

Identifiabilité des systèmes. Applications à la biologie*

Contribution la journée annuelle de la SMF *Mathématiques et biologie*

François Ollivier
GAGE, Centre de Mathématiques
École polytechnique, 91128 Palaiseau, France
ollivier@gage.polytechnique.fr

15 juin 2002

Abstract

La notion d'identifiabilité appartient au monde de l'automatique et intervient quelle que soit la nature des systèmes modélisés. Toutefois, la modélisation des systèmes biologiques semble y porter un intérêt particulier.

Nous allons exposer brièvement les notions d'automatique nécessaires, ainsi que les formalismes mathématiques susceptibles d'en rendre compte. Nous aborderons ensuite différentes méthodes pour tester l'identifiabilité, avec quelques exemples.

Le défaut d'identifiabilité est lié à l'existence de certaines symétries du système, un aspect qui renforce l'intérêt spécifique de cette notion en modélisation.

Introduction

Le contrôle automatique est une discipline récente qui se structure à partir des travaux de Kalman dans les années 1960. Elle permet de décrire les différents mécanismes de régulation intervenant dans le monde industriel et susceptibles d'accompagner ou de remplacer le pilotage humain d'un dispositif. À ce titre, les systèmes de contrôle reproduisent souvent des fonctions du monde vivant. Il n'est donc pas surprenant que l'automatique théorique soit mise à contribution pour interpréter le fonctionnement des systèmes biologiques, mais aussi pour imaginer des thérapeutiques nouvelles face à des maladies correspondant à l'altération d'un système de régulation interne d'un organisme.

* Avec le soutien de l'ACI SCARAMOCO

De nombreux systèmes biologiques sont susceptibles d'être décrits de manière satisfaisante par des modèles mathématiques. La situation la plus simple correspond à des systèmes possédant un point d'équilibre stable. Ainsi, l'organisme s'efforce de maintenir constant le taux de glycémie. Mais plus souvent, on observe l'existence d'un cycle limite, avec par exemple un rythme circadien. La température corporelle, mais aussi la concentration en certaines hormones comme la cortisone, varient naturellement au cours de la journée.

Les modèles peuvent être du type «boîte noire», par exemple avec des équations polynomiales d'un degré suffisant pour pouvoir retrouver le comportement qualitatif, ou incorporer des connaissances physiologiques. Dans tous les cas, interviennent des paramètres, qui sont en général des constantes. Il faut pouvoir trouver des valeurs des paramètres susceptibles de reproduire aussi bien que possible le comportement expérimental pour s'assurer de la validité du modèle. C'est l'identification paramétrique. La variation des paramètres permet de rendre compte des différences interindividuelles.

Dans le cas où le modèle tient compte de la physiologie, ceci permet en outre de connaître des valeurs non directement mesurables. Une grande part des difficultés posées par la modélisation mathématique en biologie tiens au fait que les mesures sont en général peu nombreuses et fortement bruitées. Il est en effet difficile d'intervenir sur le vivant sans le perturber, et chez le sujet humain, la recherche de mesures non invasives rend plus difficile encore le calcul *a posteriori* des quantités non mesurées.

Lorsque la modélisation a une finalité thérapeutique, la difficulté augmente. L'action de certains médicaments, peut varier fortement selon les sujets, mais aussi selon la répartition des prises au cours de la journée. Il est parfois utile de pouvoir identifier les paramètres, afin d'adapter la thérapeutique au patient. L'étude de l'identifiabilité est une première étape dans une recherche difficile, qui se heurte à de multiples contraintes, comme la durée des analyses et le délai parfois très court disponible avant le traitement pour des examens préalables.

Il est par ailleurs à noter que le sens de l'identifiabilité doit être relativisé. Dans de nombreux cas, les paramètres inconnus sont sans effet sur les mesures parcequ'ils sont sans conséquences pour la thérapeutique. On peut donc remplacer avantageusement le modèle par une variante où ce paramètre n'apparaît plus. D'un point de vue très pragmatique, il arrive aussi, que le système soit identifiable ou non, qu'il faille en pratique se contenter d'approximation grossières obtenues par des procédés empiriques à partir des rares mesures disponibles. Toutefois, cette étape théorique préalable est susceptible de nous fournir des enseignements fort utiles sur la structure du modèle.

Les procédés les plus récents pour tester l'identifiabilité ouvrent la voie à une étude des symétries du modèles qui mériterait d'être approfondie et généralisée.

1 Outils mathématiques

On définit les systèmes utilisés en automatique par une représentation d'état :

$$\begin{aligned}x'_i &= f_i(x, \theta, u, t), \quad i = 1, \dots, n, \\y_j &= h_j(x, \theta), \quad j = 1, \dots, r.\end{aligned}$$

Le vecteur (x_1, \dots, x_n) représente l'état du système, (u_1, \dots, u_m) les commandes ou entrées, et (y_1, \dots, y_r) les mesures ou sorties du système. Le temps est désigné par t et $(\theta_1, \dots, \theta_s)$ est un vecteur de paramètres. Un système est dit stationnaire si les équations sont indépendantes du temps. Les f_i seront ici supposées \mathcal{C}^∞ . En pratique, il s'agit le plus souvent de fonctions polynomiales ou rationnelles, voire algébriques, mais on peut aussi rencontrer des fonctions élémentaires, comme Log ou sin.

Dans les modèles biologiques, le vecteur x correspond à des grandeurs décrivant l'état d'un organisme vivant : pression artérielle, concentration de certaines hormones ou médicaments, etc. Ces quantités ne sont pas toujours directement mesurables et les indéterminées y représentent les mesures effectivement réalisées. Celles-ci sont des fonctions de l'état, mais aussi de certains paramètres internes θ , qui décrivent la variabilité interindividuelle et interviennent également dans le système différentiel décrivant la dynamique. Ces paramètres correspondent à des quantités telles que le volume sanguin, des constantes de vitesse de réactions biochimiques, etc. Ainsi, on ne mesure jamais la masse totale x d'un corps chimique dans le sang, mais sa concentration $y = x/\theta$, où θ est le volume sanguin. Nous allons décrire deux théories mathématiques permettant de formaliser plus précisément ces notions d'automatiques.

1.1 Théorie des diffiétés

Cette théorie, récemment développée à partir des travaux de Vinogradov, est apparentée aux formalismes antérieurement introduit par Cartan, puis Spencer. On pourra se reporter pour plus de détails à [10] ou [22].

DÉFINITION 1. — Une *diffiété* est un ouvert de \mathbf{R}^I (I dénombrable), pour la topologie de Fréchet (la plus grossière rendant les projections sur chaque facteur continues), munie d'une dérivation agissant sur les fonctions \mathcal{C}^∞ d'un nombre fini de coordonnées.

NOTA. — Nous ne considérerons pas ici le cas de plusieurs dérivations. De même, nous simplifions en munissant la diffiété d'une dérivation et non de la distribution qu'elle engendre, afin de nous rapprocher des besoins de l'automatique.

2) Soit $x^{(r)} = f(x^{(r-1)}, \dots, x, t)$ une équation d'ordre r . On lui associe la diffiété définie sur \mathbf{R}^{r+1} par la dérivation

$$\frac{d}{dt} := \sum_{i=0}^{r-2} x^{(i+1)} \frac{\partial}{\partial x^{(i)}} + f(x^{(r-1)}, \dots, x, t) \frac{\partial}{\partial x^{(r-1)}} + \frac{\partial}{\partial t}.$$

Les r premières fonctions de coordonnées correspondent au *vertical*, c'est-à-dire à la fonction indéterminée différentielle x et à ses dérivées, et la dernière à l'*horizontal*, c'est-à-dire au temps t . La notation d/dt pour le *champs de Cartan* se justifie par le fait que si G est une fonction de $x^{(r-1)}, \dots, x$ et t alors

$$\frac{d}{dt} \left(G(x^{(r-1)}, \dots, x, t) \right) = \left(\frac{d}{dt} G \right) (x^{(r-1)}, \dots, x, t).$$

3) La *diffiété triviale* de dimension n correspond à l'espace des jets $J^\infty(\mathbf{R}, \mathbf{R}^n)$. Il s'agit donc de l'espace $(\mathbf{R}^N)^n \times \mathbf{R}$, muni de la dérivation

$$\frac{d}{dt} := \sum_{i=1}^n \sum_{j \in \mathbf{N}} x_i^{(j+1)} \frac{\partial}{\partial x_i^{(j)}} + \frac{\partial}{\partial t}.$$

Il s'agit donc de la *diffiété* décrivant n fonctions *arbitraires*, c'est-à-dire ne satisfaisant pas d'équation différentielle particulière. On note cette *diffiété* T^n . Toutes les *diffiétés* que nous considérerons sont des sous-*diffiétés* de T^n .

Un autre cas *trivial* est celui de \mathbf{R}^n , muni de $\frac{\partial}{\partial x_n}$: en dimension finie, tout *champs de vecteur* se ramène localement à cette situation, en dehors des singularités.

4) La définition donnée plus haut peut encore être généralisée en recollant diverses cartes locales pour construire des *diffiétés* plus complexes. Ainsi, considérons la *diffiété* A_1 correspondant à $] -1, 1[$ muni de $\sqrt{1-x^2} \partial / \partial x$ et A_2 obtenue en munissant $] -1, 1[$ de $-\sqrt{1-x^2} \partial / \partial x$. On peut recoller l'ouvert $]0, 1[$ de A_1 et l'ouvert $]0, 1[$ de A_2 grâce au morphisme $y = \phi(x) := \sqrt{1-x^2}$. Celui-ci est compatible avec la structure de *diffiété* car on a $d/dt \circ \phi = \phi \circ d/dt$. La *diffiété* A_1 correspond à la fonction \sin sur $] -\pi/2, \pi/2[$ et A_2 à \cos sur $]0, \pi[$. Grâce à quatre cartes de ce type, on peut représenter le cercle unité muni d'une dérivation uniforme.

5) Ce dernier exemple correspond à la représentation d'état d'un système, décrite ci-dessus. La *diffiété* associée est $\mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^s \times (\mathbf{R}^N) \times \mathbf{R}$ muni de

$$\frac{d}{dt} := \sum_{i=1}^n f_i(x, \theta, u, t) \frac{\partial}{\partial x^{(i)}} + \sum_{\ell=1}^m \sum_{j \in \mathbf{N}} u_\ell^{(j+1)} \frac{\partial}{\partial u_\ell^{(j)}} + \frac{\partial}{\partial t}.$$

On remarque sur cette formule que les deux derniers termes correspondant aux commandes u et au temps sont ceux qui définissent la *diffiété triviale* T^m . Les commandes sont en effet des fonctions *arbitraires*. Leur nombre m est la dimension différentielle de la *diffiété*. La première somme est celle qui correspond aux équations d'état : c'est elle qui contient la structure de la *diffiété*. Par la suite, nous considérerons presque exclusivement de *diffiétés* telles que celle-ci.

Les symétries de Lie d'une *diffiété* sont les dérivations commutant avec le *champs de Cartan* d/dt . Soit G_λ un groupe à un paramètre d'automorphismes

de la diffiété. Alors, $d/d\lambda G_\lambda(x)$ définit une symétrie de la diffiété. En revanche, en dimension différentielle non nulle, c'est-à-dire quand la diffiété est de dimension infinie, toutes les symétries de Lie n'engendrent pas un groupe, ni même un pseudo-groupe de transformations. Ainsi, d/dt n'engendre pas de groupe : ce n'est pas une symétrie intégrable. Il existe des diffiétés n'admettant aucun groupe ou pseudo-groupe à un paramètre de transformations et c'est même le cas générique.

Si l'on écrit une dérivée δ dans le système de coordonnées ambiant :

$$\delta = \sum_{i=1}^n a_i \frac{\partial}{\partial x_{(i)}} + \sum_{j=1}^m \sum_{\ell \in \mathbf{N}} b_{j,\ell} \frac{\partial}{\partial u_j^{(\ell)}} + \sum_{\alpha=1}^s c_\alpha \frac{\partial}{\partial \theta_\alpha} + d \frac{\partial}{\partial t},$$

les conditions pour que δ soit une dérivée de Lie s'expriment par le système

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} a_i &= \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_{i_0}}{\partial x_i} a_i + \sum_{j=1}^m \frac{\partial f_{i_0}}{\partial u_j} b_{j,0} + \sum_{\alpha=1}^s \frac{\partial f_{i_0}}{\partial \theta_\alpha} c_j + \frac{\partial f_{i_0}}{\partial t} d \\ \frac{d}{dt} b_{j,\ell} &= b_{j,\ell+1} \\ \frac{d}{dt} c_\alpha &= 0 \\ \frac{d}{dt} d &= 0 \end{aligned}$$

En posant $a_i = dx_i$, $b_{j,\ell} = du_j^{(\ell)}$, $c_\alpha = d\theta_\alpha$ et $d = dt$, où d est l'opérateur de Kähler, on voit que ce système est obtenu en appliquant l'opérateur d au système d'équations de départ. Ce nouveau système décrit le linéarisé tangent au voisinage d'une solution.

Un autre thème important de la théorie des diffiétés est l'étude des invariants d'un système différentiel, inspirée par les travaux de Spencer. Nous n'aborderons ici qu'un aspect fort limité de travaux principalement motivés par l'étude des EDP. Celui-ci est néanmoins fondamental pour l'automatique théorique. Le terme $E^{0,0}$ de la suite de Spencer correspond aux fonctions F définies sur la diffiété telles que $d/dt F = 0$. $E^{0,0}$ est un anneau contenant *a priori* les paramètres éventuels. (Voir, *e.g.*, [22] p. 125.)

1.2 Algèbre différentielle

Certains aspects algébriques de l'étude des équations différentielles ont été remarqués de longue date. L'analogie entre les équations polynômes et les équations différentielles ordinaires a guidé les travaux de Lie, puis de Picard et Vessiot pour étendre la théorie de Galois au cadre différentiel. Ce n'est toutefois qu'avec l'œuvre de JF.Ritt, de 1930 à 1950 que l'algèbre différentielle prend forme. Pour plus de détails, voir [15, 16, 1]

Un anneau différentiel est un anneau muni d'une dérivation, c'est-à-dire d'une application δ telle que $\delta(x+y) = \delta(x) + \delta(y)$ et $\delta(xy) = \delta(x)y + x\delta(y)$. Par exemple, l'anneau $\mathbf{Q}[x]$ muni de d/dx est un anneau différentiel. On définit ainsi des corps différentiels comme $\mathbf{Q}(x)$, des modules des algèbres ou des espaces vectoriels différentiels. . . Un idéal différentiel est un idéal stable par dérivation

et l'on note $[\Sigma]$ l'idéal différentiel engendré par un sous-ensemble Σ d'un anneau différentiel A , c'est-à-dire le plus petit idéal différentiel de A contenant Σ . Le quotient d'un anneau différentiel par un idéal différentiel a une structure naturelle d'anneau différentiel.

Soit A un anneau différentiel, X un ensemble fini, l'algèbre $A\{X\}$ des polynômes différentiel est l'algèbre $A[x, x', x'' \dots | x \in X]$ en toutes les dérivées formelles des indéterminées de X , munie de l'unique dérivation δ étendant la dérivation de A et telle que $\forall x \in X \delta x^{(r)} = x^{(r+1)}$.

Après ces préliminaires algébriques, on peut passer à des constructions géométriques en définissant la notion de variété algébrique différentielle. Une difficulté d'ordre technique est qu'on ne dispose pas d'une notion satisfaisante de clôture algébrique différentielle. En pratique, la notion d'extension universelle, développée par Kolchin permet d'y suppléer. Il suffit ici de savoir que si k est un corps différentiel et \mathcal{U} une extension universelle de k , alors tout système d'équations Σ de $k[x_1, \dots, x_n]$ admettant des solutions dans une extension de k admet une solution dans \mathcal{U} .

On définit la variété algébrique différentielle $V(\Sigma)$ comme l'ensemble des éléments de \mathcal{U}^n annihilant les polynômes différentiels de Σ . Le radical d'un idéal différentiel I est l'ensemble $\{Q \in k\{X\} | \exists a \in \mathbf{N} Q^a \in I\}$. En caractéristique 0, cas que nous considérons ici exclusivement, \sqrt{I} est un idéal différentiel.

Soit E un sous-ensemble de \mathcal{U}^n , $I(E) := \{Q \in k\{X\} | \forall \eta \in E Q(\eta) = 0\}$: c'est l'ensemble des polynômes différentiel s'annulant en tout point de E . Pour tout sous-ensemble Σ de $k\{X\}$, $I(V(\Sigma)) = \sqrt{[\Sigma]}$.

Un anneau de polynômes sur un corps est noethérien, c'est-à-dire que tout idéal est engendré par une famille finie. Une des difficultés majeure de l'algèbre différentielle est qu'on n'y dispose que d'un analogue faible de la noethérianité : le théorème de Ritt et Raudenbush, ce qui entraîne bien des difficultés théoriques et pratiques. Ainsi, l'appartenance à un idéal différentiel quelconque est indécidable et la question demeure ouverte pour un idéal de type fini. On ne sait la résoudre que pour des idéaux radiciels, c'est-à-dire étant leur propre radical. Le théorème de Ritt et Raudenbush affirme que tout idéal radiciel, à défaut d'être de type fini, est le radical d'un idéal de type fini. Géométriquement, cela signifie que toute variété algébrique différentielle peut être définie par un nombre fini d'équations.

Un corollaire important est que tout idéal différentiel radiciel est une intersection finie d'idéaux différentiels premiers, et donc toute variété algébrique différentielle une intersection finie de composantes irréductibles, c'est-à-dire n'étant pas intersections de deux composantes distinctes.

Soit \mathcal{P} l'idéal premier décrivant une composante irréductible. L'anneau $k\{X\}/\mathcal{P}$ est intègre et on peut lui associer son corps de fraction K . Pour calculer dans K , la difficulté principale est le test de nullité, qui provient d'un test d'appartenance à \mathcal{P} . Dans le cas des idéaux purement algébriques, la notion de base standard est fréquemment employée pour tester l'appartenance à

un idéal. Malheureusement, les analogues différentiels de cette notion sont en général infinis, même pour des idéaux premiers de type fini. On a donc recours aux ensembles caractéristiques, qui constituent une notion puissante pour les calculs effectifs, mais aussi pour les travaux théoriques.

Afin de les définir, il faut choisir un ordre *admissible* sur les dérivées, *i.e.* tel que $u < v$ implique $u' < v'$. Soit $x \in X$ une indéterminée différentielle. On note Υ l'ensemble de toutes les dérivées des indéterminées de X , y compris celles d'ordre nul, c'est-à-dire les éléments de X . On note Υ_v l'ensemble des éléments de Υ strictement inférieurs à v . Considérons un idéal différentiel premier \mathcal{P} et l'extension K/k associée. Soit Y l'ensemble des $y \in X$, tel qu'il existe une dérivée v de y algébrique sur $k(\Upsilon_v)$. On peut choisir v d'ordre minimal. Soit P_y un polynôme minimal de v sur ce corps. L'ensemble $\{P_y | y \in Y\}$ est un ensemble caractéristique de \mathcal{P} .

La connaissance d'un ensemble caractéristique permet, si l'idéal est premier, de tester l'appartenance à cet idéal, grâce à un algorithme de pseudo-réduction. Nous allons illustrer cette notion par un exemple.

Exemple 6. — L'idéal différentiel $[xx''^2 - x']$ n'est pas premier, mais son radical \mathcal{P} est premier. Le polynôme $xx''^2 - x'$ est un ensemble caractéristique de cet idéal. Pour tester l'appartenance d'un polynôme P à \mathcal{P} , on peut procéder de la manière suivante. On remplace x''^2 par x'/x à chacune de ses occurrences. Par exemple, x''^5 sera écrit $x''^2 x''^2 x''$ et remplacé par $(x'/x)^2 x''$. Pour les dérivées d'ordre supérieur, on dérive l'équation, par exemple pour x''' , on a $2xx''x''' + x'x''^2 - x'' = 0$, d'où l'on déduit $x''' = (x'' - x'x'')/2xx''$. On n'a plus ensuite qu'à dériver cette formule un nombre de fois suffisant pour obtenir des expressions de $x^{(4)}$, $x^{(5)}$, ... ne dépendant que de x , x' et x'' . Les substituant dans P et réduisant toutes les fractions au même dénominateur, il n'y a plus qu'à utiliser une nouvelle fois la substitution de x''^2 par $x'x''$ pour obtenir une fraction dont le dénominateur est un pseudo-reste de P par l'ensemble caractéristique $xx''^2 - x'$. Le polynôme P appartient à \mathcal{P} ssi son pseudo-reste est nul.

Considérons le polynôme $Q := xx''^2 - x'$ comme un polynôme en x'' à coefficients dans $k[x, x']$. Le coefficient de son terme de tête, x , est appelé l'initial de Q et noté I_Q . La dérivée partielle $\partial Q / \partial x'' = 2xx''$ est appelée le séparant de Q et notée S_Q . L'initial et le séparant sont les numérateurs des fractions exprimant x''^2 , x''' , ...

Ce procédé se généralise à tout ensemble caractéristique. Toutefois, il ne fournit en général qu'une condition nécessaire d'appartenance. Celle-ci n'est suffisante que pour les idéaux réguliers, c'est-à-dire les idéaux I pour lesquels le produit $H_{\mathcal{A}}$ des initiaux et des séparants des éléments d'un ensemble caractéristique \mathcal{A} n'est pas diviseur de zéro dans $k\{X\}/I$. Il faut en effet que les fractions telles que celles évoquées à l'exemple ci-dessus existent.

Étant donnée une famille finie Σ de polynômes différentiels, J.F. Ritt avait développé un algorithme permettant de décrire le radical de l'idéal différentiel radiciel $\sqrt{[\Sigma]}$, comme une intersection finie d'idéaux premiers, définis par des

ensembles caractéristiques. Cette méthode suppose que l'on sache factoriser des polynômes de $k\{X\}$, ce qui est le cas pour les corps intéressants en pratique, mais qui ralentit beaucoup les calculs. François Boulier a récemment développé l'algorithme `;;Rosenfeld-Groebner;;` qui fournit sans factorisation une décomposition en idéaux réguliers et permet ainsi un important gain d'efficacité. (Voir [2, 3].) Cet algorithme est actuellement disponible dans la distribution courante du système de calcul formel Maple, avec des améliorations dues à É. Hubert. (Voir [23, 24].)

Notons que les décompositions fournies par ces algorithmes ne sont pas minimales, car certaines composantes peuvent être incluses l'une dans l'autre. On ne sait en effet pas tester l'inclusion de deux composantes données par leurs ensembles caractéristiques. Ce problème, dit `;;problème de Ritt;;`, est l'un des problèmes ouverts les plus difficiles et les plus profonds de la théorie.

Le choix de l'ordre est déterminant. Le temps de calcul en dépend fortement, ainsi que l'interprétation du résultat. Si l'on partage les variables en deux sous-ensembles X et Y , on dit que l'ordre choisit élimine X si toute dérivée de $x \in X$ est plus grande que toute dérivée de $y \in Y$. Si tel est le cas, l'ensemble caractéristique \mathcal{A} d'un idéal I pour un tel ordre est tel que $\mathcal{A} \cap k\{Y\}$ est un ensemble caractéristique de $I \cap k\{Y\}$.

1.3 Relations entre les deux formalismes

Si l'on se donne un idéal différentiel premier \mathcal{P} de $\mathbf{R}(t)\{X\}$, on peut, au voisinage d'un point où les séparants d'un ensemble caractéristique \mathcal{A} ne s'annulent pas, appliquer le théorème des fonctions implicites et obtenir ainsi l'expression du champs d'une diffiété. Par exemple, dans le cas de l'équation $xx''^2 - x' = 0$, on définit sur $\mathbf{R}^* \times \mathbf{R}^2$ le champs

$$\frac{d}{dt} := x' \frac{\partial}{\partial x} + \sqrt{\frac{x'}{x}} \frac{\partial}{\partial x'} + \frac{\partial}{\partial t}.$$

Une telle diffiété peut être vue comme une sous-variété de l'espace des jets $J^\infty(\mathbf{R}, \mathbf{R})$, en posant $x^{(i)} = (d/dt)^i x$. Réciproquement, si les équations d'une sous-diffiété de l'espace des jets sont algébriques, on peut lui associer l'idéal différentiel constitué des polynômes qui s'annulent en tous ses points. Il n'y a pas correspondance biunivoque puisqu'à un même idéal peuvent correspondre de nombreux diffiétés définies chacune sur des ouverts différents.

Le formalisme des diffiétés est plus général, mais se prête moins bien au calcul. Si les fonctions présentes dans les définitions appartiennent à un corps effectif, on peut néanmoins effectuer des opérations de nature locale.

Les variétés algébriques différentielles se prêtent mieux au calcul, mais en dépit de progrès récents ayant demandé des efforts considérables, les algorithmes ont une complexité intrinsèque exponentielle.

Un certain nombre d'invariants des systèmes différentiels peuvent être caractérisés dans les deux formalismes, en particulier la dimension différentielle. Du point de vue de l'automatique, c'est le nombre de commandes. Du point de vue de l'algèbre différentielle, un ordre admissible étant choisi, partageons les indéterminées différentielles en deux groupes $X = Y \cup U$. Les y sont celles dont une dérivée est la dérivée dominante d'un élément de l'ensemble caractéristique, et les u les indéterminées restantes. On factorise alors l'extension K/k en une tour d'extensions $K/k\langle U\rangle/k$. L'extension de corps différentielle engendrée par la famille U , notée $k\langle U\rangle$, est différentiellement transcendante pure, c'est à dire que les U ne sont liées par aucune relation algébrique différentielle. En revanche, l'extension $K = k\langle U\rangle\langle Y\rangle/k\langle U\rangle$ est différentielle algébrique car tous les éléments de X satisfont une relations différentielle algébrique à coefficient dans $k\langle U\rangle$.

La dimension différentielle d'une diffiété A est le plus grand entier d tel qu'il existe un morphisme surjectif d'un ouvert de A sur un ouvert de la diffiété triviale T^d . La possibilité de traduire les notion de l'automatiques dans deux langages théoriques distincts et complémentaires nous offre de vastes possibilités.

Signalons, avant de conclure cette introduction à nos outils théoriques que les systèmes linéaires se traitent de la manière la plus pertinente en leur associant un $\mathbf{R}(t)[d/dt]$ -module.

L'algèbre différentielle inclut l'étude des équations algébriques classiques. Pour les systèmes non différentiels, on peut tester l'appartenance à un idéal en utilisant la notion de *base standard*, sans hypothèse de primalité. (Voir [4].)

2 Tests effectifs d'identifiabilité

2.1 Propriété structurelles

Avant d'introduire l'identifiabilité, nous allons aborder quelques autres propriétés structurelles des modèles qui nous seront utiles par la suite et dont l'exposé permet de situer le problème dans son contexte. Nous verrons comment les deux formalismes introduits dans la première partie se complètent dans cette étude.

Ces propriétés sont des propriétés des modèles, c'est-à-dire des systèmes obtenus en spécialisant les paramètres éventuels en leur donnant des valeurs des valeurs réelles particulières. Dans le cas d'une *structure*, ou modèle paramétré, on appelle *propriété structurelle* une propriété qui est satisfaite pour presque toute valeur des paramètres. Dans le cadre algébrique qui nous intéresse particulièrement ici, ces propriétés seront satisfaites sur un ouvert de Zarisky, *i.e.* en dehors des zéros d'un polynôme.

2.1.1 Contrôlabilité et platitude

Il est fréquent que la définition d'un modèle se complète par la donnée de domaines de validité pour les variables d'état ou les commandes. De même

pour un modèle paramétrique, on peut imposer des restrictions sur la valeur des paramètres. Ainsi, les masses, volumes ou constantes de vitesse seront positives, certaines concentrations devront être inférieures à des seuils préfixés, etc. Ceci est aisé à inclure dans le formalisme des différentiels. Mais on en tire peu de conséquences effectives. Afin de mener à bien les calculs, il faudrait transposer les méthodes de l'algèbre réelle au cadre différentiel, ce qui n'a rien d'inévitable, mais entraînerait des calculs dont la complexité prévisible a jusqu'ici découragé de plus amples investigations.

DÉFINITION 7. — *Un modèle est contrôlable si l'on peut toujours trouver une commande permettant d'aller d'un point arbitraire de l'espace d'état à un autre point arbitraire de l'espace d'état en un temps arbitrairement court.*

Sous cette forme, il n'existe pas d'algorithme permettant de tester cette propriété, ce qui est lié à la complexité de l'espace des points accessibles à partir d'un point donné, qui n'est généralement pas semi-algébrique. On se contente en général de propriétés locales, moins exigeantes à vérifier, à partir desquelles on peut déduire la contrôlabilité en se restreignant à un domaine satisfaisant de l'espace d'état.

DÉFINITION 8. — *Un système est fortement accessible si, en un temps arbitrairement court, on peut par des commandes appropriées atteindre tous les points d'une boule de rayon positif.*

Sous certaines hypothèses, comme l'invariance du système sous l'action d'un groupe assez riche, par exemple les isométries de l'espace d'état cette propriété entraîne que tout point de l'espace peut être atteint.

D'un point de vue théorique, l'accessibilité forte traduit la nullité de l'algèbre d'invariant $E^{0,0}$ décrite ci-dessus. Ceci se teste de la manière suivante. On considère la dérivation $\delta := \sum_{i=1}^n f_i \partial/\partial x_i + \partial/\partial t$, la partie significative du champ de Cartan, c'est-à-dire sa restriction à l'espace d'état, car il est aisé de se convaincre que les fonctions de $E^{0,0}$ ne sauraient dépendre des commandes et de leurs dérivées. On calcule ensuite la dimension de l'algèbre de Lie engendrée par δ et les dérivations par rapport aux commandes $\partial/\partial u_j$, $j = 1, \dots, m$. Le système est fortement accessible ssi cet algèbre est de dimension maximale $n + m + 1$.

Ce test s'effectue en temps polynomial. Dans le cas d'un modèle paramétrique, il suffit de calculer le rang générique sur le corps $k(\theta)$ engendré par les paramètres.

Savoir qu'un modèle est contrôlable ne résoud pas le problème de la planification de trajectoire qui est de déterminer une loi de commande permettant d'aller d'une valeur de l'état à une autre. La notion de platitude, introduite par Fliess *et al*, peut être vue comme une forme supérieure de la contrôlabilité qui facilite grandement le contrôle explicite (*cf* [6]).

Dans le cas d'un système linéaire stationnaire qui peut s'écrire sous forme matricielle

$$X' = AX + BU,$$

la contrôlabilité équivaut à l'accessibilité forte et à la platitude et se teste aisément par le critère de Kalman

$$\text{rang}(B, AB, \dots, A^{n-1}B) = n.$$

2.1.2 Observabilité et identifiabilité

Un modèle est observable si l'on peut déterminer la valeur de l'état connaissant les commandes ou entrées u et les mesures ou sorties y durant un intervalle de temps arbitrairement court. Si les valeurs de l'état correspondant à un comportement entrée-sortie donné sont localement uniques, on parlera d'observabilité locale.

Un problème important de l'automatique consiste, pour un système observable, à construire un observateur, c'est à dire d'être capable de calculer en temps réel l'état du système à partir des mesures disponibles. Un observateur doit être robuste, c'est à dire dépendre peu de l'imprécision des mesures. Ce problème n'est résolu de manière satisfaisante que pour les systèmes linéaires.

Dans le cas d'un système linéaire

$$\begin{aligned} X' &= AX + BU, \\ Y &= CX, \end{aligned}$$

il existe un critère d'observabilité, dual du critère de contrôlabilité :

$$\text{rang}(C, CA, \dots, CA^{n-1}) = n.$$

L'observabilité locale équivaut alors à l'observabilité globale. Mathématiquement, cela signifie que toutes les fonctions d'état appartiennent au $k[d/dt]$ -module engendré par les entrées et les sorties.

Dans le cas non-linéaire, Diop et Fliess définissent ainsi l'observabilité locale.

DÉFINITION 9. — *Un système est localement observable ssi l'extension de corps différentiel K associée au système est algébrique sur le corps différentiel $k\langle y, u \rangle$ engendré par les entrées et les sorties.*

Si $K = k\langle y, u \rangle$, alors on a l'observabilité globale, mais ce n'est pas une condition nécessaire. En effet, certaines solutions algébriques sont éventuellement à exclure, si elle sont complexes, ou ne satisfont pas les contraintes éventuelles imposées aux variables d'état.

L'identifiabilité peut être vue comme un cas particulier de l'observabilité, en considérant les paramètres comme des fonctions d'état particulières, solutions de l'équation $\theta' = 0$. Un système est identifiable si l'on peut déterminer la valeur des paramètres à partir du comportement entrée-sortie.

Outre leur différence sémantique, une raison qui justifie la distinction entre ces deux notions, en dépit de leur similitude formelle, est l'importance particulière en pratique des systèmes linéaires. Si l'on intègre les paramètres parmi les

fonctions d'état, un système n'est plus linéaire mais, dans le cas le plus simple, quadratique. L'identifiabilité des systèmes linéaires ne relève donc pas du critère simple d'observabilité exposé ci-dessus. On dispose cependant dans ce cas de méthodes particulières que nous allons exposer.

2.2 Identifiabilité des systèmes linéaires

De nombreuses méthodes consistent à se ramener à la résolution d'un système algébrique par le biais d'un résumé exhaustif. Soit \mathcal{C}_θ l'application qui pour une valeur fixée du vecteur de paramètres, associe à une commande u la sortie y . Pour simplifier, on suppose ici et jusqu'à nouvel ordre que $X(0)$ est nul. Le modèle obtenu pour une valeur θ du vecteur de paramètres est tel que le i^e paramètre est identifiable si pour tout vecteur τ tel que $\mathcal{C}_\theta = \mathcal{C}_\tau$, on a $\theta_i = \tau_i$. Ce paramètre sera structurellement identifiable, s'il est identifiable pour presque tous les modèles de la structure.

La structure sera identifiable si tous les paramètres sont structurellement identifiables.

Un résumé exhaustif est une fonction ρ telle que $\mathcal{C}_\theta = \mathcal{C}_\tau$ implique que $\theta = \tau$. Connaissant un résumé exhaustif constitué de fonctions effectives, il est aisé de tester l'identifiabilité locale en calculant le rang de la matrice jacobienne $(\partial\rho/\partial\theta)$ qui doit être égal au nombre s des paramètres.

Pour en savoir plus, on peut résoudre le système $\rho(\theta) = \rho(\tau)$, si l'application ρ est polynomiale ou rationnelle. Nous intéressant à l'identifiabilité structurelle, on peut passer en paramètre le vecteur θ et considérer l'idéal $[\rho(\tau) - \rho(\theta)]$ dans l'anneau de polynôme $k(\theta)[\tau]$. Un calcul de base standard ou d'ensemble caractéristique permet de tester l'appartenance à cet idéal et de tester si celui-ci contient $\tau_i - \theta_i$, ce qui implique l'identifiabilité structurelle du i^e paramètre. Cette condition n'est bien sûr pas nécessaire.

On trouvera plus de détails sur ces méthodes dans [11, 14, 20].

2.2.1 Paramètres de Markov

Considérons un modèle linéaire stationnaire paramétré

$$\begin{aligned} X' &= A(\theta)X + B(\theta)U, \\ Y &= C(\theta)X. \end{aligned}$$

Les paramètres de Markov sont les coefficients de la matrice

$$[CB, CAB, CA^2B, \dots, CA^{2n-1}B].$$

Considérons le développement en série du vecteur sortie

$$Y(t) = Y_0 + Y_1t + Y_2t^2 + \dots$$

Et exprimons-le en fonction du développement en série de U . On a $Y_1 = CBU_0$, $Y_2 = CBU_2 + CABU_1$, et plus généralement

$$Y_r = \sum_{i=1}^r \binom{i}{r} CA^i BU_{r-1}.$$

On comprend ainsi pourquoi la suite CB, CAB, \dots constitue un résumé exhaustif. Le théorème de Cayley-Hamilton explique pourquoi on peut tronquer au terme d'ordre $2n - 1$.

Exemple 10. — On considère un modèle jouet, à titre d'illustration. Pour représenter le passage d'un médicament dans l'organisme, une représentation simplifiée à l'extrême utiliserait deux compartiments : le premier représenterait le tube digestif, et le second le sang. Un modèle linéaire utiliserait deux paramètres θ_1 représentant la vitesse de passage du tube digestif vers le sang, et θ_2 une vitesse d'élimination. En supposant qu'on puisse mesurer la quantité totale de médicament dans le sang, le modèle serait donc le suivant.

$$\begin{aligned} X' &= \begin{pmatrix} -\theta_1 & \\ \theta_1 & -\theta_2 \end{pmatrix} X + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} u(t) \\ y &= (0 \ 1) X. \end{aligned}$$

Les paramètres de Markov sont alors $(0, \theta_1, -\theta_1\theta_2)$. On en déduit que θ_1 est toujours identifiable, et θ_2 l'est si $\theta_1 \neq 0$. On a donc l'identifiabilité structurelle.

2.2.2 Matrice de transfert

La matrice de transfert est la matrice $C(\lambda I - A)^{-1}B$, où s est une indéterminée. Si l'on normalise les fractions en λ apparaissant dans cette matrice, les fractions en θ qui sont les coefficients des puissances de λ constituent un résumé exhaustif. La matrice de transfert donne la transformée de Laplace de Y en fonction de celle U . C'est pourquoi elle exprime le comportement entrée-sortie du système.

Exemple 11. — Nous reprenons l'exemple déjà traité par les paramètres de Markov. La matrice de transfert est dans ce cas égale à

$$\frac{\theta_1}{\lambda^2 + (\theta_1 + \theta_2)\lambda + \theta_1\theta_2},$$

et la connaissance des coefficients $\theta_1, \theta_1 + \theta_2, \theta_1\theta_2$ implique donc celle de θ_1 et θ_2 , ce qui montre l'identifiabilité structurelle. On voit là encore que si $\theta_1 = 0$, la matrice de transfert est nulle, et θ_2 ne peut pas être déterminé.

2.2.3 Méthode de Kalman

Cette méthode est intéressante d'un point de vue tant conceptuel que pratique. Elle aboutit parfois à des calculs plus aisés et établit le lien, pour un système linéaire, entre la non-identifiabilité et l'existence d'un groupe de transformations de l'état laissant entrées et sorties invariantes. Nous verrons bientôt une extension de cette propriété dans le cadre non-linéaire.

Cette méthode s'applique exclusivement à des structures dont les modèles sont génériquement observables et commandables. Si un système est observable, on peut, connaissant le vecteur de paramètre θ , exprimer l'état X en fonction de Y, U et de leurs dérivées. L'unicité du vecteur de paramètres θ pour une entrée et une sortie données implique donc celle de X .

Supposons maintenant que pour Y et U fixés, on ait deux valeurs possibles du vecteur de paramètres θ et τ . On a alors $[A(\theta) - A(\tau)]X = 0$ ce qui contredit la contrôlabilité puisqu'on ne pourrait atteindre un point hors du sous-espace défini par ce système linéaire. L'unicité de θ équivaut donc à celle de X . Si le système n'est pas identifiable, il existe une matrice D telle que $X_\theta = DX_\tau$.

La méthode de test consiste à résoudre le système

$$\begin{aligned} A(\theta)D &= DA(\tau) \\ B(\theta)D &= B(\tau) \\ C(\theta) &= DC(\tau), \end{aligned}$$

où la matrice D est inconnue.

2.3 Identifiabilité des systèmes non-linéaires

2.3.1 Méthode de Glad et Ljung

L'observabilité locale signifie que K est algébrique sur $k\langle Y, U \rangle$. Ceci peut se tester en calculant un ensemble caractéristique \mathcal{A} de l'idéal premier définissant le système pour un ordre qui élimine les variables d'état, c'est-à-dire tel que toutes les dérivées des commandes U et des sorties Y soit plus petites que l'état X .

Le modèle est localement observable ssi pour tout $x \in X$, il existe dans \mathcal{A} un polynôme dont x est la dérivée dominante. S'il s'agit d'un modèle paramétrique, on effectue les calculs pour Θ générique en utilisant le corps de fractions $k(\Theta)$ comme corps de base.

Pour tester l'identifiabilité, une méthode, introduite par Glad et Ljung (*cf* [8]), consiste à calculer un ensemble caractéristique \mathcal{A} pour un ordre qui élimine X , puis Θ . Le système est localement identifiable, ssi pour tout $\theta \in \Theta$, \mathcal{A} contient un polynôme dont θ est la dérivée dominante.

Cette technique peut être aisément implantée, dès lors qu'on dispose d'un bon programme de calcul d'ensembles caractéristique comme Diffalg. On parvient ainsi à résoudre certains problèmes de taille modérée. Toutefois, on échoue assez vite par saturation de la mémoire lorsque la taille du système grossit. On est en effet confronté à des algorithmes dont la complexité est au mieux exponentielle, en raison de la seule croissance de la taille du résultat.

Il est néanmoins très souvent possible de simplifier ces méthodes avec un peu d'intuition et des arguments mathématiques inspirés par la structure particulière des modèles considérés, pour rendre les calculs faisables, et quelque fois même à la main. C'est bien sûr un investissement qu'on ne saurait demander aux biologistes !

2.3.2 Éliminer l'élimination

Une heuristique efficace pour la réécriture algébrique consiste à éliminer aussi peu de variables que possible. Cette règle connaît des contre-exemples, mais rares. La méthode de Glad et Ljung nécessite d'éliminer successivement deux paquets de variables. Pour faire un peu mieux, on peut placer les paramètres Θ dans le corps de base $k(\Theta)$, et ne plus éliminer que le paquet de variable X . Quelques conditions supplémentaires, permettent de définir pour tout idéal premier \mathcal{P} un ensemble caractéristique normalisé \mathcal{A} . On obtient ainsi, en ne retenant que les polynômes de \mathcal{A} où les X n'interviennent pas, un ensemble caractéristique de l'idéal $\mathcal{P} \cap k(\Theta)\{Y, U\}$ qui décrit le comportement entrée-sortie du système. Les fractions rationnelles en Θ intervenant dans ces polynômes vont donc constituer un résumé exhaustif, que l'on utilisera comme ci-dessus (*cf.* [13]).

Un réserve théorique importante s'impose néanmoins. Pour que ces fractions constituent un résumé exhaustif, il faut que l'idéal \mathcal{P} admette un zéro générique. De quoi s'agit-il ? On dit qu'un zéro η de \mathcal{P} défini sur une extension de corps différentiel \mathcal{F} de k est générique si l'ensemble des polynômes qui s'annulent en η est égal à \mathcal{P} . En ce sens abstrait, pour tout idéal premier, on peut construire une extension de corps où trouver un zéro générique. Mais nous travaillons ici dans un cadre plus restreint où les solutions doivent être des fonctions réelles. Or, l'idéal $[x']$ qui définit une constante arbitraire n'admet pas de solution générique comme fonction réelle, puisque toute fonction solution $x(t) = c \in \mathbf{R}$ annule le polynôme $x - c$ qui n'est pas dans $[x']$. Ce rôle particulier des constantes est fondamental pour la théorie de Galois différentielle (*cf.* [21]).

On peut montrer précisément que notre idéal admet une solution générique comme fonction réelle ssi le corps des constantes de $k(\Theta)\langle U, Y \rangle$ coïncide avec celui de $k(\Theta)$. Cette condition est difficile à tester. Toutefois, les constantes étant des éléments de l'algèbre $E^{0,0}$ définie ci-dessus, la contrôlabilité est une condition suffisante, aisée à tester et souvent satisfaite. Elle n'est pas nécessaire car les éléments de $E^{0,0}$ n'ont aucune raison d'être des fractions rationnelles ni même des fonctions algébriques. En l'absence de commandes, il s'agit du difficile problème de chercher des intégrales premières rationnelles.

Du point de vue de l'automatique, cette condition évoque l'hypothèse de contrôlabilité du critère de Kalman.

2.3.3 Linéarisation

Les systèmes linéaires se prêtent mieux au calcul algorithmique. Nous avons vu que l'observabilité linéaire pouvait être testée en temps polynomial en nombre d'opérations sur le corps de base k . On peut utiliser le système linéarisé

$$\begin{aligned} dx'_i &= \sum_{j=1}^n \frac{\partial f_i(X, U, \Theta, t)}{\partial x_j} + \sum_{\ell=1}^m \frac{\partial f_i(X, U, \Theta, t)}{\partial u_\ell} + \sum_{\alpha=1}^s \frac{\partial f_i(X, U, \Theta, t)}{\partial \theta_\alpha}, \\ dy_i &= \sum_{j=1}^n \frac{\partial g_i(X, U, \Theta, t)}{\partial x_j} + \sum_{\alpha=1}^s \frac{\partial g_i(X, U, \Theta, t)}{\partial \theta_\alpha}, \end{aligned}$$

dont l'observabilité ou l'identifiabilité équivalent à l'observabilité ou l'identifiabilité locale de du système d'origine. Les coefficients sont dans le corps

K qui est un corps effectif, puisque qu'on suppose connaître une représentation d'état du système d'origine qui nous donne, nous l'avons vu un ensemble caractéristique pour un ordre naturel et donc un test de nullité qui permet le calcul dans K . Le nombre d'opérations sur K requises pour tester l'identifiabilité est donc polynomial. Mais le coût en opération de chaque opération sur K en nombre d'opération sur k croît exponentiellement avec le nombre de variables.

Cette méthode peut néanmoins être intéressante sans toutefois fournir le test polynomial d'identifiabilité locale que l'on attend, et qui sera décrit dans la dernière partie de cette présentation.

3 Méthodes rapides. évaluations et symétries

Les résultats de cette dernière partie constituent un bref résumé des résultats récents d'A. Sedoglavic. On se reportera à ses articles [17, 12, 18] pour plus de détails. Une implantation en Maple peut également être obtenue sur la toile [26]. Ce travail a été inspiré par les travaux du groupe TERA sur les systèmes algébriques (cf. [27, 7]) qui ont conduit à la réalisation du logiciel Kronecker (cf. [25]).

3.1 Approche locale et calculs de rang

Nous avons vu que, dès lors que l'on dispose d'un résumé exhaustif, l'identifiabilité locale peut se tester en calculant le rang d'une matrice jacobienne. Ce principe peut en fait se généraliser en travaillant directement sur les équations définissant le système et leurs dérivées.

Le principe de base est le suivant. Soit V une variété de $\mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^m$ définie par un système fini d'équations Σ et (x_0, y_0) un point régulier de V . Nous voulons déterminer la codimension dans \mathbf{R}^n de la projection de V sur \mathbf{R}^n . Celle-ci est égale à

$$\text{rang} \left(\begin{array}{cc} \frac{\partial \Sigma}{\partial x} & \frac{\partial \Sigma}{\partial y} \end{array} \right) - \text{rang} \left(\frac{\partial \Sigma}{\partial y} \right),$$

calculé au point (x_0, y_0) .

Nous considérons un système

$$\begin{aligned} x' &= f(x, \theta, u, t) \\ y &= g(x, \theta). \end{aligned}$$

et nous lui associons comme définie ci-dessus une dérivation de Cartan d/dt . Nous nous intéressons au système

$$\Sigma_r := \{y^{(i)} = \left(\frac{d}{dt}\right)^i y \mid i = 0, \dots, r\}.$$

Le système Σ_r définit une variété dans $\mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^s \times \mathbf{R}^{rm}$. Pour r suffisamment grand la projection W_r de cette variété sur $\mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^s$, dont les fonctions de coordonnées correspondent à l'état x et aux paramètres θ , est minimale. Le

système est localement identifiable ssi la projection sur l'espace des paramètres \mathbf{R}^s est alors de dimension zéro.

On montre que la dimension de W_r , qui est égale à

$$n + s - \text{rang} \left(\begin{array}{cccc} \frac{\partial \Sigma_r}{\partial x} & \frac{\partial \Sigma_r}{\partial \theta} & \frac{\partial \Sigma_r}{\partial u} & \dots & \frac{\partial \Sigma_r}{\partial u^{(r)}} \end{array} \right) + \text{rang} \left(\begin{array}{ccc} \frac{\partial \Sigma_r}{\partial u} & \dots & \frac{\partial \Sigma_r}{\partial u^{(r)}} \end{array} \right),$$

décroit strictement, puis reste stationnaire. Elle atteint donc sa valeur minimale pour $r = n + s - 1$ au plus. La dimension de la projection sur l'espace des paramètres est alors égale à

$$s - \text{rang} \left(\begin{array}{cccc} \frac{\partial \Sigma_r}{\partial x} & \frac{\partial \Sigma_r}{\partial \theta} & \frac{\partial \Sigma_r}{\partial u} & \dots & \frac{\partial \Sigma_r}{\partial u^{(r)}} \end{array} \right) + \text{rang} \left(\begin{array}{ccc} \frac{\partial \Sigma_r}{\partial x} & \frac{\partial \Sigma_r}{\partial u} & \dots & \frac{\partial \Sigma_r}{\partial u^{(r)}} \end{array} \right).$$

Dans le cas où les fonctions définissant le système sont des fractions rationnelles, ou plus généralement toutes fonctions algébriques permettant le calcul effectif de ces rangs, il est possible de tester l'identifiabilité par cette méthode. On peut également, par des variantes immédiates tester l'observabilité, ou tester l'identifiabilité de certains paramètres.

Toutefois, ces calculs ne peuvent être effectués naïvement en temps polynomial, à partir de la taille du système, évaluée par le nombre de variables d'état, de paramètres et le degré maximal des numérateurs et dénominateurs des fractions intervenant dans les équations. Supposons pour simplifier que les f_i soient des polynômes de degré d , alors $(d/dt)^{n+s-1} f_i$ est un polynôme de degré $(d-1)(n+s-1) + d$ en $n+s+m(r+1)$ variables. Il contient donc $\mathcal{O}([(d-1)(n+s-1) + d]^{n+s+m(r+1)})$ monômes, une taille exponentielle en le nombre de variables ! Le seul calcul du système Σ_{n+s-1} suffit donc à saturer la mémoire pour des systèmes de taille moyenne. Nous allons voir comment y remédier.

3.2 Calculs d'évaluations et méthodes rapides

L'échec de la stratégie naïve exposée ci-dessus provient de notre choix initial pour la représentation des données. Il faut donc remplacer la représentation classique des polynômes comme une somme de monômes par une représentation sous la forme d'un programme d'évaluation (Straight Line Program). Ainsi, le polynôme $(x+1)^{1024}$ contient 1025 monômes, qui requièrent 1024 additions et 1023 multiplications, tandis qu'il suffit pour le calculer d'une addition et de 10 multiplications.

Nous allons montrer comment obtenir la valeur numérique en un point des matrices jacobienne considérées ci-dessus, sans passer par leur écriture symbolique. Pour ce faire, il faut préciser un peu notre formalisme. Nous allons calculer la fonction $\partial f_i / \partial x_j$ sous la forme d'un développement en série. Nous choisiront des valeurs aléatoires des paramètres et de l'état à l'origine. Nous représenterons aussi les commandes u_ℓ éventuelles sous la forme d'un développement en série à l'ordre $n+s$ dont les coefficients seront eux-aussi aléatoires.

Supposant connu un développement en série de x pour une conditions initiale x_0 , un vecteur de paramètre θ et un vecteur de commande u , la valeur de la dérivée partielle $\partial x/\partial\theta_j$ s'obtient en intégrant le système

$$dx' = \sum_{i=1}^n \frac{\partial f}{\partial x_i} dx_i + \frac{\partial f}{\partial \theta_j},$$

avec la condition initiale $dx(0) = 0$. De même, on obtient la dérivée partielle $\partial x/\partial x_j(0)$, en intégrant le système

$$dx' = \sum_{i=1}^n \frac{\partial f}{\partial x_i} dx_i,$$

avec la condition initiale $dx_i(0) = 0$ si $i \neq j$ et $dx_i(0) = 1$ si $i = j$. Si l'on sait calculer le développement en série de x et des dérivées partielles $\partial x/\partial x_0$ et $\partial x/\partial\theta$, il est aisé d'en déduire les dérivées partielles, de y, y', \dots et donc de connaître la valeur des matrices jacobienne dont le rang nous permettra de tester l'identifiabilité. Nous n'insistons pas sur cet aspect élémentaire. Le dernier point qui nécessite un peu plus de détails consiste à montrer que l'on peut calculer en temps polynomial, en fonction du nombre de variables et du degré des polynômes, un développement en série d'une solution.

Pour cela, on utilise une généralisation de la méthode de newton, qui permet à chaque étape de doubler l'ordre des séries calculée. Ainsi, si l'on a à intégrer un système linéaire

$$x' = Ax + B,$$

on peut obtenir ainsi une base de solutions. On pose $X_1 = \text{Id}$. Les colonnes de cette matrice constituent une base de solution à l'ordre 1. Supposons que l'on ait X_r , donnant une base de solutions à l'ordre r . On utilise la méthode de variation des constantes en cherchant X_{r+1} de la forme $(\text{Id} + \Lambda)X_r[t^{2r}]$, où Λ est multiple de t^r . Il suffit donc de résoudre $\Lambda'X_r = -X_r' + AX_r + B[t^{2r}]$. On double ainsi le nombre de termes calculés à chaque étape.

Sachant traiter le cas linéaire, on résoud ensuite un système non linéaire en le linéarisant. Ainsi pour résoudre $x' = f(x)$, à partir de l'approximation initiale $x_1 = x_0$, on procède par itérations succesives. Si l'on a une solution x_r a l'ordre r , on va chercher une solution dx du système $dx_r' = df(x_r) - x_r' + f(x_r)$ à l'ordre $2r$. On obtient ainsi l'approximation d'ordre $2r$ $x_r + dx_r$.

Cette approche dépend bien sûr du choix des valeurs initiales. Pour certaines valeurs, le rang des matrices peut être inférieur à sa valeur générique. La réponse identifiable est toujours certaine, mais la réponse négative peut être l'effet d'un choix de valeur malheureux. On peut toutefois s'assurer, en faisant des tirages sur des nombres assez grand, que la probabilité d'erreur est négligeable. Le théorème suivant, emprunté à [17], résume les résultats obtenus.

THÉORÈME 12. — *Il existe un algorithme probabiliste qui distingue l'ensemble des variables observables d'un modèle. De plus, il indique le nombre de variables non observables devant être supposées connues pour obtenir un modèle observable. La complexité arithmétique de cet algorithme est bornée par*

$$\mathcal{O}\left(\mathcal{M}(\nu)(\mathcal{N}(n+\ell) + (n+m)L) + m\nu\mathcal{M}(n+\ell)\right)$$

avec $\mathcal{M}(\nu)$ (resp. $\mathcal{N}(\nu)$), le coût de la multiplication de deux séries à l'ordre $\nu+1$ (resp. de deux matrices de taille $\nu \times \nu$) et ν inférieur ou égal à $n+\ell$

Génériquement ν est égal à $(n+\ell)/m$.

Soient μ un entier positif arbitraire, $D := 4(n+\ell)^2(n+m)d$ et

$$D' := (2\ln(n+\ell+r+1) + \ln \mu D)^{D+4(n+\ell)^2((n+m)h + \ln 2nD)}.$$

Si les calculs sont effectués modulo un nombre premier p supérieur à $2D'\mu$ alors la probabilité d'obtenir une réponse correcte est minorée par $(1 - 1/\mu)^2$.

Exemple 13. — Le système d'équations suivant est présenté dans [9] par A. Goldbeter comme un modèle du rythme circadien de production d'une protéine chez la drosophile. Il comporte 17 paramètres, 5 variables d'état et une sortie.

$$\begin{cases} \dot{M} = \frac{v_s K_I^4}{K_I^4 + P_N^4} - \frac{v_m M}{K_m + M}, \\ \dot{P}_0 = k_s M - \frac{V_1 P_0}{K_1 + P_0} + \frac{V_2 P_1}{K_2 + P_1}, \\ \dot{P}_1 = \frac{V_1 P_0}{K_1 + P_0} + \frac{V_4 P_2}{K_4 + P_2} - P_1 \left(\frac{V_2}{K_2 + P_1} + \frac{V_3}{K_3 + P_1} \right), \\ \dot{P}_2 = \frac{V_3 P_1}{K_3 + P_1} - P_2 \left(\frac{V_4}{K_4 + P_2} + k_1 + \frac{v_d}{K_d + P_2} \right) + k_2 P_N, \\ \dot{P}_N = k_1 P_2 - k_2 P_N, \\ y = P_N. \end{cases} \quad (1)$$

Il n'est pas possible de calculer la dérivée symbolique de la sortie à un ordre suffisant pour tester l'identifiabilité. Il est bien difficile d'atteindre l'ordre 10, alors qu'il faut aller au delà de l'ordre 20. Le package Maple implanté par A. Sedoglavic, permet de montrer que ce modèle n'est pas identifiable. les calculs durent 10 s sur un Pentium II cadencé à 650 Mh et équipé de 128 Mb de mémoire vive. Le calcul montre plus précisément que les paramètres non-identifiables sont v_s, v_m, K_m, k_s .

La probabilité théorique d'erreur pour cet exemple est de l'ordre de $1/1000$.

3.3 Symétries

Les calculs effectués par l'algorithme d'A. Sedoglavic permettent en outre, pour la plupart des exemples concrets étudiés, d'interpréter la non commandabilité par l'existence d'un groupe de transformation du système laissant les commandes et les entrées invariantes. L'existence d'un tel groupe peut être assurée si le système est observable et commandable, où plus généralement si $E^{0,0}$ ne contient pas d'éléments algébriques qui ne soient pas dans $k(\theta)$. (Voir aussi [19])

Le programme procède en recherchant des symmétries de Lie qu'il essaie ensuite d'intégrer. En pratique, cela se fait assez vite car les groupes rencontrés sont simples, souvent des homothéties ou des translations. Par exemple, pour le modèle de Goldbeter, il existe un groupe à un paramètre $(\sigma_\lambda)_{\lambda \in \mathbf{R}^*}$:

$$\sigma_\lambda : \{M, v_s, v_m, K_m, k_s\} \rightarrow \{\lambda M, \lambda v_s, \lambda v_m, \lambda K_m, k_s/\lambda\}.$$

Connaissant un tel groupe, on peut remplacer le modèle par un modèle identifiable, en remplaçant les variables d'origine par leurs orbites. Sur le modèle de Goldbeter, cela reviendrait, par exemple, à poser $k_s = 1$.

L'étude de ces groupes de symétrie nous informe sur la structure des modèles. Il est frappant de constater que de nombreux systèmes rencontrés dans la littérature ne sont pas identifiables, ce qui se traduit par l'existence d'un groupe de symétrie parfois riche, alors que l'identifiabilité est une propriété générique, et que les diffiétés non linéaires n'ont génériquement pas de groupe de symétrie non discret. Les systèmes considérés en biologie ont donc une structure fort particulière. Cette situation est à rapprocher de celle rencontrée en ingénierie pour les systèmes différentiellement plats. Cette propriété non générique est satisfaite par un vaste éventail de systèmes fort répandus dans de nombreux domaines techniques.

Conclusion

Nous avons résumé un certain nombre de méthodes permettant de tester l'identifiabilité. Certaines sont spécifiques aux systèmes linéaires. Les premières méthodes utilisables pour les systèmes non-linéaires généraux ont reposé sur des méthodes de réécriture, ce qui entraîne des temps de calculs longs et nécessite beaucoup de mémoire. Les résultats sont plus précis, mais les relations algébriques fournies font intervenir des dérivées d'ordre élevée des sorties. Elles ne peuvent donc pas aider à l'identification, surtout en biologie où les mesures sont très bruitées et peu nombreuses.

En s'inspirant des méthodes développées récemment par le groupe TERA, un test rapide d'identifiabilité locale a pu être mis au point. Une implantation en Maple, système de calcul symbolique fort répandu, devrait en faciliter l'emploi parmi les modélisateurs. La rapidité des calculs, la simplicité d'emploi du programme et sa puissance, qui permet d'aborder des systèmes complexes, le rende accessible aux non spécialistes.

En permettant d'obtenir, pour presque tous les systèmes non-identifiable l'expression d'un groupe de symétries, ce travail incite à réfléchir, au delà de l'identifiabilité, au rôle joué par les symétries dans la dynamique des systèmes biologiques. Le rôle de symétries liées à la géométrie de l'espace ambiant dans le monde vivant est essentiel. Une étude plus systématique des symétries liées à la géométrie des diffiétés dans les systèmes biologiques mériterait d'être envisagée.

Références bibliographiques

References

- [1] BUIUM (Alexandru), *Differential algebra and diophantine geometry*, Actualités Mathématiques, Hermann, Paris, 1994.
- [2] BOULIER (François), *étude et implantation de quelques algorithmes en algèbre différentielle*, thèse de l'Université des Sciences et Techniques de Lille, juin 1994.
- [3] BOULIER (François), LAZARD (Daniel), OLLIVIER (François) et PETITOT (Michel), $\ddot{\imath}$ Representation for the radical of a finitely generated differential ideal $\imath\imath$, dans les actes de *ISSAC'95*, Montréal, Québec, 1995, A.H.M. Levelt éd., ACM Press, New York, ISBN : 0-89791-699-9, p. 158-166.
- [4] COX (David), LITTLE (John) et ÓSHEA (Donal), *Ideals, Varieties, and Algorithms, and introduction to Computational Algebraic Geometry and Computer Algebra*, Springer Verlag, 1992.
- [5] DIOP (Sette) et FLIESS (Michel), $\ddot{\imath}$ On nonlinear observability $\imath\imath$, actes de la 1^e Conférence Européenne d'Automatique, Hermès, 1991.
- [6] FLIESS (Michel), LÉVINE (Jean), MARTIN (Philippe) et ROUCHON (Pierre), $\ddot{\imath}$ Flatness and defect of nonlinear systems: introductory theory and applications $\imath\imath$, *Internat. J. Control*, 61, 1995, p. 1327-1887.
- [7] GIUSTI (M.), LECERF (G.) et SALVY (B.), A Grbner Free Alternative for Polynomial System Solving. *Journal of Complexity*, vol. 17, n^o1, pp. 154–211, mars 2001.
- [8] GLAD (S.T.) et LJUNG (L.), $\ddot{\imath}$ Parametrization of Non-linear Model Structures as Linear Regressions $\imath\imath$, dans les actes de *IFAC World Congress*, Tallin, août 1990.
- [9] GOLDBETTER (A.), A model for circadian oscillations in the drosophila period protein, *Proceedings of the Royal Society*, London, B(261), 319–324, 1995.
- [10] KRASIL'SHCHIK (I.S.), LYCHAGIN (V.V.) et VINOGRADOV (A.M.), *Geometry of Jet Spaces and Nonlinear Partial Differential Equations*, Gordon and Breach, New York, 1986.
- [11] LECOURTIER (Yves), *Propriétés structurelles de modèles : études théoriques, tests formels, applications à la catalyse hétérogène*, Thèse de Doctorat ès Sciences, Université Paris-Sud, 1985.
- [12] MATERA, (G.) et SEDOGLAVIC, (A.) The differential Hilbert function of a differential rational mapping can be computed in polynomial time, janvier 2002. Accept pour publication dans les actes de "International Symposium on Symbolic and Algebraic Computation" (Lille, France, 7–10 juillet 2002).
- [13] OLLIVIER (F.), *Le problème de l'identifiabilité structurelle globale : étude théorique, méthodes effectives et bornes de complexité*, thèse de l'École polytechnique, juin 1990.
- [14] RAKSANYI (A.), *Utilisation du calcul formel pour l'étude des systèmes d'équations polynomiales (Applications en modélisation)*, thèse de troisième cycle, Université Paris-Dauphine, 1986.
- [15] RITT (Joseph Fels), *Differential equations from the algebraic standpoint*, Amer. Math. Soc. Colloq. Publ., vol. 14, A.M.S., New-York, 1932.

- [16] RITT (Joseph Fels), *Differential Algebra*, Amer. Math. Soc. Colloq. Publ., vol. 33, A.M.S., New-York, 1950.
- [17] SEDOGLAVIC, (A.), A probabilistic algorithm to test local algebraic observability in polynomial time. Proceedings of the 2001 International Symposium on Symbolic and Algebraic Computation (London, Canada, July 22–25 2001), B. Mourrain, Ed., ACM press, pp. 309–316.
- [18] OLLIVIER, (F.) et SEDOGLAVIC, (A.) Algorithmes efficaces pour tester l'identifiabilité locale, décembre 2001. À paraître dans les actes de la Conférence Internationale Francophone d'Automatique, (Nantes, France, 8–10 juillet 2002).
- [19] VAJDA (Sandor), GODFREY (Keith R.) et RABITZ (Herschel), A Similarity transformation approach to identifiability analysis of nonlinear compartmental models *ii*, *Mathematical Biosciences*, **93**, 217–248, Elsevier, 1989.
- [20] WALTER (éric), *Identifiability of State Space Models*, Lecture Notes in Biomathematics no 46, Springer-Verlag, Berlin et New-York, 1982.
- [21] WEIL (Jacques-Arthur), De l'importance d'être constant, 1992,
<http://www.gage.polytechnique.fr/gage/aweil/article.html>
- [22] ZHARINOV (Victor), *Geometrical aspects of partial differential equations*, Series on Soviet and East European Mathematics, vol. 9, World Scientific, Singapore, 1992, 360 p.
- [23] <http://www.lifl.fr/boulier/diffalg.v4.tar.gz>
- [24] <http://www-sop.inria.fr/cafe/Evelyne.Hubert/webdiffalg/>
- [25] <http://kronecker.medicis.polytechnique.fr/>
- [26] <http://www.medicis.polytechnique.fr/sedoglav/productionLogiciel.html>
- [27] <http://tera.medicis.polytechnique.fr/>