\beta_h) - \frac{d^2}{2\sigma_d^2} \right] \quad (33)$$

and we can verify that there is no more degeneracy problem.

Now, it remains to determine α_h and β_h . From the prior pdf of \mathbf{h} (25), we can deduce the likelihood function of $\sigma_{h_D}^2$

$$p(\hat{\mathbf{h}} | \hat{d}, \sigma_{h_D}^2) = \frac{1}{(2\pi\sigma_{h_D}^2)^{M/2}} \exp \left[-\frac{\|\mathbf{D}_{\hat{d}} \hat{\mathbf{h}}\|^2}{2\sigma_{h_D}^2} \right]. \quad (34)$$

The posterior pdf is then

$$p(\sigma_{h_D}^2 | \hat{\mathbf{h}}, \hat{d}, \alpha_h, \beta_h) \propto \frac{1}{(\sigma_{h_D}^2)^{M/2 + \alpha_h + 1}} \exp \left[-\frac{\nu/2 + \beta_h}{\sigma_{h_D}^2} \right]$$

where $\nu = \|\mathbf{D}_{\hat{d}} \hat{\mathbf{h}}\|^2$. It is an inverse gamma distribution of parameters $\alpha_0 = M/2 + \alpha_h$ and $\beta_0 = \nu/2 + \beta_h$. Consequently, the parameters α_0 and β_0 can be obtained from an appropriate shape of the pdf $p(\sigma_{h_D}^2 | \nu)$. The problem is that ν is unknown. Close information can be used instead: $\nu^{\text{ML}} = \|\mathbf{D}_{\hat{d}} \hat{\mathbf{h}}^{\text{ML}}\|^2$. Then we show that the choice⁵ $\alpha_0 = M$ et $\beta_0 = \nu^{\text{ML}}$ leads to a suitable shape of $p(\sigma_{h_D}^2 | \nu)$ [17]. That yields to $\alpha_h = M/2$ and $\beta_h = \nu^{\text{ML}}/2$.

The criterion to be minimized $J_{\alpha_h, \beta_h}^{\text{JMAP}}(\mathbf{h}, d, \sigma_{h_D}^2, \sigma_w^2)$ is

$$\frac{1}{\sigma_w^2} \|\mathbf{y} - \mathbf{U}\mathbf{h}\|^2 + \frac{1}{\sigma_{h_D}^2} (\|\mathbf{D}_d \mathbf{h}\|^2 + 2\beta_h) + N \ln(\sigma_w^2) + (M + 2(\alpha_h + 1)) \ln(\sigma_{h_D}^2) + \frac{d^2}{\sigma_d^2} - 2 \ln(d). \quad (35)$$

The optimization problem can be solved by an iterative algorithm maximizing successively the pdf (33) according to the parameters \mathbf{h} , d , and then according to the hyperparameters σ_w^2 and $\sigma_{h_D}^2$

$$(\widehat{\sigma_{h_D}^2}^{(i)}, \widehat{\sigma_w^2}^{(i)}) = \arg \max_{\sigma_{h_D}^2, \sigma_w^2} p(\widehat{\mathbf{h}}^{(i-1)}, \widehat{d}^{(i-1)}, \sigma_{h_D}^2, \sigma_w^2) \quad (36)$$

$$(\widehat{\mathbf{h}}^{(i)}, \widehat{d}^{(i)}) = \arg \max_{\mathbf{h}, d} p(\mathbf{h}, d, \widehat{\sigma_{h_D}^2}^{(i)}, \widehat{\sigma_w^2}^{(i)}).$$

For $\sigma_{h_D}^2$ and σ_w^2 fixed, minimizing the criterion (35) amounts to minimizing $J^{\text{JMAP}}(\mathbf{h}, d)$. For \mathbf{h} and d fixed, this yields

$$\widehat{\sigma_{h_D}^2}(\mathbf{h}, d, \sigma_w^2) = \frac{\|\mathbf{D}_d \mathbf{h}\|^2 + 2\beta_h}{M + 2(\alpha_h + 1)} \quad (37)$$

$$\widehat{\sigma_w^2}(\mathbf{h}, d, \sigma_{h_D}^2) = \frac{\|\mathbf{y} - \mathbf{U}\mathbf{h}\|^2}{N}. \quad (38)$$

Finally, the iterative algorithm based on (36) is given in table VI in which the subroutine for the estimation of \mathbf{h}

⁵In the current state of this work, this choice is heuristic, obtained by successive tests.

TABLE VI

ESTIMATION ALGORITHM OF \mathbf{h} , d AND OF THE HYPERPARAMETERS $\sigma_{h_D}^2$, σ_w^2 .

-
1. Initialization: $i = 0$, $\hat{\mathbf{h}}^{(i)} = \hat{\mathbf{h}}^{\text{ML}}$, $\hat{d}^{(i)} = d_{\text{init}}$,
 $\epsilon = 10^{-3}$, $\alpha_h = M/2$, $\beta_h = \|\mathbf{D}\hat{\mathbf{h}}^{\text{ML}}\|^2/2$.
 2. Iteration: $i = i + 1$.
 - ◇ Estimation of $\sigma_{h_D}^2$: $\widehat{\sigma_{h_D}^2}^{(i)} = \frac{\|\mathbf{D}_{\hat{d}^{(i-1)}}\hat{\mathbf{h}}^{(i-1)}\|^2 + 2\beta_h}{M + 2(\alpha_h + 1)}$.
 - ◇ Estimation of σ_w^2 : $\widehat{\sigma_w^2}^{(i)} = \frac{\|\mathbf{y} - \mathbf{U}\hat{\mathbf{h}}^{(i-1)}\|^2}{N}$.
 - ◇ For $d^{(i)} = d_{\text{min}}, d_{\text{min}} + 1, \dots, d_{\text{max}}$,
 - a) construction of the matrix $\mathbf{D}_{d^{(i)}}$,
 - b) estimation of $\mathbf{h}^{(i)}$ with $d^{(i)}$ fixed:

$$\hat{\mathbf{h}}^{(i)}(d^{(i)}) = (\mathbf{U}^T \mathbf{U} + \frac{\widehat{\sigma_w^2}^{(i)}}{\widehat{\sigma_{h_D}^2}^{(i)}} \mathbf{D}_{d^{(i)}}^T \mathbf{D}_{d^{(i)}})^{-1} \mathbf{U}^T \mathbf{y},$$
 - c) computation of the criterion $J_{\alpha_h, \beta_h}^{\text{JMAP}}(\hat{\mathbf{h}}^{(i)}(d^{(i)}), d^{(i)})$
 - ◇ $\hat{d}^{(i)} = \arg \min_{d^{(i)} \in \mathbb{D}(d_{\text{min}}, d_{\text{max}})} J_{\alpha_h, \beta_h}^{\text{JMAP}}(\hat{\mathbf{h}}^{(i)}(d^{(i)}), d^{(i)})$.
 - ◇ $\hat{\mathbf{h}}^{(i)} = (\mathbf{U}^T \mathbf{U} + \frac{\widehat{\sigma_w^2}^{(i)}}{\widehat{\sigma_{h_D}^2}^{(i)}} \mathbf{D}_{\hat{d}^{(i)}}^T \mathbf{D}_{\hat{d}^{(i)}})^{-1} \mathbf{U}^T \mathbf{y}$.
 3. Continue the iteration (step 2.) while

$$\left| \frac{\widehat{\sigma_{h_D}^2}^{(i)} - \widehat{\sigma_{h_D}^2}^{(i-1)}}{\widehat{\sigma_{h_D}^2}^{(i-1)}} \right| < \epsilon \text{ and } \left| \frac{\widehat{\sigma_w^2}^{(i)} - \widehat{\sigma_w^2}^{(i-1)}}{\widehat{\sigma_w^2}^{(i-1)}} \right| < \epsilon.$$
 4. $\hat{\mathbf{h}}^{\text{JMAP}} = \hat{\mathbf{h}}^{(i)}$ and $\hat{d}^{\text{JMAP}} = \hat{d}^{(i)}$.
-

and d (algorithm of table V) is integrated. The algorithm convergence can be proved by inspecting the convergences of $\sigma_{h_D}^2$ and σ_w^2 with iterations. The risk of convergence to a local minimum is minimized by choosing correctly the initialization parameters from *a priori* knowledge.

VI. APPLICATION RESULT

Fig. 12 represents the FIR estimates obtained with the ML, MAP and JMAP estimators (\hat{h}^{ML} , \hat{h}^{MAP} , and for the JMAP with and without prior information on the hyperparameter σ_{h_D} : \hat{h}^{JMAP} and \hat{h}^{JMAPdeg} , respectively) from a one-day data set. The hyperparameter of the MAP estimator is fixed to $\alpha = 10000$. This quite high value can be explained: since $\alpha = \sigma_w^2 / \sigma_{h_D}^2$, it is all the higher as σ_w^2 is high (much noise) and $\sigma_{h_D}^2$ is small (strong smoothness constraint). Parameters of the JMAP algorithm are: $d_{\text{init}} = 10$, $d_{\text{min}} = 1$, $d_{\text{max}} = 15$ and $\sigma_d = 6.5$. The ML solution is very rough, which can make it difficult to detect the “real” discontinuity. Note that a typical condition number for $\mathbf{U}^T \mathbf{U}$ is around 2.10^4 and it can rise to 1.10^5 . The MAP solution is smoother but, unfortunately, the discontinuity to detect is very attenuated. The estimate \hat{h}^{JMAPdeg} illustrates the degeneracy problem. The estimator has converged towards a local extremum: the solution is not null, but the smoothness constraint is too high. Moreover, the estimated time-delay is not very realistic: $\hat{d}^{\text{JMAPdeg}} = 1$. Finally, the JMAP solution is relatively smooth and preserves the discontinuity. The time-

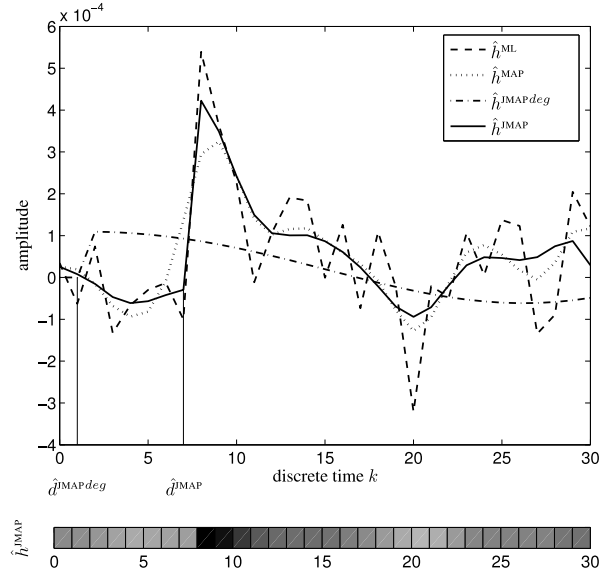


Fig. 12. Estimates of the impulse response and of the time-delay.

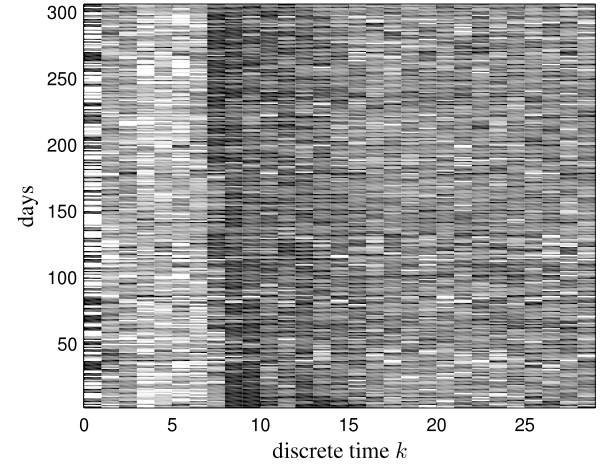


Fig. 13. TDR of the impulse responses estimated by the ML estimator.

delay estimate is $\hat{d}^{\text{JMAP}} = 7$. Note that the same result is obtained with $\sigma_d = 10$ for this data set.

We have at our disposal 332 data sets, relative to as many days, *i.e.* $N \approx 650$ with $T_s = 133s$ (see Fig. 7 for a data set example). The FIR estimated for each data set is represented in the form of a “bar” where each coefficient is represented by a gray level corresponding to its value (from white for the lowest value—with sign—to black for the highest one). For example, the \hat{h}^{JMAP} bar is represented on the bottom of Fig. 12. This allows to observe the time evolution of the estimates by placing side by side all bars of the FIR estimated for each data set. This juxtaposition creates a “time-day representation” (TDR) as presented in Fig. 13 to 16.

Fig. 13 represents the TDR of FIR estimated by the ML estimator over one year. The solutions are very rough but the presence of two discontinuities, characterized by a high gray level change, can be observed. Note that this estimator does not take into account their presence. This result corroborates the simplified model obtained in section III and especially

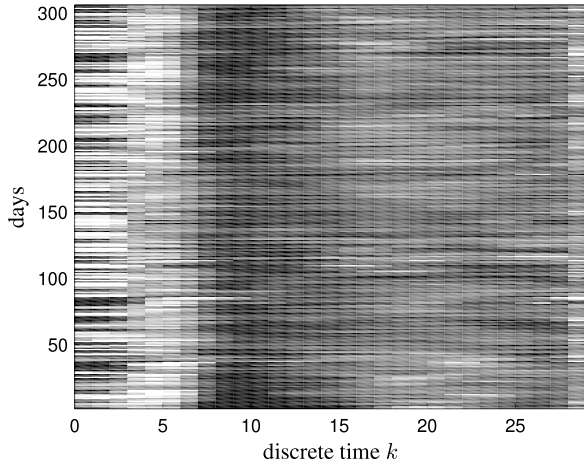


Fig. 14. TDR of the impulse responses estimated by the MAP estimator.

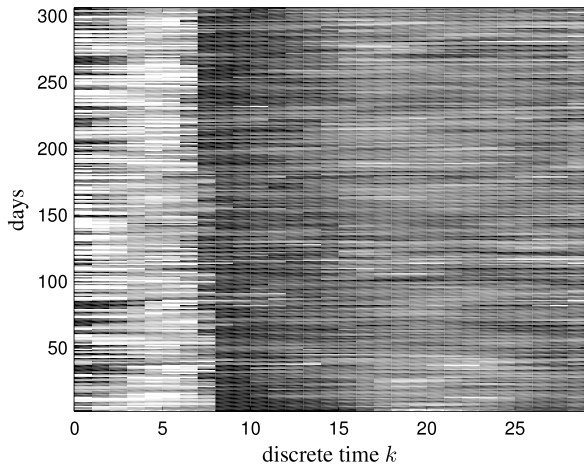


Fig. 15. TDR of the impulse responses estimated by the JMAP estimator (uniform pdf with α fixed to 10000).

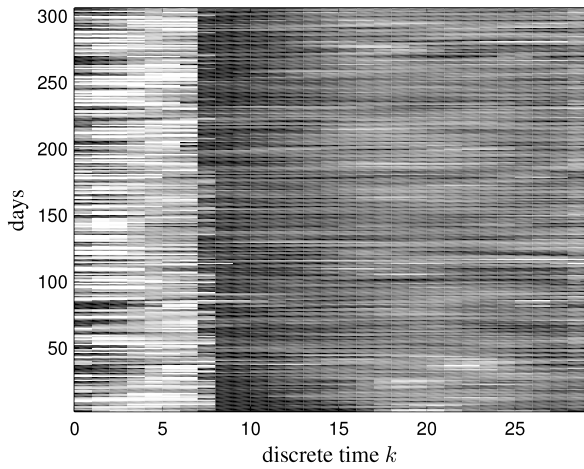
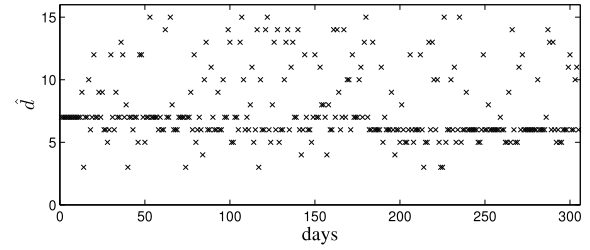
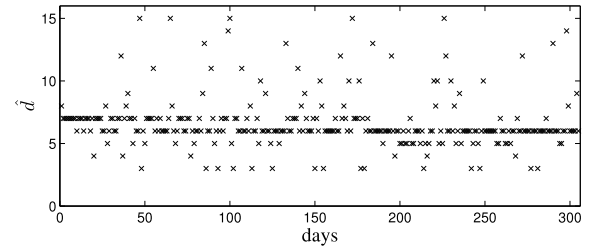


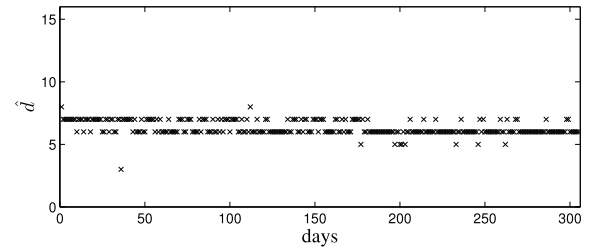
Fig. 16. TDR of the impulse responses estimated by the JMAP estimator (Rayleigh pdf).



(a) with uniform prior on d ($\alpha = 10000$)

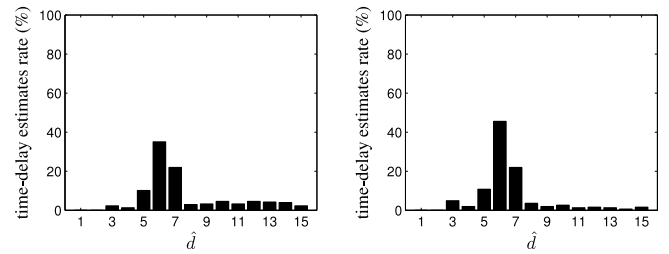


(b) with uniform prior on d (α estimated)

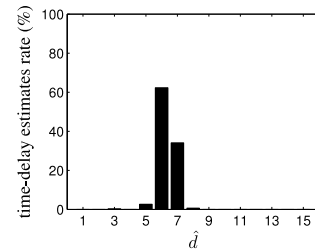


(c) with Rayleigh prior on d

Fig. 17. Time-delay estimates map (JMAP).



(a) with uniform prior on d ($\alpha = 10000$) (b) with uniform prior on d (α estimated)



(c) with Rayleigh prior on d

Fig. 18. Histograms of the time-delay estimates (JMAP).

consolidates the assumption (and the prior knowledge) of the existence of two discontinuities. A visual analysis indicates that the majority of the time-delays lies between 6 and 7. It is possible to estimate the time-delays by detecting a change in the mean of these FIR estimates with for example the CUSUM algorithm [28], but in order to give satisfactory results this algorithm requires a parameter tuning for each data set (different estimation error), which is tedious with more than 300 data sets.

Fig. 14 represents the FIR estimates obtained with the MAP estimator with a regularization hyperparameter $\alpha = 10000$. As expected, the estimates are smoother than those obtained with the ML estimator. This is reflected by weak variations of the gray levels between the samples (in k -coordinate direction). However, the discontinuities are less marked than previously, thus making the visual detection of the time-delay more tricky. Just like for the ML method, it is also possible to use the CUSUM algorithm to estimate the time-delay. Nevertheless, the time-delay estimated by the detector will be imprecise (detection delay) because of the smoothness constraint.

Fig. 15 represents the FIR estimates obtained with the JMAP estimator (29) with a uniform distribution as prior on the time-delay and α fixed to 1000. As it can be seen, the proposed method gives a better map in the sense that the discontinuity is highlighted. Moreover, the method gives directly access to the time-delay estimates (without the need of another detection algorithm). Fig. 17a and Fig. 18a represent the distribution over the year of the time-delay estimates and their histogram, respectively. A large part of the estimates lies between 5 and 7 with a uniform prior and this number increases when the hyperparameter α is estimated as shown Fig. 17b and Fig. 18b.

Fig. 16 represents the FIR estimates obtained with the JMAP estimator with a Rayleigh prior on d by using the algorithm given in table VI. The distribution over the year of the time-delay estimates and their histogram are shown respectively on Fig. 18b and 18c. More than 95% of the estimates are equal to 6 or 7. This result tends to show that the time-delay variation over a year is weak. The reference value of this time-delay normally used by operators for the manual control of the reach corresponds to a d between 6 and 12. As a result, we have sensibly reduced the uncertainty about the variation interval of the time-delay over a year. Of course, these results are based on *a priori* assumptions, and particularly on the time-delay one.

Nevertheless, by comparison with the propagation times evaluated from hydraulic analysis in section II, the estimated time-delay are closed to the propagation time of the gravity waves with a shift of one sampling time instant. This difference is explained in (8) where the time-delay between the inflow rate and the downstream water level is equal to $d + 1$. Consequently, the estimation results show that the time-delay corresponds to the propagation time of the gravity waves (the fastest waves). Lastly, the fact that the time-delay is only weakly linked to the flow is justified by the hydraulic analysis of the section II.

The JMAP method (with uniform prior on d) has been applied on 4 river reaches, of different lengths, arranged in cascade along the “Basse-Isère” river (in France). The

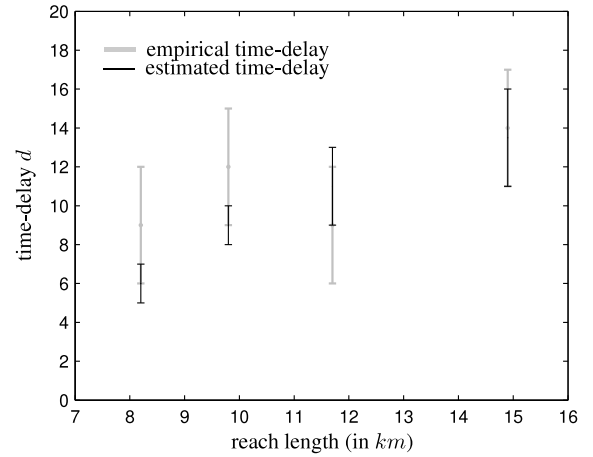


Fig. 19. Fluctuation intervals of empirical and estimated time-delays according to the reach length.

variation intervals of the time-delays estimated for each reach are shown on Fig. 19. This figure also represents the uncertainties intervals of the time-delays obtained from empirical knowledge. The latter are the reference values normally used by the operators for the manual control of the reaches. Note that the uncertainty of these estimates is approximately three sampling periods around the nominal value. Lastly, Fig. 19 also shows the significant improvement of the precision of the new estimates compared to the old ones since their variation intervals were at least divided by two for the first three reaches. The comparison of these results, with the ones of the section II, corroborates the relevance of the estimates and emphasizes the effectiveness of the proposed Bayesian identification approach in such an experimental context.

VII. CONCLUSION

This paper focuses on the identification problem of a river reach managed by human operators from data sets which are daily collected in a production context. This practical issue is imposed by flood risks and fall-off in hydroelectric power production which prohibit any experimental protocol. The first difficulty lies in the model structure which contains a combined feedback/feedforward control carried out by a human operator. The second one comes from the few informative data sets due to the lack of persistent input signals. To compensate for these difficulties, a Bayesian method which jointly estimates the time-delay and a finite impulse response, is proposed. It is based on the fact that the time-delay introduces a discontinuity in the impulse response. The major difficulty encountered during this study is the degeneracy of the joint posterior probability density function during the hyperparameter estimation step. The suggested solution consists in penalizing this pdf by a prior pdf on the hyperparameter which is the cause of the degeneracy. The price of this change is the introduction of new parameters which are empirically tuned. This easy-to-implement method is applied to one-day data sets measured during one year. Results are described by a *time-day representation* which clearly points out a weak evolution of the estimated time-delay over a year. Lastly, these

results are in accordance with the waves propagation times obtained from a hydraulic analysis of the reach.

REFERENCES

- [1] J. Schuurmans, O. H. Bosgra, and R. Brouwer, "Open-channel flow model approximation for controller design," *Appl. Math. Modelling*, vol. 19, pp. 525–530, 1995.
- [2] B. Cuno and S. Theobald, "The relationship between control requirements, process complexity and modelling effort in the design process of river control systems," *Math. Comput. Simul.*, vol. 46, pp. 611–619, 1998.
- [3] X. Litrico, "Modeling, identification and robust control of open-channel hydraulic systems (in french)," Ph.D. dissertation, École Nationale du Génie Rural, des Eaux et Forêts, Montpellier, France, 1999.
- [4] D. Georges and X. Litrico, Eds., *Automatique pour la gestion des ressources en eau*, ser. Systèmes automatisés, Traité IC2. Paris: Hermès Science Publications, 2002.
- [5] X. Litrico, "Robust IMC flow control of SIMO dam-river open-channel systems," *IEEE Trans. Control Syst. Technol.*, vol. 10, no. 3, pp. 432–437, 2002.
- [6] X. Litrico and V. Fromion, "Analytical approximation of open-channel flow for controller design," *Appl. Math. Modelling*, vol. 28, no. 7, pp. 677–695, 2004.
- [7] I. Mareels, E. Weyer, S. Ooi, M. Cantoni, Y. Li, and G. Nair, "Systems engineering for irrigation systems: Successes and challenges," *Ann. Rev. Contr.*, vol. 29, pp. 191–204, 2005.
- [8] X. Litrico and V. Fromion, " H_∞ control of an irrigation canal pool with a mixed control politics," *IEEE Trans. Control Syst. Technol.*, vol. 14, no. 1, pp. 99–111, 2006.
- [9] E. Weyer, "System identification of an open water channel," *Control Eng. Pract.*, vol. 9, no. 12, pp. 1289–1299, 2001.
- [10] S. K. Ooi, M. P. M. Krutzen, and E. Weyer, "On physical and data driven modelling of irrigation channels," *Control Eng. Pract.*, vol. 13, pp. 461–471, 2005.
- [11] K. Eurén and E. Weyer, "System identification of open water channels with undershot and overshot gates," *Control Eng. Pract.*, vol. 15, no. 7, pp. 813–824, 2007.
- [12] M. Thomassin, T. Bastogne, A. Richard, and A. Libaux, "A bayesian approach for time-delay estimation of a managed river reach in imposed experimental conditions," in *Proc. IFAC Workshop on Time-Delay Systems*, Rocquencourt, France, Sep. 8–10, 2003.
- [13] S. Niculescu, E. Verriest, J.-M. Dion, and L. Dugard, "Stability and robust stability of time-delay systems: a guided tour," in *Stability and control of time-delay systems*, L. Dugard and E. Verriest, Eds. Springer-Verlag, London, 1998, pp. 1–71.
- [14] D. Dumur, A. Libaux, and P. Boucher, "Robust RST control for 'Basse-Isère' run-of-river cascaded hydro-electric plants," in *Proc. of the European Control Conference*, Porto, Portugal, 2001, pp. 1952–1957.
- [15] L. Ljung, *System identification: theory for the user*, 2nd ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1999.
- [16] M. Thomassin, T. Bastogne, A. Richard, and A. Libaux, "Time-delay estimation of a managed river reach from supervisory data," in *Proc. IFAC Symp. on System Identification*, Rotterdam, The Netherlands, Aug. 27–29, 2003.
- [17] M. Thomassin, "Time-delay estimation under normal operating conditions. Application to river reach identification (in french)," Ph.D. dissertation, Université Henri Poincaré, Nancy 1, France, 2005.
- [18] H. Kurz and W. Goedecke, "Digital parameter adaptive control of processes with unknown dead time," *Automatica*, vol. 17, pp. 245–252, 1981.
- [19] J. Idier, Ed., *Approche bayésienne pour les problèmes inverses*, ser. Traitement du signal et de l'image (Traité IC2). Paris: Hermès Science Publication, 2001.
- [20] V. M. Ponce and D. B. Simons, "Shallow wave propagation in open channel flow," *ASCE Journal of the Hydraulics Division*, vol. 103, no. HY12, pp. 1461–1476, 1977.
- [21] V. T. Chow, *Open Channel Hydraulics*. New York: McGraw-Hill, 1959.
- [22] M. H. Chaudhry, *Open Channel Flow*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1993.
- [23] S. K. Ooi and E. Weyer, "Closed loop identification of an irrigation channel," in *Proc. IEEE Conf. Decision and Control*, vol. 5, Orlando, FL, USA, 2001, pp. 4338–4343.
- [24] G. Demoment and J. Idier, "Approche bayésienne pour la résolution des problèmes inverses en imagerie," in *Problèmes inverses : de l'expérimentation à la modélisation*, ser. Arago, M. Bonnet, Ed. Paris: Observatoire français des techniques avancées, 1999, vol. 22, pp. 59–77.
- [25] J. Kiefer and J. Wolfowitz, "Consistency of the maximum likelihood estimator in the presence of infinitely many incidental parameters," *Ann. Math. Stat.*, vol. 27, no. 4, pp. 887–906, 1956.
- [26] A. Ridolfi and J. Idier, "Penalized maximum likelihood estimation for univariate normal mixture distributions," in *Proc. GRETSI Symp. on Signal and Image Processing*, 1999, pp. 259–262.
- [27] H. Snoussi and A. Mohammad-Djafari, "Penalized maximum likelihood for multivariate gaussian mixture," in *Proc. AIP Conf.*, vol. 617, no. 1, 2002, pp. 36–46.
- [28] M. Basseville and I. M. Nikiforov, *Detection of abrupt change. Theory and application*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1993.



Magalie Thomassin was born in Vitry-le-François (France) in 1978. She received the Ph.D. degree in automatic control and signal processing from Nancy-Université (France) at the *Centre de Recherche en Automatique de Nancy* (CRAN), in 2005. She is currently associate professor in the *laboratoire de l'Intégration du Matériau au Système* (IMS) at University of Bordeaux (France). Her research interests include system identification and statistical signal processing with application to open-channel flow systems and more recently to fractional systems.



Thierry Bastogne was born in 1968 in Vitry-le-François, France. He received the M.Sc. degree in Computer Engineering and Optoelectronics from Nancy-Université, France in 1992. From 1992 to 1993 he was an engineer in an automation engineering company. He received the M.Sc. and Ph.D. degrees in Automatic Control Engineering from Nancy-Université in 1994 and 1997 respectively. Since 1998, he has been an assistant professor in the Automatic Control Department of Université Henri Poincaré (Faculté des Sciences et Techniques) and a

member of the Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN). His current research interests deal with issues of system identification and their applications in systems biology and biomedical engineering.



Alain Richard (M'93) received the Ph.D. degree from INPL Institut National Polytechnique de Lorraine, Nancy, France, in 1985 and the Habilitation diriger des recherches from Henri Poincaré University, Nancy, in 1993. From 1987 to 1993 he was with Henri Poincaré University as an Assistant Professor in electrical engineering. Since 1993, he has been Professor in the Department of Electrical Engineering at Henri Poincaré University. He is now Director of the Centre de Recherche en Automatique de Nancy which is a joint laboratory between CNRS

and Nancy-University.

His research interests are in system identification and statistical signal processing. He was associate editor of the *Journal Européen des Systèmes Automatisés* from 2003-2007, and a member of the IFAC Modelling, Identification and Signal Processing Technical Committee from 2000-2005. He is a member of IEEE Control Systems Society and IEEE Signal Processing Society.

Liste des figures

2.1	Répartitions de mes activités pédagogiques entre 1998 et 2007	6
3.1	Résumé de mes activités d'encadrement et de responsabilité	7
5.1	Processus général de modélisation	22
5.2	Algorithme général de modélisation expérimentale	23
5.3	Puzzle de mes activités de Recherche entre 1993 et 2007	24
6.1	Théorie Standart, Technique Standart, (A. R. Penck, 1973)	27
6.2	Modèles boîtes-noires et modulaires	29
6.3	Exemples de systèmes dynamiques interconnectés, étudiés depuis 1993	36
6.4	L'identification d'un système perçue comme un problème de commande	40
6.5	Classification des concepts d'identifiabilité	41
6.6	Principaux critères d'optimalité de plans d'expériences (\mathcal{C} est un cercle de surface identique à celle de l'ellipse)	46
6.7	Interprétation générale des principales classes d'identifiabilité	48
7.1	ADN Pompique des cellules pompeuses des Shadoks (J. Rouxel, 1931-2004)	53
7.2	Modèle <i>in vitro</i> à deux compartiments linéaires de l'incorporation intracellulaire du PS	63
7.3	Diagramme de Jablonski des photoréactions en PDT	63
7.4	Réseau des chemins réactionnels liés à la PDT ($S_0 =^1 P, S_1 =^1 P^*, T_1 =^3 P^*$)	63
7.5	Les phases du cycle cellulaire	67
7.6	Modèle de croissance tumorale fondé sur un cycle cellulaire	68
7.7	Commande en boucle ouverte de la Dosimétrie Explicite	70
7.8	Commande par retour d'état de la Dosimétrie Implicite	71
7.9	Commande par retour de sortie de la Dosimétrie Directe	72
7.10	Planning du projet de Recherche PDT	73
8.1	Trajectoires de recherche (2001-2008)	76

Liste des tableaux

6.1	Classification des variables <i>inter/trans</i> et effort/flux	32
6.2	Principales notations	38
6.3	Identifiabilités théoriques fondées sur les conditions (6.10) et (6.11)	42
6.4	Différentes terminologies d'identifiabilité trouvées dans la littérature	51
7.1	Principales notations mathématiques	54
7.2	Photoréactions de la PDT	62
7.3	Notations des variables	64
7.4	Partenaires scientifiques du projet MEXICO-PDT	72

Bibliographie

- [Arcangeli *et al.*, 2002] ARCANGELI, G., BENASSI, M., NIEDDU, L., PASSI, C., PATRIZI, G. et RUSSO, M. (2002). Optimal adaptive control of treatment planning in radiation therapy. *European Journal of Operational Research*, 140:399–412.
- [Åström et Eykhoff, 1971] ÅSTRÖM, K. J. et EYKHOFF, P. (1971). System identification – A SURVEY. *Automatica*, 7:123–162.
- [Åström et Wittenmark, 1997] ÅSTRÖM, K. J. et WITTENMARK, B. (1997). *Computer-Controlled Systems - Theory and Design*, chapitre Design : An Overview, pages 224–241. Prentice Hall. Third Edition.
- [Audoly *et al.*, 2001a] AUDOLY, S., BELLU, G., D’ANGIO, L., SACCOMANI, M. et COBELLI, C. (2001a). Global identifiability of nonlinear models of biological systems. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 48:55–65.
- [Bellman et Åström, 1970a] BELLMAN, R. et ÅSTRÖM, K. J. (1970a). On structural identifiability. *Mathematical Biosciences*, 7(3-4):329–339.
- [Benoist *et al.*, 1994] BENOIST, D., TOURBIER-GERMAIN, S. et TOURBIER, Y. (1994). *Plans d’expériences: Construction et analyse*. Technique & Documentation.
- [Borutzky, 1999a] BORUTZKY, W. (1999a). Bond graph modeling from an object oriented modeling point of view. *Simulation Practice and Theory*, 7:439–461.
- [Borutzky, 1999b] BORUTZKY, W. (1999b). Relations between bond graph based and object-oriented physical systems modeling. *In International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation, ICBGM’99*, pages 11–17, San Francisco, CA.
- [Braems *et al.*, 2002] BRAEMS, I., JAULIN, L., KIEFFER, M. et WALTER, E. (2002). Identifiabilités, discernabilités et analyse par intervalles. *In Actes de la 2nde Conférence Internationale Francophone d’Automatique*, pages 823–828, Nantes, France.
- [Braun et Oliveros, 1990] BRAUN, A. M. et OLIVEROS, E. (1990). Applications of singlet oxygen reactions: mechanistic and kinetic investigations. *Pure & Appl. Chem.*, 62(8):1467–1476.
- [Breedveld, 2004] BREEDVELD, P. (2004). Port-based modeling of mechatronic systems. *Mathematics and Computers in Simulation*, 66(2-3):99–127.
- [Brun *et al.*, 2001] BRUN, R., REICHERT, P. et KÜNSCH, H. R. (2001). Practical identifiability analysis of large environmental simulation models. *Water Resources Research*, 37(4):1015–1030.
- [Burns et Tannock, 1970] BURNS, F. J. et TANNOCK, I. F. (1970). On the existence of a G0 phase in the cell cycle. *Cell Tissue Kinet.*, 3:321.

- [Castiglione et Piccoli, 2007] CASTIGLIONE, F. et PICCOLI, B. (2007). Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. *Journal of Theoretical Biology*, 247:723–732.
- [Cellier, 1991] CELLIER, F. E. (1991). *Continuous System Modeling*. Springer-Verlag, New York.
- [Chen *et al.*, 2003] CHEN, B., POGUE, B. W., GOODWIN, I. A., O'HARA, J. A., WILMOT, C. M., HUTCHINS, J. E., HOOPES, P. J. et HASAN, T. (2003). Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor. *Radiat. Res.*, 160:452–459.
- [Chuang et Lloyd, 1975] CHUANG, S.-N. et LLOYD, H. H. (1975). Mathematical analysis of cancer chemotherapy. *Cancer Chem. Biol.*, 37:147.
- [Cobelli et DiStephano III, 1980] COBELLI, C. et DISTEPHANO III, J. J. (1980). Parameter and structural identifiability concepts and ambiguities: a critical review and analysis. *Am. J. Physiol.*, 239(1):7–24.
- [Cobelli *et al.*, 2000] COBELLI, C., TOFFOLO, G. et FOSTER, D. (2000). *Tracer Kinetics in Biomedical Research: From Data to Model*. Kluwer Academic Publishers.
- [Coldman et Murray, 2000] COLDMAN, A. J. et MURRAY, J. (2000). Optimal control for a stochastic model of cancer chemotherapy. *Mathematical Biosciences*, 168:187–200.
- [Cox *et al.*, 1980] COX, E. B., WOODBURY, M. A. et MEYERS, L. E. (1980). A new model for tumor growth analysis based on a postulated inhibitory substance. *Comp. Biomed. Res.*, 13:437.
- [Curnow *et al.*, 2000] CURNOW, A., HALLERB, J. et BOWN, S. (2000). Oxygen monitoring during 5-aminolaevulinic acid induced photodynamic therapy in normal rat colon. Comparison of continuous and fractionated light regimes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 58:149–155.
- [Dauphin-Tanguy et Scavarda, 1993] DAUPHIN-TANGUY, G. et SCAVARDA, S. (1993). *Systèmes non linéaires. Tome 1 : modélisation et estimation*, chapitre Modélisation des systèmes physiques par bond-graphs, pages 35–111. Masson.
- [de Bruijn *et al.*, 2006] de BRUIJN, H., van der PLOEG-van den HEUVEL, A., STERENBORG, H. et ROBINSON, D. (2006). Fractionated illumination after topical application of 5-aminolevulinic acid on normal skin of hairless mice: the influence of the dark interval. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 85:184–190.
- [de Pillis *et al.*, 2007] de PILLIS, L., GU, W., FISTER, K., HEAD, T., MAPLES, K., MURUGAN, A., NEAL, T. et YOSHIDA, K. (2007). Chemotherapy for tumors: an analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, 209:292–315.
- [de Pillis et Radunskaya, 2003] de PILLIS, L. G. et RADUNSKAYA, A. (2003). The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study. *Mathematical and Computer Modelling*, 37:1221–1244.
- [Delforge *et al.*, 2000] DELFORGE, J., SIROTA, A. et MAZOYER, M. B. (2000). Identifiability analysis and parameter identification of an *in vivo* ligand-receptor model from PET data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 37(7):653–661.
- [Denis-Vidal *et al.*, 1999a] DENIS-VIDAL, L., JOLY-BLANCHARD, G. et NOIRET, C. (1999a). Some results and applications about identifiability of non-linear systems. *In Proc. of the 5th European Control Conference*.

- [Diop et Fliess, 1991] DIOP, S. et FLIESS, M. (1991). Nonlinear observability, identifiability and persistent trajectories. *In Proc. of the 30th Conference on Decision and Control*, pages 714–719.
- [DiStefano et Mori, 1977] DISTEFANO, J. J. I. et MORI, F. (1977). Parameter identifiability and experiment design: thyroid hormone metabolism parameters. *Am. J. Physiol.*, 233((Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2), R134-R144).
- [DiStefano III, 1979] DISTEFANO III, J. J. (1979). Matching the model and the experiment to the goals: data limitations, complexity and optimal experiment design for dynamic systems with biochemical signals. *J. Cybern. Inf. Sci.*, 2:2–4.
- [DiStefano III, 1980] DISTEFANO III, J. J. (1980). Design and optimization of tracer experiments in physiology and medicine. *Federation Proc.*, 39:84–90.
- [DiStefano III et Cobelli, 1980b] DISTEFANO III, J. J. et COBELLI, C. (1980b). On parameter and structural identifiability: nonunique observability/reconstructibility for identifiable systems, others ambiguities, and news definitions. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-25(4):830–833.
- [Dochain et Vanrolleghem, 2001a] DOCHAIN, D. et VANROLLEGHEM, P. (2001a). *Automatique des Bioprocédés*, chapitre Identification de modèles de bioprocédés, pages 53–86. Hermes Science Publications, Paris, France.
- [Dochain et Vanrolleghem, 2001c] DOCHAIN, D. et VANROLLEGHEM, P. A. (2001c). *Dynamical Modelling and Estimation in Wastewater Treatment Processes*. IWA Publishing.
- [Dochain et al., 1995b] DOCHAIN, D., VANROLLEGHEM, P. A. et VAN DAELE, M. (1995b). Structural identifiability of a biokinetic models of activated sludge respiration. *Water Research*, 29(11):2571–2578.
- [Dougherty et al., 1998] DOUGHERTY, T., GOMER, C. J., HENDERSON, B. W., JORI, G., KESSEL, D., KORBELIK, M., MOAN, J. et PENG, Q. (1998). Photodynamic therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(12):889–905.
- [Draper et Smith, 1981b] DRAPER, N. R. et SMITH, H. (1981b). *Applied regression analysis*. John Wiley and Sons, New York, 2nd édition.
- [Drasdo et Höhme, 2005] DRASDO, D. et HÖHME, S. (2005). A single-cell-based model of tumor growth in vitro: monolayers and spheroids. *Phys. Biol.*, 2:133–147.
- [Dua et al., 2008] DUA, P., DUAB, V. et PISTIKOPOULOS, E. N. (2008). Optimal delivery of chemotherapeutic agents in cancer. *Computers and Chemical Engineering*, 32:99–107.
- [Dysart et Patterson, 2005] DYSART, J. S. et PATTERSON, M. S. (2005). Characterization of photofrin photobleaching for singlet oxygen dose estimation during photodynamic therapy of MLL cells *in vitro*. *Physics in Medicine and Biology*, 50:2597–2616.
- [Dysart et Patterson, 2006] DYSART, J. S. et PATTERSON, M. S. (2006). Photobleaching kinetics, photoproduct formation, and dose estimation during ALA induced PpIX during photodynamic therapy of normal hairless mouse skin: The effect of light dose and irradiance and the resulting biological effect. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 5:73–81.

- [Dysart *et al.*, 2005] DYSART, J. S., SINGH, G. et PATTERSON, M. (2005). Calculation of singlet oxygen dose from photosensitizer fluorescence and photobleaching during mTHPC photodynamic therapy of MLL cells. *Photochem. Photobiol.*, 81:196–205.
- [Elmqvist, 1978] ELMQVIST, H. (1978). *A structured model language for large continuous systems*. Thèse de doctorat, Dept. of Automatic Control, Lund Institute of Technology, Sweden. Report CODEN: LUTFD2(/TFRT-1015).
- [Elmqvist *et al.*, 1999b] ELMQVIST, H., MATTSSON, S. E. et OTTER, M. (1999b). Modelica - a language for physical system modeling, visualization and interaction. *In Proc of the IEEE Symposium on Computer-Aided System Design*, Hawaii.
- [Epe *et al.*, 1993] EPE, B., PFLAUM, M. et BOITEUX, S. (1993). DNA damage induced by photosensitizers in cellular and cell-free systems. *Mutat. Res.*, 299:135–145.
- [Evans *et al.*, 2005] EVANS, N. D., ERRINGTON, R. J., CHAPMAN, M. J., SMITH, P. J., CHAPPELL, M. J. et GODFREY, K. R. (2005). Compartmental modelling of the uptake kinetics of the anti-cancer agent topotecan in human breast cancer cells. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 19:395–417.
- [Evans *et al.*, 2004] EVANS, N. D., ERRINGTON, R. J., SHELLEY, M., FEENEY, G. P., CHAPMAN, M. J., GODFREY, K. R., SMITH, P. J. et CHAPPELL, M. J. (2004). A mathematical model for the *in vitro* kinetics of the anti-cancer agent topotecan. *Mathematical Biosciences*, 189:185–217.
- [Finlay *et al.*, 2004] FINLAY, J. C., MITRA, S., PATTERSON, M. S. et FOSTER, T. H. (2004). Photobleaching kinetics of photofrin *in vivo* and in multicell tumour spheroids indicate two simultaneous bleaching mechanisms. *Physics in Medicine and Biology*, 49:4837–4860.
- [Firestone, 1933] FIRESTONE, B. F. (1933). A new analogy between mechanical and electrical systems. *J. Acoust. Soc. Am.*, 4:249–267.
- [Fischer, 1971] FISCHER, J. J. (1971). Mathematical simulation of radiation theory of solid tumors. I. Calculations. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 10:73.
- [Fister et Panetta, 2000] FISTER, K. R. et PANETTA, J. C. (2000). Optimal control applied to cell-cycle-specific cancer chemotherapy. *SIAM J. Appl. Math.*, 60(3):1059–1072.
- [Foster *et al.*, 1991] FOSTER, T., MURANT, R. S., BRYANT, R. G., KNOX, R. S., GIBSON, S. L. et HILF, R. (1991). Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy. *Radiation Research*, 126:296–303.
- [Galle *et al.*, 2006] GALLE, J., AUST, G., SCHALLER, G., BEYER, T. et DRASDO, D. (2006). Individual cell-based models of the spatio-temporal organisation of multicellular systems - achievements and limitations. *Cytometry, Cytometry A*, 69A:704–710.
- [Gause, 1934] GAUSE, G. F. (1934). *The struggle for existence*. Williams and Wilkins, New York.
- [Georgakoudi et Foster, 1998] GEORGAKOUDI, I. et FOSTER, T. H. (1998). Singlet oxygen- versus nonsinglet oxygen-mediated mechanisms of sensitizer photobleaching and their effects on photodynamic dosimetry. *Photochem. photobiol.*, 67(6):612–625.

- [Georgakoudi *et al.*, 1997] GEORGAKOUDI, I., NICHOLS, M. G. et FOSTER, T. H. (1997). The mechanism of photofrin[®] photobleaching and its consequences for photodynamic dosimetry. *Photochem. Photobiol.*, 65(1):135–144.
- [Gerdin et Glad, 2006] GERDIN, M. et GLAD, T. (2006). On identifiability of object-oriented models1. In *14th IFAC Symposium on System Identification, SYSID 2006*, Newcastle, Australia.
- [Glad et Ljung, 1990] GLAD, S. T. et LJUNG, L. (1990). Model structure of identifiability and persistence of excitation. In *Proc. of the 29th IEEE Conference on Decision and Control*, Honolulu, Hawaii.
- [Glover et Willems, 1974b] GLOVER, K. et WILLEMS, J. C. (1974b). Parametrizations of linear dynamical systems : Canonical forms and identifiability. *IEEE Trans. On Automatic Control*, 19(6):640–645.
- [Godfrey et DiStefano III, 1987] GODFREY, K. et DISTEFANO III, J. J. (1987). *Identifiability of parametric models*, chapitre Identifiability of model parameters, pages 1–20. Pergamon Press, Oxford.
- [Goel *et al.*, 1971] GOEL, N. S., MAITRA, S. C. et MONTROLL, E. W. (1971). *On the Volterra and Other Nonlinear Models of Interacting Populations*. Academic Press, New York.
- [Golub et Van Loan, 1996] GOLUB, G. H. et VAN LOAN, C. F. (1996). *Matrix computations*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, Maryland, USA, 3rd édition.
- [Gomeni *et al.*, 1988] GOMENI, R., PIET-LAHANIER, H. et WALTER, E. (1988). Study of the pharmacokinetics of betaxolol using membership set estimation. *Biomed. Meas. Infor. Contr.*, 2(4):207–211.
- [Gordon *et al.*, 2004] GORDON, M., YANG, V., YUE, E., LO, S., WILSON, B. et VITKIN, I. (2004). Doppler optical coherence tomography for monitoring the vascular effects of photodynamic therapy. In *SPIE*, volume 5316, pages 147–154, Bellingham, WA., USA. SPIE.
- [Grewal et Glover, 1975] GREWAL, M. S. et GLOVER, K. (1975). Relationships between identifiability and input selection. In *IEEE Conf. Decision and Contr.*, pages 526–528.
- [Grewal et Glover, 1976b] GREWAL, M. S. et GLOVER, K. (1976b). Identifiability of linear and nonlinear dynamical systems. *IEEE Trans. on Automatic Control*, 21(6):833–837.
- [Guillemin *et al.*, 2001] GUILLEMIN, F., COSSERAT-GÉRARDIN, I., NOTTER, D. et VIGNERON, C. (2001). Diagnostic et traitement des tumeurs de vessie par thérapie photodynamique. *Pathol. Biol.*, 49:815–823.
- [Hadamard, 1902] HADAMARD, J. (1902). Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique. *Princeton University Bulletin*, 1(25):49–52.
- [Hamahashi et Kitano, 1999] HAMAHASHI, S. et KITANO, H. (1999). Parameter optimization in hierarchical structure. In *Proc. the 5th European Conference on Artificial Life*, pages 467–471.
- [Harris, 1959] HARRIS, T. E. (1959). *The Kinetics of Cellular Proliferation*, chapitre A mathematical model for multiplication by binary fission, page 368. Grune and Stratton, New York, Stohlman Jr, F. édition.

- [Henderson et Dougherty, 1992] HENDERSON, B. W. et DOUGHERTY, T. J. (1992). How does photodynamic therapy work? *Photochem. Photobiol.*, 55:145–157.
- [Henning *et al.*, 1995] HENNING, J. P., FOURNIER, R. L. et HAMPTON, J. A. (1995). A transient mathematical model of oxygen depletion during photodynamic therapy. *Radiation Research*, 142:221–226.
- [Herman *et al.*, 1997] HERMAN, M. A., WEBBER, J., LUO, Y., PATACSYL, V., KESSET, D. et FROMM, D. (1997). Effects of fractionated 5-aminolevulinic acid administration on tissue levels of protoporphyrin in vivo. *Journal of Photochemist and Photobiology B: Biology*, 40:107–110.
- [Hetzel *et al.*, 2005] HETZEL, F. W., BRAHMAVAR, S. M., CHEN, Q., JACQUES, S. L., PATTERSON, M. S., WILSON, B. C. et ZHU, T. C. (2005). Photodynamic therapy dosimetry. AAPM report No.88. American Association of Physicists in Medicine by Medical Physics Publishing.
- [Higham, 1995] HIGHAM, D. J. (1995). Condition numbers and their condition numbers. *Linear Algebra and its Applications*, 214:193–213.
- [Hogan et Breedveld, 1999] HOGAN, N. J. et BREEDVELD, P. C. (1999). The physical basis of analogies in network models of physical system dynamics. In WESTERN MULTI CONFERENCE, S. S., éditeur : *International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation (ICBGM'99)*, volume 31 de 1, pages 96–104, San Francisco, USA. ISBN 1-56555-155-9.
- [Istas, 2000] ISTAS, J. (2000). *Introduction aux modélisations mathématiques pour les sciences du vivant*. Springer-Verlag.
- [J. Gilbert, 1991] J. GILBERT, G. Le Vey, J. M. (1991). La différentiation automatique de fonctions représentées par des programmes. Rapports de Recherche INRIA, No.1557, Programme 5, Traitement du signal, Automatique et Productique.
- [Jarvi *et al.*, 2006] JARVI, M. T., NIEDRE, M. J., PATTERSON, M. S. et WILSON, B. C. (2006). Singlet oxygen luminescence dosimetry (SOLD) for photodynamic therapy: current status, challenges and future prospects. *Photochem. Photobiol.*, 82:1198–1210.
- [Jaubertie, 2002] JAUBERTIE, C. (2002). *Méthodologie de planification d'expériences pour systèmes dynamiques souples*. Thèse de doctorat, Université de Technologie de Compiègne, France.
- [Jaynes, 2003] JAYNES, E. T. (2003). *Probability Theory: The Logic of Science*. Cambridge University Press.
- [Jourdan, 2002] JOURDAN, A. (2002). Approches statistiques des expériences simulées. *Revue de Statistique Appliquée*, 50(1):49–64.
- [Julien *et al.*, 2000] JULIEN, S., BABARY, J. P. et LESSARD, P. (2000). Theoretical and practical identifiability of an activated sludge process model. *Systems Analysis Modelling Simulation*, 37(4):481–499.
- [Kaye et Hill, 1999] KAYE, S. H. T. A. H. et HILL, J. S. (1999). Modulation of light delivery in photodynamic therapy of brain tumours. *Journal of Clinical Neuroscience*, 6(3):227–232.
- [Kirchhoff, 1845] KIRCHHOFF, G. (1845). Über den durchgang eines elektrischen stromes durch eine ebene, insbesondere durch eine kreisformige. *Poggendorfs Annalen der Physik und Chemie*, 64:497–514.

- [Kitano, 2001] KITANO, H. (2001). *Foundations of Systems Biology*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- [Kitano, 2002] KITANO, H. (2002). Systems biology: a brief overview. *Science*, 295:1662–1664.
- [Langmack *et al.*, 2001b] LANGMACK, K., MEHTAB, R., TWYMANA, P. et NORRISB, P. (2001b). Topical photodynamic therapy at low fluence rates – theory and practice. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 60:37–43.
- [Lapointe *et al.*, 1999] LAPOINTE, D., BRASSEUR, N., CADORETTE, J., LA MADELAINE, C., RODRIGUE, S., van LIER, J. E. et LECOMTE, R. (1999). High resolution PET imaging for *in vivo* monitoring of tumor response after photodynamic therapy in mice. *J. Nucl. Med.*, 40:876–882.
- [Lauffenburger, 2000] LAUFFENBURGER, D. A. (2000). Cell signaling pathways as control modules: Complexity for simplicity? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:5031–5033.
- [Lecourtier et Walter, 1981] LECOURTIER, Y. et WALTER, E. (1981). Comments on “On parameter and structural identifiability: nonunique observability/reconstructibility for identifiable systems, other ambiguities, and new definitions”. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC–26(3):800–801.
- [Ljung, 1976a] LJUNG, L. (1976a). On consistency and identifiability. *Mathematical Programming Study*, 5:169–190.
- [Ljung, 1999] LJUNG, L. (1999). *System Identification: Theory For The User*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 2nd édition.
- [Ljung et Glad, 1994a] LJUNG, L. et GLAD, S. (1994a). On global identifiability for arbitrary model parameterizations. *Automatica*, 30:265–276.
- [Ljung *et al.*, 1993a] LJUNG, L., GLAD, T. et ANDERSSON, T. (1993a). Identifiability implies robust identifiability. *In Proc. of the 32nd Conference on Decision and Control*, pages 567–569, San Antonio, Texas.
- [Loup, 1994] LOUP, M. (1994). Le temps des modèles. *Le journal du CNRS*, 50:11–18.
- [Macdonald et Dougherty, 2001] MACDONALD, I. J. et DOUGHERTY, T. (2001). Basic principles of photodynamic therapy. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 5:105–129.
- [Maciejowski, 1997] MACIEJOWSKI, J. M. (1997). Reconfigurable control using constrained optimization. *In Proc. of the 4th European Control Conference*, volume Plenary Lectures and Mini-Courses, pages 107–130, Brussels, Belgium.
- [Magos Rivera, 2005] MAGOS RIVERA, M. M. (2005). *Sur la modélisation des systèmes dynamiques à topologie variable: une formulation Hamiltonienne à ports paramétrée*. Thèse de doctorat, Université Claude Bernard - Lyon 1.
- [Mahata et Garnier, 2006] MAHATA, K. et GARNIER, H. (2006). Identification of continuous-time errors-in-variables models. *Automatica*, 42(9):1477–1490.
- [Mann, 1999] MANN, H. (1999). Physical modeling with multipoles. *In Proc. of the 1999 IEEE Symposium on Computer-Aided Control System Design*, Kona, Hawaii.

- [Martensson, 1973] MARTENSSON, K. (1973). *Least-square identifiability of dynamic systems*. Univ. Southern California, USCEE Rep., RB 7344.
- [Martin et Teo, 1994] MARTIN, R. et TEO, K. L. (1994). *Optimal Control of Drug Administration in Cancer Chemotherapy*. World Scientific.
- [Maschke, 1998a] MASCHKE, B. M. J. (1998a). Interconnection and structure in physical system's dynamics. *In Proc. 4th IFAC Nonlinear Control Systems Design Symposium*, pages 291–296, Enschede, The Netherlands.
- [Maschke, 1998b] MASCHKE, B. M. J. (1998b). *Interconnexion et structure des systèmes hamiltoniens commandés: une approche réseau*. Habilitation à diriger des recherches, Université de Paris XI - Orsay.
- [Masse, 2003] MASSE, J. (2003). Diffedge. differentiation, sensitivity analysis and identification of hybrid models described with simulink. *Revue de l'électricité et de l'électronique*, 9:78–83.
- [Masse et Cambois, 2003] MASSE, J. et CAMBOIS, T. (2003). Diffedge: Differentiation, sensitivity analysis and identification of hybrid models. *In Réunion Française des Utilisateurs de Logiciels dédiés à la Modélisation et au Calcul Scientifique*, Institut Français du Pétrole, Rueil-Malmaison, France.
- [Matko et al., 1991] MATKO, D., ZUPANCIC, B. et KARBA, R. (1991). *Simulation and Modelling of Continuous Systems - A Case Study Approach*. Prentice hall, M. J. Grimble édition.
- [Matveev et Savkin, 2000] MATVEEV, A. S. et SAVKIN, A. V. (2000). Optimal control applied to drug administration in cancer chemotherapy: the case of several toxicity constraints. *In 39th IEEE Conference on Decision and Control*, volume 5, pages 4851–4856, Sydney, NSW, Australia.
- [Messmann et al., 1995] MESSMANN, H., MLKVY, P., BUONACORSI, G., DAVIES, C., MACROBERT, A. J. et BOWN., S. (1995). Enhancement of photodynamic therapy with 5-amino laevulinic sensitisation in normal rat colon by light fractionation. *Gastroenterology*, 108(4, Supplement 2):A506.
- [Minsky, 1985] MINSKY, M. (1985). Models, minds and machines. *In PRESS, A.*, éditeur : *IFIPS*, pages 39–45, Montvale, NJ.
- [Moesta et al., 1995] MOESTA, K. T., GRECO, W. R., NURSE-FINLAY, S. O., PARSONS, J. C. et MANG, T. S. (1995). Lack of reciprocity in drug and light dose dependence of photodynamic therapy of pancreatic adenocarcinoma *in vitro*. *Cancer Res.*, 55(14):3078–3084.
- [Molckovsky et Wilson, 2001] MOLCKOVSKY, A. et WILSON, B. C. (2001). Monitoring of cell and tissue responses to photodynamic therapy by electrical impedance spectroscopy. *Phys. Med. Biol.*, 46:983–1002.
- [Monsef, 1996] MONSEF, Y. (1996). *Modélisation et Simulation des Systèmes Complexes. Concepts, Méthodes et Outils*. Techniques et Documentation.
- [Mori et DiStephano, 1979] MORI, F. et DISTEPHANO, J. J. I. (1979). Optimal nonuniform sampling interval and test-input design for identification of physiological systems from very limited data. *IEEE Trans. of Automatic Control*, AC-24:893–900.

- [Müller *et al.*, 1998] MÜLLER, S., WALT, H., DOBLER-GIRDZIUNAITE, D., FIEDLER, D. et ALLER, U. (1998). Enhanced photodynamic effects using fractionated laser light. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 42:67–70.
- [Munack, 1989] MUNACK, A. (1989). *Computer Applications in Fermentation Technology: Modelling and Control of Biotechnological Processes*, chapitre Optimal feeding strategy for identification of Monodtype models by fed-batch experiments, pages 195–204. Elsevier, N. Fish, R. Fox, N. Thornhill édition.
- [Murray, 1990] MURRAY, J. M. (1990). Optimal control for a cancer chemotherapy problem with general growth and loss functions. *Mathematical Biosciences*, 98:273–287.
- [Nguyen et Wood, 1982a] NGUYEN, V. V. et WOOD, E. F. (1982a). Review and unification of linear identifiability concepts. *SIAM Review*, 24(1):34–51.
- [Nichols et Foster, 1994] NICHOLS, M. G. et FOSTER, T. H. (1994). Oxygen diffusion and reaction kinetics in photodynamic therapy of multicell tumor spheroids. *Phys. Med. Biol.*, 39(2161–2181).
- [Niedre *et al.*, 2002] NIEDRE, M., PATTERSON, M. S. et WILSON, B. C. (2002). Direct near-infrared luminescence detection of singlet oxygen generated by photodynamic therapy in cells *in vitro* and tissues *in vivo*. *Photochemistry and Photobiology*, 75(4):382–391.
- [Niedre *et al.*, 2005] NIEDRE, M., YU, C., PATTERSON, M. et WILSON, B. (2005). Singlet oxygen luminescence as an *in vivo* photodynamic therapy dose metric: validation in normal mouse skin with topical amino-levulinic acid. *British Journal of Cancer*, 92:298 – 304.
- [Niedre *et al.*, 2003] NIEDRE, M. J., SECORD, A. J., PATTERSON, M. S. et WILSON, B. C. (2003). *In vivo* tests of the validity of singlet oxygen luminescence measurements as a dose metric in photodynamic therapy. *Cancer Research*, 63:7986–7994.
- [Noiret, 2000a] NOIRET, C. (2000a). *Utilisation du calcul formel pour l'identifiabilité de modèles paramétriques et nouveaux algorithmes en estimation de paramètres*. Thèse de doctorat, Université de Technologie de Compiègne.
- [Norton, 1986] NORTON, J. P. (1986). *An introduction to identification*. Academic Press.
- [Ollivier, 1990a] OLLIVIER, F. (1990a). *Le problème de l'identifiabilité structurelle globale : approche théorique, méthode effectives et bornes de complexité*. Thèse de doctorat, École Polytechnique.
- [Otter et Elmqvist, 1997] OTTER, O. et ELMQVIST, H. (1997). Energy flows modeling of mechatronic systems via object diagrams. In *2nd International Conference on Mathematical Modelling (MATHMOD)*, pages 705–710, Vienna, Austria.
- [Papiez, 2003] PAPIEZ, L. (2003). The leaf sweep algorithm for an immobile and moving target as an optimal control problem in radiotherapy delivery. *Mathematical and Computer Modelling*, 37:735–745.
- [Patterson *et al.*, 1990] PATTERSON, M., WILSON, B. et GRAFF, R. (1990). *In vivo* tests of the concept of photodynamic threshold dose in normal rat liver photosensitized by aluminum chlorosulphonated phthalocyanine. *Photochem. Photobiol.*, 51:343–349.

- [Pêcheux *et al.*, 2005] PÊCHEUX, F., ALLARD, B., LALLEMENT, C., VACHOUX, A. et MOREL, H. (2005). Modeling and simulation of multi-discipline systems using bond graphs and VHDL-AMS. *In Proc. of the International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation (ICBGM)*, pages 149–155.
- [Polderman et Willems, 1998] POLDERMAN, J. W. et WILLEMS, J. C. (1998). *Introduction to Mathematical Systems Theory - A Behavioral Approach*. Texts in Applied Mathematics, 26. Springer, New York.
- [Potter, 1986] POTTER, W. R. (1986). The theory of photodynamic therapy dosimetry: consequences of photodestruction of sensitizer. *Lasers Med.*, 712:124–129.
- [Pronzato, 2008] PRONZATO, L. (2008). Optimal experimental design and some related control problems. *Automatica*, 44:303–325.
- [Rashevsky, 1945] RASHEVSKY, N. (1945). Outline of a mathematical approach to the cancer problem. *Bull. Math. Biophys.*, 7(69).
- [Rashevsky, 1948] RASHEVSKY, N. (1948). *Mathematical Biophysics*. University of Chicago Press, Chicago.
- [(rédacteur) Idier, 2001] (rédacteur) IDIER, J. (2001). *Approche bayésienne pour les problèmes inverses*. Traité IC2, Série traitement du signal et de l'image, Hermès Science Publication, Paris.
- [Reid, 1977] REID, J. (1977). Structural identifiability in linear time-invariant systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 22(2):242–246.
- [Richalet, 1998] RICHALET, J. (1998). *Pratique de l'Identification*. Hermès, Paris, 2e édition revue et corrigée édition.
- [Rothenberg, 1971] ROTHENBERG, T. J. (1971). Identification in parametric models. *Econometrica*, 39:577–591.
- [Rubinow, 1968] RUBINOW, S. I. (1968). A maturity-time representation for cell populations. *Bipphys. J.*, 8:1055.
- [Salzer, 1957] SALZER, H. E. (1957). Toward a gibbsian approach to the problems of growth and cancer. *Acta Biotheor. Series A*, 12:135.
- [Sontag, 2004] SONTAG, E. D. (2004). Some new directions in control theory inspired by systems biology. *Systems Biology*, 1(1):9–18.
- [Sontag *et al.*, 2004] SONTAG, E. D., KIYATKIN, A. et KHOLODENKO, B. N. (2004). Inferring dynamic architecture of cellular networks using time series of gene expression, protein and metabolite data. *Bioinformatics*.
- [Sparacino *et al.*, 2000] SPARACINO, G., TOMBOLATO, C. et COBELLI, C. (2000). Maximum-likelihood versus maximum a posteriori parameter estimation of physiological system models: the C-peptide impulse response case study. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 47(6):801–811.
- [Strauss (Ed.), 1967] STRAUSS (ED.), J. C. (1967). The SCi continuous system simulation language (CSSL). *Simulation*, 9:281–303.

- [Swan, 1986] SWAN, G. W. (1986). Cancer chemotherapy: optimal control using the Verhulst-pearl equation. *Bull. Math. Biol.*, 48:381.
- [Swan, 1990] SWAN, G. W. (1990). Role of optimal control theory in cancer chemotherapy. *Mathematical Biosciences*, 101:237–284.
- [Swierniak *et al.*, 2003] SWIERNIAK, A., LEDZEWICZ, U. et SCHÄTTLER, H. (2003). Optimal control for a class of compartmental models in cancer chemotherapy. *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.*, 2003, Vol. 13, No. 3, 357–368, 13(3):357–368.
- [Tervo *et al.*, 2007] TERVO, J., VAUHKONEN, M. et BOMAN, E. (2007). Optimal control model for radiation therapy inverse planning applying the boltzmann transport equation. *Linear Algebra and its Applications*.
- [Thil *et al.*, 2006] THIL, S., GARNIER, H. et GILSON, M. (2006). A cumulant statistics-based method for continuous-time errors-in-variables model identification. *In Proc of the 4th International Workshop on Total Least Squares and Errors-in-Variables Modeling*, Leuven, Belgium.
- [Thomassin, 2005] THOMASSIN, M. (2005). *Estimation de retard dans des conditions expérimentales passives - Application à l'identification de bief de rivière*. Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy 1.
- [Thompson et Brown, 1987] THOMPSON, J. R. et BROWN, B. W. (1987). *Cancer Modeling*. Marcel Dekker.
- [Tikhonov et Arsenine, 1976] TIKHONOV, A. et ARSENINE, V. (1976). *Méthodes de résolution de problèmes mal posés*. Editions Mir, Moscou.
- [Tiller, 2001] TILLER, M. (2001). *Introduction to Physical Modeling With Modelica*. Kluwer International Series in Engineering and Computer Science, Norwell, Massachusetts, Kluwer Academic Publishers édition.
- [Tirand, 2007] TIRAND, L. (2007). *Implication du récepteur au VEGF de type 2 (Flk-1/KDR) comme cible pour promouvoir l'effet vasculaire de la thérapie photodynamique en cancérologie*. Thèse de doctorat, Nancy-Université.
- [Togashi *et al.*, 2006] TOGASHI, H., UEHARA, M., IKEDA, H. et INOKUCHI, T. (2006). Fractionated photodynamic therapy for a human oral squamous cell carcinoma xenograft. *Oral Oncology*, 42:526–532.
- [Tromberg *et al.*, 1990] TROMBERG, B. J., ORENSTEIN, A., KIMEL, S., BARKER, S. J., HYATT, J., NELSON, J. S. et BERNS, M. W. (1990). *In vivo* oxygen tension measurements for the evaluation of the efficiency of photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.*, 52:375–385.
- [Tse et Anton, 1972a] TSE, E. et ANTON, J. J. (1972a). On the identifiability of parameters. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-17(5):637–646.
- [Vajda, 1987] VAJDA, S. (1987). *Identifiability of parametric models*, chapitre Identifiability of polynomial systems: structural and numerical aspects, pages 42–48. Pergamon Press, Oxford.
- [van den Boogert *et al.*, 2000] van den BOOGERT, J., van STAVERENB, H. J., de BRUIN, R. W. F., de ROOIJ, F. W. M., EDIXHOVEN-BOSDIJK, A., SIERSEMA, P. D. et van HILLEGERSBERG, R. (2000). Fractionated illumination in oesophageal ALA-PDT: effect on ferrochelatase activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 56:53–60.

- [Vanrolleghem *et al.*, 1995b] VANROLLEGHEM, P. A., VAN DAELE, M. et DOCHAIN, D. (1995b). Practical identifiability of a biokinetic model of activated sludge respiration. *Water Research*, 29(11):2561–2570.
- [von Bertalanffy, 1960] von BERTALANFFY, L. (1960). *Fundamental Aspects of Normal and Malignant Growth*, chapitre Principles and theory of growth, page 137. Elsevier, Amsterdam, Nowinsky, W. W. édition.
- [Walter *et al.*, 1984] WALTER, E., LECOURTIER, Y. et HAPPEL, J. (1984). On the structural output distinguishability of parametric models, and its relations with structural identifiability. *IEEE Trans. on Automatic Control*, 29(1):56–57.
- [Walter et Pronzato, 1987b] WALTER, E. et PRONZATO, L. (1987b). *Identifiability of parametric models*, chapitre Robust experiment design: between qualitative and quantitative identifiabilities, pages 104–112. Pergamon Press, Oxford.
- [Walter et Pronzato, 1990a] WALTER, E. et PRONZATO, L. (1990a). Qualitative and quantitative experiment design for phenomenological models – a survey. *Automatica*, 26(2):195–213.
- [Walter et Pronzato, 1993] WALTER, E. et PRONZATO, L. (1993). *Systèmes non linéaires. Tome I : modélisation et estimation*, chapitre Identifiabilités et non linéarités, pages 113–146. Masson.
- [Walter et Pronzato, 1994a] WALTER, E. et PRONZATO, L. (1994a). *Identification de modèles paramétriques à partir de données expérimentales*. Masson, Paris.
- [Walter et Pronzato, 1997] WALTER, E. et PRONZATO, L. (1997). *Identification of Parametric Models from experimental data*. Springer-Verlag, Masson.
- [Walter et Lamprecht, 1978] WALTER, R. et LAMPRECHT, I. (1978). *Thermodynamics and Kinetics of Biological Processes*, chapitre Modern theories concerning the growth equations, page 143. de Gruyter, I. Lamprecht and A. I. Zotin édition.
- [Wegge, 1965] WEGGE, L. L. (1965). Identifiability criteria for a system of equations as a whole. *Australian J. Statist.*, 7:67–77.
- [Weijers et Vanrolleghem, 1997b] WEIJERS, S. R. et VANROLLEGHEM, P. A. (1997b). A procedure for selecting best identifiable parameters in calibrating activated sludge model no.1 to full-scale plant data. *Water Science and Technology*, 36(5):69–79.
- [Willems, 1986b] WILLEMS, J. C. (1986b). From time series to linear systems. *Automatica*. Part I: Vol. 22, No. 5, pp. 561-580, 1986, Part II: Vol. 22, No. 6, pp. 675-694, 1986, Part III: Vol. 23, No. 1, pp. 87-115, 1987.
- [Willems, 1991] WILLEMS, J. C. (1991). Paradigms and puzzles in the theory of dynamical systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 36(3):259–294.
- [Willems, 2007a] WILLEMS, J. C. (2007a). The behavioral approach to open and interconnected systems - modeling by tearing, zooming, and linking. *IEEE Control Systems Magazine*, 27(6): 46–99.
- [Willems, 2007b] WILLEMS, J. C. (2007b). Interconnection by sharing variables. *In Proc. of the 9th European Control Conference*, pages 5288–5291.

- [Wilson *et al.*, 1997] WILSON, B. C., PATTERSON, M. S. et LILGE, L. (1997). Implicit and explicit dosimetry in photodynamic therapy: a new paradigm. *Lasers Med. Sci*, 12:182–199.
- [Yan *et al.*, 2007] YAN, D., ZHANG, Y., HONG, Y. et QIN, H. (2007). Dynamic modulation of radiotherapy fractionation: A simulation study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 69(3):193.
- [Yu *et al.*, 2005] YU, G., DURDURAN, T., ZHOU, C., WANG, H. W., PUTT, M. E., SAUNDERS, H. M., SEHGAL, C. M., GLATSTEIN, E., YODH, A. G. et BUSCH, T. M. (2005). Noninvasive monitoring of murine tumor blood flow during and after photodynamic therapy provides early assessment of therapeutic efficacy. *Clin. Cancer Res.*, 11:3543–3552.
- [Yuan *et al.*, 1997] YUAN, J., MAHAMA-RELUE, P. A., FOURNIER, R. L. et HAMPTON, J. A. (1997). Predictions of mathematical models of tissue oxygenation and generation of singlet oxygen during photodynamic therapy. *Radiat. Res.*, 148:386–394.
- [Zeigler, 1984] ZEIGLER, B. P. (1984). *Multifaceted Modeling and Discrete Event Simulation*. Academic Press, London.