



**HAL**  
open science

# Modélisation et commande de l'anesthésie en milieu clinique

Saïd Zabi

► **To cite this version:**

Saïd Zabi. Modélisation et commande de l'anesthésie en milieu clinique. Automatique / Robotique. UPS Toulouse - Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 2016. Français. NNT: . tel-01417231

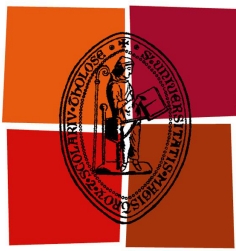
**HAL Id: tel-01417231**

**<https://laas.hal.science/tel-01417231>**

Submitted on 10 Jan 2017

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

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



Université  
de Toulouse

# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par : *l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)*

---

---

Présentée et soutenue le 01/12/2016 par :

**SAÏD ZABI**

**Modélisation et commande de l'anesthésie en milieu clinique**

---

---

### JURY

PATRICK DANÈS	Professeur des universités	Président
MAZEN ALAMIR	Directeur de recherches	Rapporteur
MARC JUNGERS	Chargé de recherches	Rapporteur
SOPHIE TARBOURIECH	Directeur de recherches	Examineur
CLARA IONESCU	Chercheur	Examineur
GERMAIN GARCIA	Professeur des universités	Invité
MICHEL MAZEROLLES	Praticien hospitalier	Invité

---

**École doctorale et spécialité :**

*EDSYS : Automatique 4200046*

**Unité de Recherche :**

*LAAS-CNRS*

**Directeur de Thèse :**

*Isabelle QUEINNEC*

**Rapporteurs :**

*Mazen ALAMIR et Marc JUNGERS*



ΣΠ .ΠΙΣΖ Η.ΣΧ.  
Σ Γ.ΓΓ.Ζ %Ε Θ.Θ.Ζ  
Σ .ΣΕΓ. ΕΣ ΣΘ+Γ.



# Remerciements

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Je tiens à remercier en tout premier lieu ma directrice de thèse Isabelle Queinnec pour toute son aide. Je suis reconnaissant pour son appui scientifique et pour sa patience. Je remercie également mes deux autres co-encadrants "officiels" Sophie Tarbouriech et Germain Garcia pour leurs expertises et conseils ainsi que leurs disponibilités. Merci aussi à Michel Mazerolles pour son point de vue médicale très précieux, ses explications et pour les moments partagés au bloc opératoire du CHU de Rangueil.

Marc Jungers et Mazen Alamir m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de ma thèse, ils ont pris le temps pour lire ce manuscrit et de discuter avec moi. Leurs remarques m'ont permis d'améliorer mon travail et de le voir sous un autre angle. Pour tout cela je les remercie. Je tiens à remercier Patrick Danès pour avoir accepté de participer et présider mon jury de thèse comme je remercie également Clara Ionescu pour l'honneur qu'elle m'a fait d'être dans mon jury de thèse. J'ai bien apprécié ses remarques et critiques constructives.

Au cours de ces années j'ai fait parti de l'équipe MAC « Méthodes et algorithmes pour la commande » au sein du LAAS-CNRS. Je remercie l'ensemble des membres de l'équipe pour leur accueil et leur aide.

Durant ces trois années de thèse j'ai aussi effectué de nombreux enseignements à

l'INSA de Toulouse et je remercie Audine Subias, Élodie Chanthery, Gwendoline Lecorre, Pierre Dauchez, Michel Castan et le directeur du DGEI Christophe Chassot pour leur aide et pour la confiance qui ont eu en ma personne me permettant d'être ensuite engagé comme ATER.

Je voudrai aussi remercier l'ensemble des doctorants et post-doc de l'équipe MAC en particulier : Matthieu, Harmonie, Paulo, Mohamed, Tillman, Roxana, Clément, Sophia, Laura, Cédric, Sabrina. Sans oublier Carlo, Alex et toute l'équipe du Baby-foot, l'équipe du foot du LAAS ainsi que tout les autres doctorants : Thomas, Quentin, ... et les amis : Soheïb, Mustapha, Houssam, ....

Mes remerciements particuliers vont à Mohamed, sa femme et ses enfants et à l'ensemble de Tawwate de Toulouse : Bakir, Boubker, Ahmed et Elhaj.

Un grand merci à mes parents, mes frères et soeurs à leurs conjoints et enfants qui m'ont soutenu tout au long de mes études et qui m'ont donné la force d'aller de l'avant, à ma grande famille et à tout ceux qui compte pour moi (de Aghlane " El ma3had" à Alger "l'Inforba"). Un avant tout dernier grand Merci particulier à Faïza et à toute sa famille (parent, frères et soeurs, oncles et tantes, cousins et cousines)

J'en oublie certainement encore et je m'en excuse.

Encore un grand merci à tous pour m'avoir conduit à ce jour mémorable.

## Résumé

Sur la modélisation et la commande de l'anesthésie en milieu clinique

Par

Saïd ZABI

Cette thèse traite de la modélisation et la commande de l'anesthésie sous un angle théorique et formel. L'anesthésie générale d'un patient au cours d'une opération consiste pour le médecin anesthésiste à contrôler l'état d'endormissement et d'analgésie du patient (éviter un sur ou un sous dosage) en ajustant la perfusion des substances analgésiques et/ou hypnotiques en fonction d'indicateurs cliniques tels que le BIS pour l'hypnose ou la variation de la surface pupillaire pour l'analgésie.

Ce manuscrit se compose de trois parties. La première définit les concepts et mots clés utilisés dans le domaine de l'anesthésie, présente une introduction à la modélisation et la commande de l'anesthésie d'un point de vue de l'ingénierie des systèmes, rappelle les caractéristiques et contraintes de la commande des systèmes d'anesthésie et établit un état de l'art des travaux de la littérature.

La seconde partie concerne la commande de l'hypnose qui est effectuée en deux phases : induction puis maintenance. Dans la première phase (induction) une commande en temps minimal est calculée pour ramener le patient de son état de réveil vers le voisinage d'un point cible correspondant à un objectif du BIS. Une fois l'état du patient proche de l'état cible, la deuxième phase (maintenance) consiste à garantir que l'état du patient reste dans un ensemble où le BIS est garanti entre 40 et 60 et, éventuellement, suit des références constantes. Dans cette phase, la synthèse des lois de commandes (de type retour d'état et retour de sortie dynamique) prend en compte la saturation de la commande, la positivité du système, la variabilité des patients, ...

Dans la troisième partie, on commence par la proposition d'un nouvel indicateur pour la profondeur de l'analgésie et d'une modélisation de la variation de la surface pupillaire. Compte tenu de la quantification de la mesure de cet indicateur, on propose la synthèse d'un retour de sortie dynamique. Ensuite, on fait une analyse de stabilité prenant en compte l'échantillonnage de la mesure.





## **Abstract**

On the modelling and control of anesthesia in clinical settings

By

Saïd ZABI

This thesis deals with the modelling and control of anesthesia from a theoretical and formal angle. The general anesthesia of a patient during an operation consists for the anesthesiologist in checking the hypnotic and analgesic state of the patient (avoid over or under dosage) by adjusting the perfusion of analgesic and/or hypnotics substances based on clinical indicators such as BIS for hypnosis or pupillary surface variation for analgesia.

This manuscript consists of three parts. The first defines the concepts and key words used in the field of anesthesia, presents an introduction to the modelling and control of anesthesia from the viewpoint of a control systems engineering, recalls the characteristics and constraints of control of the anesthesia systems and establishes a state of the art of works of the literature.

The second part concerns the control of hypnosis which is performed in two phases : induction and maintenance. In the first phase (induction), a minimal time control is calculated to bring the patient from his awakening state to the neighbourhood of a target equilibrium corresponding to an objective of the BIS. Once the patient state is close to the target state, the second phase (maintenance) consists in ensuring that the patient state remains in an invariant set where the BIS is guaranteed between 40 and 60 and possibly follows constant references . In this phase, the synthesis of the control laws (state feedback and dynamic output feedback) takes into account the saturation of the control, the positivity of the system, the variability of the patients, ...

In the third part, we begin by proposing a novel indicator for the depth of analgesia and modelling the variation of the pupillary surface. Taking into account the quantification of the measures of this indicator, we propose the synthesis of a dynamic output feedback control. Then, a stability analysis is carried out taking into account the sampling of the measures.



# Notations

DOH	Profondeur de l'hypnose (Depth Of Hypnosis)
DOA	Profondeur de l'analgésie (Depth Of Analgesia)
$\mathbb{N}$	Ensemble des entiers positifs
$\mathbb{R}$	Ensemble des nombres réels
$\mathbb{R}_+$	Ensemble des nombres réels non négatifs
$\mathbb{R}^{n \times m}$	Espace des matrices réels d'ordre $n \times m$
$\mathbb{R}^n$	Espace des vecteurs réelles d'ordre $n$
$A_{(i)}$	La $i^{\text{ème}}$ ligne de la matrice $A$
$A'$	Transposée de la matrice $A$
$\text{trace}(A)$	Trace de la matrice $A$
$He(A)$	$A + A'$
★	Représente les blocs symétriques dans une matrice
I	La matrice identité de dimensions appropriées
0	La matrice nulle de dimensions appropriées
$x_{(i)}$	Le $i^{\text{ème}}$ élément du vecteur $x$
$A > 0$	Signifie que la matrice $A$ est définie positive
$A \geq 0$	Signifie que la matrice $A$ est semi-définie positive
$A > B$	Signifie que la matrice $A - B > 0$
$A \geq B$	Signifie que la matrice $A - B \geq 0$
$\mathcal{E}(A)$	Ensemble ellipsoïdal défini par $\{x \in \mathbb{R}^n : x'Ax \leq 1\}$ , avec $A > 0, A \in \mathbb{R}^{n \times n}$
$\text{diag}(A_1, A_2, \dots, A_n)$	Matrice bloc-diagonale dont les éléments diagonaux sont $A_1, A_2, \dots, A_n$



# Table des matières

<b>Introduction générale</b> .....	<b>1</b>
Aperçu général et historique	1
Contribution et plan de thèse	2

## I Problématique de l'anesthésie

<b>1 Concepts et définitions</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1 Introduction</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Les types d'anesthésie</b>	<b>8</b>
1.2.1 Anesthésie générale .....	8
1.2.2 Anesthésie locorégionale .....	9
<b>1.3 Les composantes de l'anesthésie</b>	<b>9</b>
1.3.1 L'hypnose .....	10
1.3.2 L'analgésie .....	10
1.3.3 L'immobilité .....	10
<b>1.4 Les agents anesthésiques</b>	<b>10</b>
1.4.1 Drogue hypnotique .....	10
1.4.2 Drogue analgésique .....	11
1.4.3 Drogue relaxante .....	11

1.4.4	L'interaction entre les agents anesthésiques	11
<b>1.5</b>	<b>Les indicateurs cliniques de la profondeur d'anesthésie</b>	<b>12</b>
1.5.1	La profondeur de l'hypnose	12
1.5.2	La profondeur de l'analgésie	13
<b>1.6</b>	<b>Les phases de l'anesthésie</b>	<b>13</b>
1.6.1	L'induction	13
1.6.2	La maintenance	13
1.6.3	La réanimation	14
<b>1.7</b>	<b>Les régimes d'anesthésie</b>	<b>14</b>
1.7.1	Contrôle manuel	14
1.7.2	Contrôle à objectif de concentration	15
1.7.3	Contrôle en boucle fermée	16
<b>1.8</b>	<b>Conclusion</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>État de l'art : Modélisation et Commande</b>	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>Modèles pour l'anesthésie</b>	<b>20</b>
2.2.1	Le modèle pharmacocinétique	20
2.2.2	Le modèle pharmacodynamique	21
2.2.3	Les paramètres du modèle	23
<b>2.3</b>	<b>Les indicateurs de l'anesthésie</b>	<b>26</b>
2.3.1	Le BIS	27
2.3.2	La réaction pupillaire	29
<b>2.4</b>	<b>Caractéristiques et contraintes des modèles d'anesthésie</b>	<b>30</b>
2.4.1	Système positif	30
2.4.2	Multiplicité (dispersion) des dynamiques	31
2.4.3	Variabilité des patients	31
2.4.4	Limitation de la commande	32
<b>2.5</b>	<b>État de l'art : Commande d'anesthésie</b>	<b>33</b>
2.5.1	Commande de l'hypnose	33
2.5.1.1	Commande à base de PID	34
2.5.1.2	Commande adaptatif	34
2.5.1.3	Contrôle prédictif	35
2.5.2	Commande de l'analgésie	35
2.5.2.1	Commande prédictive MPC	35

2.5.2.2	Commande avec PID	35
<b>2.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>36</b>

## II Commande de l'hypnose

	<b>Introduction de la deuxième partie</b>	<b>39</b>
--	---	-----------

### **3 Synthèse de contrôleurs par retour d'état pour la maintenance**

**43**

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>44</b>
<b>3.2</b>	<b>Caractéristiques et contraintes</b>	<b>44</b>
3.2.1	Point d'équilibre	44
3.2.2	Changement de variables, système d'erreur	45
3.2.3	Les contraintes sur le système d'erreur	45
<b>3.3</b>	<b>Synthèse de contrôleurs par retour d'état</b>	<b>46</b>
3.3.1	Saturation de la commande	46
3.3.2	Multiplicité (dispersion) des dynamiques	48
3.3.3	Variabilité des patients	51
3.3.4	Contraintes à satisfaire	52
3.3.4.1	Retour d'état sur le système découplé	53
3.3.4.2	Retour d'état sur le système global	53
3.3.5	Limitation du gain du retour d'état K	54
3.3.6	Problème d'optimisation	54
3.3.6.1	Retour d'état sur le système global (RESG)	55
3.3.6.2	Retour d'état sur le système découplé (RESD)	55
3.3.7	Illustration numérique	55
<b>3.4</b>	<b>Synthèse de contrôleurs par retour d'état avec intégrateur</b>	<b>60</b>
3.4.1	Structure de commande	60
3.4.2	Point d'équilibre	61
3.4.3	Synthèse de contrôleur	63
3.4.4	Discussion et problème d'optimisation	65
3.4.5	Illustration numérique	66
<b>3.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>70</b>



<b>4</b>	<b>Synthèse de contrôleurs par retour de sortie dynamique pour la maintenance</b>	<b>73</b>
<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>74</b>
<b>4.2</b>	<b>Synthèse de contrôleur par retour de sortie dynamique</b>	<b>74</b>
4.2.1	Retour d'état à base d'observateur	74
4.2.2	Retour de sortie dynamique	75
4.2.3	Synthèse de contrôleur	76
4.2.4	Algorithme de synthèse	80
4.2.5	problème d'optimisation	81
4.2.6	Illustration numérique	81
<b>4.3</b>	<b>Synthèse de Contrôleur par retour de sortie dynamique avec intégrateur</b>	<b>82</b>
4.3.1	Structure de commande	83
4.3.2	Point d'équilibre	84
4.3.3	Synthèse de contrôleur	85
4.3.4	Algorithme de synthèse	86
4.3.5	Problème d'optimisation	88
4.3.6	Illustration numérique	88
<b>4.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>91</b>
<b>5</b>	<b>Synthèse de commande pour l'induction</b>	<b>93</b>
<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>93</b>
<b>5.2</b>	<b>Formulation du problème</b>	<b>94</b>
<b>5.3</b>	<b>Principe de maximum de Pontryagin</b>	<b>96</b>
<b>5.4</b>	<b>Caractérisation de la solution optimale</b>	<b>97</b>
<b>5.5</b>	<b>Algorithme de calcul itératif</b>	<b>98</b>
<b>5.6</b>	<b>Illustration numérique</b>	<b>100</b>
5.6.1	Phase d'induction	100
5.6.2	Commande commutée	103
5.6.3	Variabilité des patients	105
<b>5.7</b>	<b>Conclusion</b>	<b>106</b>

### III Commande de l'analgésie

<b>6</b>	<b>Nouvel indicateur pour la profondeur d'analgésie .....</b>	<b>111</b>
<b>6.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>111</b>
<b>6.2</b>	<b>Modélisation de la variation de la surface pupillaire</b>	<b>112</b>
6.2.1	Les données patients .....	112
6.2.2	Modèles proposés .....	113
6.2.2.1	Premier modèle .....	114
6.2.2.2	Deuxième modèle .....	115
<b>6.3</b>	<b>Construction d'indicateur pour la profondeur de l'analgésie</b>	<b>115</b>
<b>6.4</b>	<b>Caractéristiques des mesures de la DoA</b>	<b>118</b>
<b>6.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>119</b>
<b>7</b>	<b>Analyse et Synthèse de commandes pour l'analgésie ....</b>	<b>121</b>
<b>7.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>121</b>
<b>7.2</b>	<b>Quantification de la sortie</b>	<b>122</b>
7.2.1	Point d'équilibre, système d'erreur .....	122
7.2.2	La quantification de la mesure de la DOA .....	123
7.2.3	Formulation du problème .....	124
7.2.4	Synthèse de contrôleur .....	127
7.2.4.1	Résultats préliminaires .....	127
7.2.4.2	Conditions pour la synthèse .....	129
7.2.4.3	Algorithme de synthèse .....	131
7.2.5	Illustration numérique .....	135
<b>7.3</b>	<b>Échantillonnage de la sortie</b>	<b>139</b>
7.3.1	Formulation du problème .....	139
7.3.1.1	Modèle patient .....	139
7.3.1.2	Contrôleur discret .....	140
7.3.1.3	Interconnexion dans le cadre des systèmes hybrides .....	140
7.3.1.4	Énoncé du problème .....	141
7.3.2	Analyse de stabilité .....	141
7.3.3	Problème d'optimisation .....	147
7.3.4	Illustration numérique .....	148
<b>7.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>152</b>

<b>Conclusion et perspectives</b> .....	153
---	-----

# Introduction générale

## Aperçu général et historique

Les techniques de contrôle automatique ont été développées dans un grand nombre de domaines allant de la régulation de température dans une salle à la planification des trajectoires des robots ou au contrôle des mouvements des satellites et des avions. À l'inverse, elles ont eu un impact plus limité dans le domaine de la médecine. La raison principale de ce retard est due aux obstacles de communication entre les mathématiciens, les ingénieurs en contrôle et la médecine.

L'idée de commander l'injection des drogues anesthésiantes pour le maintien d'un état d'endormissement adéquat d'un patient pendant une opération chirurgicale a été proposée dans les années 1950 [SOLTERO et al. 1951]. Depuis, plusieurs travaux ont été réalisés dans ce domaine utilisant différents algorithmes de commande. Dans le milieu clinique, pourtant, peu de choses ont changé. La difficulté pour adopter un nouveau système réside dans le fait qu'il doit montrer une garantie pour les patients [KENDALL et HORTON 1990] et apporter un avantage considérable par rapport aux méthodes existantes y compris les méthodes manuelles.

De manière générale, l'anesthésie générale d'un patient consiste à contrôler son état d'endormissement et d'analgésie en ajustant la perfusion des substances hypnotiques et/ou analgésiques en fonction d'indicateurs cliniques tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle, le BIS (Bispectral index, issu de l'analyse spectrale du signal électroencéphalogramme (EEG)) ou la pupillométrie.

Le recours aux techniques de contrôle automatique est fait dans l'espoir d'augmenter

le confort du patient pendant l'opération et le réveil [STRUYS et al. 2001], réduire les écarts de dosage entre médecins et diminuer la charge du travail des anesthésistes pour minimiser les risques d'erreurs humaines [MACKEY 2012]. Plus concrètement, on cherche à optimiser les doses pour maintenir le patient bien endormi et diminuer les risques de morbidité et de mortalité [HADDAD et al. 2013]. Des travaux récents montrent que ces objectifs peuvent être atteints malgré des défauts de robustesse en terme d'oscillations au niveau des indicateurs cliniques dans certains cas et de manque de précision [HADDAD et al. 2011], [ABSALOM et KENNY 2003]. Le sujet reste cependant encore largement ouvert en raison de nombreux phénomènes à prendre en compte : variabilité des patients, présence de dynamiques rapides et lentes, saturation des actionneurs, positivité du système, échantillonnage des mesures, voire quantification des mesures, ...

## Contribution et plan de thèse

La contribution de cette thèse se situe essentiellement sur un plan théorique où on adopte une approche fondamentale pour la synthèse et l'analyse de lois de commande assurant la convergence et le suivi de références en dépit des contraintes et caractéristiques du système patient. Le cadre général de l'étude est celui de la commande de systèmes physiquement contraints, incluant des actionneurs saturés et éventuellement des mesures quantifiées et échantillonnées. Par ailleurs, la présence des dynamiques lentes et rapides dans la dynamique de l'évolution de la drogue dans le corps humain n'est pas traitée dans le cadre plus classique des systèmes singulièrement perturbés [KOKOTOVIC et al. 1987], mais en considérant la dynamique rapide que l'on cherche à contrôler perturbée par la lente. Le problème de contrôle est abordé en se basant sur les modèles existants pour le système patient [MINTO et al. 1997], [SCHNIDER et al. 1998]. Dans cette thèse nous considérons le BIS comme notre mesure pour la profondeur de l'hypnose et on construit un nouvel indicateur basé sur la variation de la surface pupillaire pour laquelle on propose un modèle.

Les travaux de cette thèse portent sur la commande de la profondeur des deux composantes de l'anesthésie, l'hypnose et l'analgésie. Ils sont structurés en trois parties de la manière suivante :

La première partie expose la problématique de la commande de l'anesthésie en deux chapitres :

- Le premier chapitre définit les notions de base et les mots clés utilisés dans le domaine de l'anesthésie, à savoir, les différentes composantes d'une anesthésie, les agents utilisés et leurs interactions. Une introduction à la commande de l'anesthésie d'un point de vue de l'ingénierie des systèmes y est aussi présentée en décrivant les différents régimes d'administration des drogues.

- Le deuxième chapitre donne un aperçu global sur les modèles mathématiques décrivant la répartition de la drogue injectée ainsi que son élimination du corps et détaille les mesures utilisées pour quantifier la profondeur de l'hypnose et de l'analgésie. Un état de l'art sur les principaux travaux, dans la littérature, qui traitent la commande de l'anesthésie est ensuite présenté permettant de positionner cette thèse.

La deuxième partie concerne la commande de la composante hypnose de l'anesthésie. S'inspirant de la pratique médicale, la stratégie de commande proposée consiste en une loi de commande à commutation qui, à partir d'un état initial d'un patient éveillé, applique une première commande en boucle ouverte pour ramener le patient dans un voisinage autour d'un point d'équilibre cible en un minimum de temps (phase d'induction) puis commute sur une deuxième commande en boucle fermée (phase de maintenance) :

- Dans les chapitres 3 et 4, on fait la synthèse et l'analyse de lois de commande en boucle fermée (retour d'état, retour de sortie dynamique) pour la phase de maintenance. Le cadre général adopté est celui des systèmes saturés, contraints et incertains avec comme outil l'approche quadratique de Lyapunov basée sur les LMIs (linear matrix inequalities). Les résultats du chapitre 3 sont publiés dans [ZABI et al. 2015b], [ZABI et al. 2015a] et [ZABI et al. 2016c].
- Le cinquième chapitre s'intéresse à la recherche d'une loi de commande pour la phase d'induction permettant de ramener en un minimum de temps le patient d'un état bien éveillé vers un voisinage autour d'un point d'équilibre cible pour pouvoir ensuite appliquer les lois de commande en boucle fermée établies dans les deux chapitres précédents. Les travaux de ce chapitre font l'objet d'un article en cours de rédaction et qui sera publié prochainement.

La troisième partie de la thèse concerne la commande de l'analgésie considérant un nouvel indicateur à base de la variation de surface pupillaire.

- Le chapitre 6 propose un modèle pour l'estimation de la variation de la surface pupillaire et identifie ses paramètres avec des données expérimentales d'un patient. Ensuite, on établit l'équation de sortie (non-linéaire) reliant le nouvel indicateur pour la profondeur de l'analgésie à la concentration de la drogue au site effet. Finalement, à partir du protocole d'acquisition de cette mesure, on énumère les caractéristiques (quantification, échantillonnage) qu'on devra prendre en compte lors de la synthèse de lois de commande.
- Le dernier chapitre concerne la commande de l'analgésie. Le cadre général adopté est celui des systèmes linéaires sujets à la saturation de la commande, à la quantification et l'échantillonnage de la sortie. La synthèse de contrôleur par retour de sortie

dynamique prend en compte la saturation de la commande et la quantification de la sortie. L'effet de l'échantillonnage apériodique sur la stabilité du système en boucle fermée est ensuite analysé. Quelques résultats de ce chapitre peuvent être trouvés dans [ZABI et al. 2016b] et [ZABI et al. 2016a].

## **Première partie**

# **Problématique de l'anesthésie**





# Chapitre 1

## Concepts et définitions

### Sommaire

---

<b>1.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>8</b>
<b>1.2</b>	<b>Les types d'anesthésie</b>	<b>8</b>
1.2.1	Anesthésie générale . . . . .	8
1.2.2	Anesthésie locorégionale . . . . .	9
<b>1.3</b>	<b>Les composantes de l'anesthésie</b>	<b>9</b>
1.3.1	L'hypnose . . . . .	10
1.3.2	L'analgésie . . . . .	10
1.3.3	L'immobilité . . . . .	10
<b>1.4</b>	<b>Les agents anesthésiques</b>	<b>10</b>
1.4.1	Drogue hypnotique . . . . .	10
1.4.2	Drogue analgésique . . . . .	11
1.4.3	Drogue relaxante . . . . .	11
1.4.4	L'interaction entre les agents anesthésiques . . . . .	11
<b>1.5</b>	<b>Les indicateurs cliniques de la profondeur d'anesthésie</b>	<b>12</b>
1.5.1	La profondeur de l'hypnose . . . . .	12
1.5.2	La profondeur de l'analgésie . . . . .	13
<b>1.6</b>	<b>Les phases de l'anesthésie</b>	<b>13</b>
1.6.1	L'induction . . . . .	13

---

1.6.2	La maintenance . . . . .	13
1.6.3	La réanimation . . . . .	14
<b>1.7</b>	<b>Les régimes d'anesthésie</b>	<b>14</b>
1.7.1	Contrôle manuel . . . . .	14
1.7.2	Contrôle à objectif de concentration . . . . .	15
1.7.3	Contrôle en boucle fermée . . . . .	16
<b>1.8</b>	<b>Conclusion</b>	<b>17</b>

---

## 1.1 Introduction

Ce premier chapitre définit les notions de base et les mots clés utilisés dans le domaine de l'anesthésie et présente une introduction à la commande de l'anesthésie d'un point de vue de l'ingénierie des systèmes. On commence par la définition des notions de base et des mots clés utilisés dans le domaine de l'anesthésie, à savoir, les différentes composantes d'une anesthésie, les agents utilisés et leurs interactions. Ensuite, on présente les différents indicateurs cliniques pour l'estimation de la profondeur de l'état d'anesthésie et on finit par donner les différentes phases d'une anesthésie et les différents régimes pour l'administration des drogues. Pour plus d'informations et de détails sur le domaine de l'anesthésie clinique, le lecteur peut se référer au livre de [MILLER et STOELTING 2007] ou celui de [BARASH et al. 2011]. Une vision historique du sujet est fournie dans [KEYS 1978] ou plus récemment dans [DIAZ et al. 2001].

## 1.2 Les types d'anesthésie

L'anesthésie permet une procédure médicale qui autrement peut être très douloureuse. Elle peut viser un membre, une région ou l'organisme entier. Elle peut donc être de deux types : générale ou locorégionale.

### 1.2.1 Anesthésie générale

Il s'agit de plonger le patient dans un état de sommeil profond tout en le privant des sensations douloureuses par l'injection de médicaments et/ou par l'inhalation des vapeurs anesthésiques. L'anesthésie générale peut être couplée avec une anesthésie locorégionale pour assurer un meilleur contrôle pendant et après l'intervention. Elle nécessite une surveillance continue via un contrôle artificiel (mécanique et/ou pharmacologique) des fonctions vitales : respiration (fréquence respiratoire, volume courant, oxymétrie), activité hémodynamique (rythme cardiaque, pression artérielle), tonus musculaire. Le

déroulement d'une anesthésie générale comporte trois phases (induction, maintenance et réanimation), qu'on détaillera dans la section 1.6.

### 1.2.2 Anesthésie locorégionale

Il s'agit de l'anesthésie du territoire desservi par un nerf ou un groupe de nerfs obtenue par l'injection d'un anesthésique local à leur contact. Lors de l'anesthésie locorégionale, le patient perd toute sensation douloureuse dans la zone anesthésiée ainsi que la force musculaire.

**Remarque 1.1** Par la suite, dans nos travaux de contrôle on ne s'intéressera qu'à la commande de l'anesthésie générale.

## 1.3 Les composantes de l'anesthésie

L'anesthésie est un mot d'origine grec constitué par deux racines : "an" qui signifie "sans" et "esthésie" qui veut dire la sensibilité [LARSON 1995]. L'anesthésie concerne donc la suspension de la sensibilité, de la douleur et du mouvement, de façon générale ou locale, par l'introduction des drogues. Ces drogues peuvent être administrées par voie inhalée ou intraveineuse.

Une anesthésie bien ajustée se base sur l'association de trois éléments : l'hypnose, l'analgésie et l'immobilité. Ces trois éléments ont des objectifs complémentaires, à savoir l'endormissement, l'atténuation de la douleur et l'absence du mouvement, ce qui permet de réaliser une opération en toute sécurité [BARASH et al. 2011]. Ces éléments sont montrés par la Figure 1.1 et présentés comme suit :

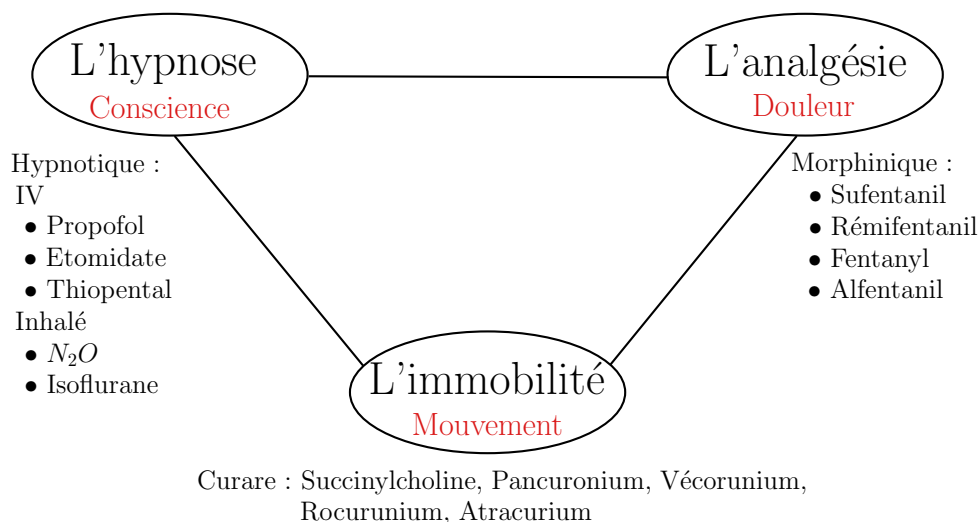


FIGURE 1.1 – Représentation des trois éléments principaux de l'anesthésie générale.

### 1.3.1 L'hypnose

C'est le but principal d'une anesthésie qui correspond à la perte de la conscience par l'inhibition de la perception des stimulations au moyen de drogues. Elles peuvent se présenter sous la forme d'agents à inhaler comme l'isoflurane, ou sous forme intraveineuse comme le propofol, par exemple.

### 1.3.2 L'analgésie

Un état d'hypnose ne signifie pas l'absence de la douleur; on utilise donc des médicaments appelés analgésiques dans le but d'interrompre le signal de la douleur par la compromission entre les systèmes sympathique et le parasympathique du système nerveux. Plusieurs agents sont utilisés pour obtenir cet effet : remifentanyl, sufentanyl, ...

### 1.3.3 L'immobilité

Certain muscles présentent des réactions au cours d'une opération, ce qui incite à utiliser des drogues paralysantes comme le curare qui sert à détendre les muscles afin que le chirurgien ne soit pas dérangé par un mouvement brusque durant l'opération.

## 1.4 Les agents anesthésiques

Dans cette section on présente quelques drogues principales qu'on considère par la suite pour fournir un état d'anesthésie adéquat pendant l'intervention chirurgicale. De plus on souligne les interactions entre elles.

### 1.4.1 Drogue hypnotique

L'agent dont l'objectif principal est le contrôle de l'état d'hypnose d'un patient est appelé "drogue hypnotique". Il existe une multitude de drogues hypnotiques dans le milieu clinique qu'on peut classer selon la méthode d'administration : inhalation ou infusion intraveineuse. Parmi les drogues volatiles à inhalation les plus couramment utilisées, on trouve le protoxyde d'azote ( $N_2O$ ), l'isoflurane, ... qui ne sont pas purement hypnotiques mais apportent un effet analgésique. Par contre les drogues à infusion intraveineuse comme le propofol, l'etomidate, le thiopental, ... sont de pures hypnotiques à quelques exceptions près.

L'utilisation du propofol est relativement récente, introduite dans les années 1990. Il a un métabolisme et une distribution dans le corps relativement rapide [CUMMINGS et al. 1984] et ne s'accumule pas dans les tissus. Un autre avantage du propofol est qu'il a moins d'effets post-opératoires comparé à d'autres drogues. En raison en particulier de ces propriétés, le propofol est devenu la drogue à infusion intraveineuse la plus largement

utilisée en milieu clinique. Tout au long de nos travaux sur l'hypnose, le propofol sera la drogue hypnotique considérée via les modèles associés.

#### 1.4.2 Drogue analgésique

Les analgésiques (ou morphiniques) sont des médicaments utilisés en médecine ayant pour but l'analgésie du patient. Un même sujet peut avoir besoin ou pas d'analgésique, pour une même intervention, selon les circonstances. Dans des situations de stress intense comme un champs de bataille, la quantité d'endorphine générée par le cerveau entraîne une auto analgésie qui peut être suffisante pour des opérations assez importantes. Les drogues les plus fréquemment utilisées sont de la familles des opioïdes (remifentanil, sufentanil, alfentanil, ...).

Le remifentanil est un analgésique majeur, dérivé synthétique de la morphine, qui a une durée d'action extrêmement brève, ce qui en fait un agent de choix pour l'anesthésie. Tout au long de nos travaux sur l'analgésie, le remifentanil sera la drogue analgésique considérée via les modèle associés.

#### 1.4.3 Drogue relaxante

Ce sont des substances pour la décontraction musculaire, de type curare (Vécoronium, Rocoronium, ...), qui sont employées pour de nombreuses raisons, telles que fournir des conditions de fonctionnement optimal et faciliter l'intubation de la trachée. Bien que la majorité des travaux se soient intéressés à la commande de l'analgésie et plus encore de l'hypnose (c'est aussi le cas de cette thèse), la commande de la décontraction musculaire commence récemment à recevoir de l'attention [MENDONÇA et al. 2004], [SILVA et al. 2011].

#### 1.4.4 L'interaction entre les agents anesthésiques

L'effet de la drogue paralysante est complètement découplé de l'hypnose et de l'analgésie [SOLTÉSZ 2013]. C'est pour cela qu'on peut le traiter séparément dans un processus de contrôle. Par contre l'effet des agents hypnotiques et analgésiques n'est pas découplé. [MILNE et al. 2003] ont démontré par une étude sur 60 patients que les besoins en propofol lors d'une anesthésie sont nettement diminués avec l'augmentation de la quantité de remifentanil injectée. Cette étude confirme la relation synergique entre le propofol et le remifentanil durant une opération chirurgicale.

Une anesthésie balancée consiste à associer les substances précédemment définies mais elle se joue principalement entre l'hypnotique et le morphinique. Leur combinaison permet une meilleure stabilité hémodynamique à savoir la stabilité de la pression artérielle, la fréquence cardiaque, ... En plus l'introduction du rémifentanil permet de réduire la dose de propofol à injecter [KATOH et al. 1999]. La Figure 1.2 présente un exemple générique

de la combinaison d'un morphinique et d'un hypnotique. Elle représente tous les couples équipotents qui permettent d'obtenir le même effet sur un patient pour l'incision cutanée. Pour aller d'un niveau A à B, on peut augmenter la dose du morphinique seulement, c'est à dire se déplacer horizontalement sur la courbe, ou augmenter uniquement la dose de l'hypnotique (déplacement flèche verticale) ou bien augmenter les deux agents et rester sur la zone courbée, ce qui est considéré comme le cas idéal [SERVIN 2001]. La majorité des travaux s'intéresse cependant principalement au contrôle de l'hypnose et considère l'effet de l'agent analgésique comme une perturbation [SOLTÉSZ 2013].

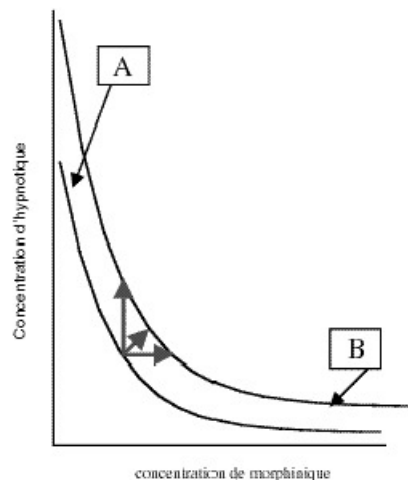


FIGURE 1.2 – Interaction hypnotique/morphinique lors de l'incision cutanée. Ensemble de couples équipotents, l'exemple pris ici entre propofol et fentanyl [SERVIN 2001].

**Remarque 1.2** Dans cette thèse, en se basant sur des modèles empiriques, le contrôle de l'hypnose et de l'analgésie est abordé séparément ou du moins sous l'hypothèse de la non-interaction entre les agents. Il existe, néanmoins, dans la littérature quelques travaux qui considèrent le couplage entre les deux composantes (hypnose et analgésie) comme par exemple [LEMOs et al. 2014] ou [CAIADO et al. 2013].

## 1.5 Les indicateurs cliniques de la profondeur d'anesthésie

Assurer une anesthésie adéquate revient à contrôler l'état d'anesthésie du patient sous intervention chirurgicale. L'état d'anesthésie est ici défini par la combinaison de l'état d'hypnose et d'analgésie.

### 1.5.1 La profondeur de l'hypnose

L'état de l'hypnose peut être quantifié par une variable scalaire qu'on appelle la profondeur de l'hypnose (DOH, pour Depth of hypnosis). Un indicateur représentatif de la DOH est le BIS (Bispectral index pour l'index bispectral de l'EEG) et dans cette thèse

nous considérons ce dernier comme notre mesure de la DOH bien qu'il donne aussi une indication sur l'analgésie [CAIADO et al. 2013]. La modélisation du BIS est donnée plus loin dans le chapitre 2 (section 2.3.1).

### 1.5.2 La profondeur de l'analgésie

L'état de l'analgésie peut être, lui aussi, quantifié par une variable scalaire ; la profondeur de l'analgésie (DOA, pour Depth of Analgesia). Contrairement à l'hypnose, il n'existe pas de moniteur fiable pour le DOA qu'on utilise dans le milieu clinique. Néanmoins, plusieurs travaux récents se sont intéressés à proposer de nouveaux candidats [BROUSE et al. 2011], [LILEY et al. 2010]. Dans cette thèse, on opte pour un nouvel indicateur : la pupillométrie. Sa variation rapide peut représenter la perception douloureuse d'un stimuli par le patient. Ses avantages et sa modélisation seront détaillés dans le chapitre 6 (section 6.2).

## 1.6 Les phases de l'anesthésie

Une procédure d'anesthésie générale peut être divisée en trois phases temporelles : induction, maintenance et réanimation.

### 1.6.1 L'induction

L'induction est une phase transitoire durant laquelle on amène le patient de l'état de conscience à un état d'anesthésie adéquat pour l'intervention chirurgicale. Elle débute par l'administration de l'analgésique et/ou de l'hypnotique sous forme de bolus (le terme bolus désigne une dose de médicament ou d'une substance que l'on doit administrer au complet d'un seul coup, généralement par injection intraveineuse pour obtenir un effet thérapeutique rapide). Sa durée est généralement de quelques minutes. Un contrôle agressif durant cette phase engendre des dépassements de la profondeur de l'anesthésie (DOA, DOH). Le problème de commande de la profondeur de l'anesthésie lors de cette phase est de ramener le patient de son état de conscience à un état cible le plus rapidement possible et avec le moins de dépassement possible.

### 1.6.2 La maintenance

L'atteinte de l'état d'anesthésie cible, ou du moins d'un intervalle cible, marque le passage de la phase d'induction à la maintenance. L'objectif principal durant cette phase est de maintenir le patient dans cet état considérant plusieurs phénomènes : variabilité entre patients, saturation des actionneurs, perturbations, etc. L'état d'anesthésie cible peut être changé durant cette phase en augmentant le DOH et/ou le DOA si la référence



fixée initialement est jugée insuffisante ou en les diminuant, par exemple, vers la fin de la procédure pour réduire la durée de la phase de réanimation.

### 1.6.3 La réanimation

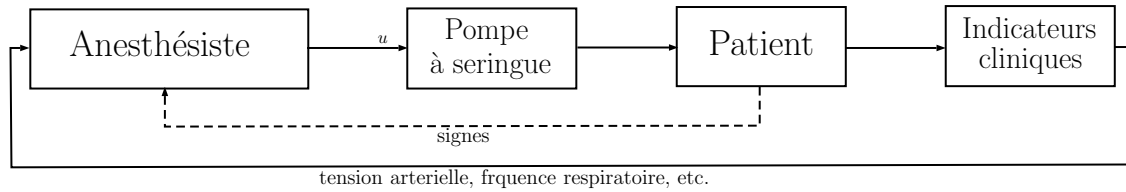
L'arrêt de l'administration de drogues anesthésiques marque la transition de la maintenance à la phase de réanimation qui se termine par la reprise totale de la conscience et des fonctions physiologiques. La phase de réanimation n'est pas intéressante d'un point de vue contrôle puisque les entrées de commande (débits d'infusion des drogues) sont mises à zéro. Néanmoins, la méthode de contrôle de l'administration des drogues pendant la phase de maintenance peut affecter la durée de réanimation, ce qui doit être pris en considération.

## 1.7 Les régimes d'anesthésie

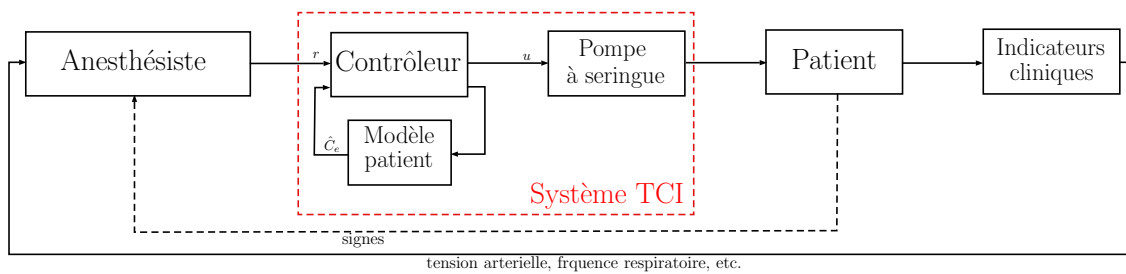
Selon le type d'agents hypnotiques et analgésiques choisis, la procédure d'anesthésie peut être classifiée comme : complètement inhalatoire, équilibrée ou totalement intraveineuse (TIVA pour total intravenous anesthesia) [ABSALOM et STRUYS 2007]. Plus récemment, en raison de la disponibilité de drogues intraveineuses avec des dynamiques plus rapides et une durée de réanimation plus courte, TIVA est devenue le choix par défaut. Le régime d'administration de ces drogues est classifié selon la méthode de contrôle du débit d'infusion des agents anesthésiques.

### 1.7.1 Contrôle manuel

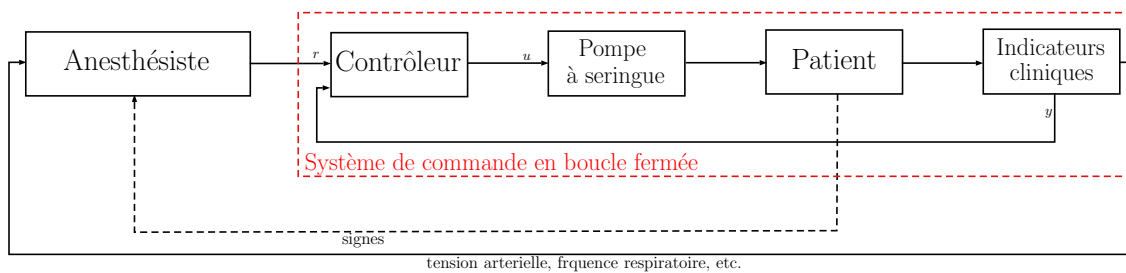
La pratique standard et courante pour l'administration des drogues intraveineuses en anesthésie générale consiste à injecter un bolus ou à ajouter manuellement le débit d'infusion de ces drogues administrées par des pompes à seringue. L'anesthésiste évalue l'état d'anesthésie du patient en se basant sur son expérience, sur les indices qui lui sont fournis par les différents moniteurs et sur le guide d'utilisation de chaque agent et la connaissance de leur dynamique et ajuste, en conséquence, le débit. Par ailleurs, le retour d'information de la part des chirurgiens sur le déroulement et sur l'état d'avancement de l'opération est aussi pris en compte dans la décision. En effet, le médecin anesthésiste peut décider d'augmenter le débit suite aux besoins de l'intervention chirurgicale et donc changer l'état d'anesthésie (augmenter le DOH et/ou le DOA). Dans ce contexte, le rôle de l'anesthésiste est comparable à celui d'un estimateur d'état combiné avec un contrôleur à rétroaction comme le montre la Figure 1.3 (a).



(a) Contrôle manuel.



(b) Contrôle à objectif de concentration TCI.



(c) Contrôle en boucle fermée.

FIGURE 1.3 – Aperçu schématique des trois régimes d'administration de drogues en anesthésie clinique [SOLTÉSZ 2013].

### 1.7.2 Contrôle à objectif de concentration

Les connaissances sur la distribution et le métabolisme des drogues ont été exploitées pour le développement des systèmes pour le contrôle d'infusion à objectif de concentration (TCI pour target-controlled infusion). La première pompe TCI, Diprifusor, est proposée en 1996 pour le propofol [GLEN 1998] et depuis lors, plusieurs autres fabricants ont suivi. Plutôt que de fixer un débit d'infusion, l'anesthésiste fixe une concentration cible désirée (plasmatique ou au site effet (cerveau)) et le système TCI, en se basant sur des modèles mathématiques du patient qui seront présentés dans le prochain chapitre, calcule le débit d'infusion adéquat à injecter à travers la pompe à seringue. Un aperçu schématique illustrant ce système TCI est donné par la Figure 1.3 (b), où  $\hat{C}_e$  dénote la concentration estimée au site effet. Ce type de contrôle est vu aussi comme un contrôle en boucle ouverte

avec correction en aval ce qui est considéré comme un premier pas vers l'automatisation de l'anesthésie.

### 1.7.3 Contrôle en boucle fermée

La commande du débit d'infusion des drogues en boucle fermée se base sur les mesures de l'état d'anesthésie (DOA, DOH) notées  $y$  dans la Figure 1.3 (c). Si l'idée de commander l'injection des drogues anesthésiques pour le maintien d'un état adéquat pendant une opération chirurgicale a été proposé dans les années 1950 [SOLTERO et al. 1951] et que plusieurs travaux, depuis, [BIBIAN 2006], [ABSALOM et al. 2011], ont indiqué qu'une façon d'améliorer la sécurité de l'administration des drogues anesthésique est l'utilisation de la commande automatique en boucle fermée, le manque de garanties et de preuves que les contrôleurs en boucle fermée sont sûrs dans toutes les conditions chirurgicales est un frein au développement et au test de ces stratégies de contrôle en boucle fermée dans le milieu clinique. En outre, les différentes caractéristiques des modèles d'anesthésie constituent un défi pour la synthèse de contrôleurs.

Tout d'abord, la nature positive du système doit être prise en compte. En effet, le système patient est, par définition, positif. Étant donné qu'une fois injecté, aucune drogue ne peut être retirée du corps, les variables à contrôler, i.e. les débits d'infusion, sont intrinsèquement non-négatifs. De plus, toutes les pompes seringues disponibles dans le marché imposent une limite supérieure du débit d'infusion qu'elles peuvent administrer. Cela peut être abordé par l'introduction de la saturation des actionneurs. Ensuite, les contraintes sur les mesures constituent de réels problèmes à prendre en compte dans la conception d'une stratégie de commande. Comme exemples de contraintes, on trouve la quantification et l'échantillonnage des mesures. En effet, bien qu'elles évoluent de façon continue, certaines mesures ne peuvent être obtenues à tout instant (échantillonnage) et leurs valeurs ne sont que des multiples d'une constante (quantification). Ces aspects peuvent avoir un effet négatif sur le contrôle et devraient être pris en compte dans la synthèse de contrôleurs. Par ailleurs, il existe une large variabilité entre patients qui peut être prise en compte en introduisant des incertitudes dans le modèle considérant un seul patient. Une stratégie de commande robuste peut gérer ce genre de problèmes au moins en partie, sachant qu'il y aura toujours quelques cas atypiques nécessitant un suivi manuel. Finalement, la pertinence d'une loi de commande en boucle fermée dépend aussi de la fiabilité des modèles mathématiques du patient, de la modélisation des non-linéarités, de la prise en compte des retards, des perturbations, ... etc.

Pour conclure, assurer une anesthésie adéquate et de qualité s'avère être une tâche assez compliquée et on est encore loin de pouvoir la réaliser avec une stratégie de commande en boucle fermée en se passant de l'anesthésiste qui devrait être toujours

présent dans les situations critiques. Néanmoins, elle peut l'aider à se focaliser sur les situations critiques.

## 1.8 Conclusion

Les interventions chirurgicales sont synonymes de douleurs insupportables pour un patient éveillé et conscient. Les anesthésistes utilisent des drogues hypnotiques, analgésiques et relaxantes pour la suspension de la sensibilité, de la douleur et des mouvements.

Afin d'ajuster les quantités ou le débit de drogues à administrer, ils se basent sur des indicateurs cliniques reflétant l'état d'anesthésie tels que le BIS ou la réaction de la pupille du patient. En pratique, le contrôle manuel reste majoritaire. Néanmoins, des systèmes de contrôle à objectif de concentration ou en boucle fermée commencent à être considérés. La conception de ce dernier type de contrôleurs nécessite la prise en compte des différentes caractéristiques du système patient tel que la positivité du système, la variabilité des patients et les contraintes sur la commande (saturation) et sur les mesures (quantification, échantillonnage).



# Chapitre 2

## État de l'art : Modélisation et Com- mande

### Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>Modèles pour l'anesthésie</b>	<b>20</b>
2.2.1	Le modèle pharmacocinétique . . . . .	20
2.2.2	Le modèle pharmacodynamique . . . . .	21
2.2.3	Les paramètres du modèle . . . . .	23
<b>2.3</b>	<b>Les indicateurs de l'anesthésie</b>	<b>26</b>
2.3.1	Le BIS . . . . .	27
2.3.2	La réaction pupillaire . . . . .	29
<b>2.4</b>	<b>Caractéristiques et contraintes des modèles d'anesthésie</b>	<b>30</b>
2.4.1	Système positif . . . . .	30
2.4.2	Multiplicité (dispersion) des dynamiques . . . . .	31
2.4.3	Variabilité des patients . . . . .	31
2.4.4	Limitation de la commande . . . . .	32
<b>2.5</b>	<b>État de l'art : Commande d'anesthésie</b>	<b>33</b>
2.5.1	Commande de l'hypnose . . . . .	33
2.5.2	Commande de l'analgésie . . . . .	35
<b>2.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>36</b>

---

## 2.1 Introduction

Ce chapitre donne un aperçu global sur les modèles mathématiques décrivant la répartition de la drogue injectée ainsi que son élimination du corps. Ensuite la mesure utilisée pour quantifier la profondeur de l'hypnose est présentée en détail. La deuxième partie du chapitre relate un résumé sur les principaux travaux, dans la littérature, qui traitent la commande de l'anesthésie et discutent les stratégies adoptées. Ceci nous permet finalement de positionner cette thèse par rapport à cet état de l'art.

## 2.2 Modèles pour l'anesthésie

Comme mentionné dans la section 1.7, les deux régimes, TCI et boucle fermée, s'appuient sur des modèles patients pour le contrôle du débit d'infusion de drogues : le régime TCI dépend de façon directe de ces modèles tandis que la boucle fermée peut avoir une dépendance indirecte pour la synthèse des contrôleurs ou directe si une stratégie de type MPC (model predicatif control), par exemple, est adoptée. Cette section est dédiée à la présentation du modèle le plus commun pour décrire la répartition, l'élimination et l'effet des drogues anesthésiques. Ce modèle est décomposé en une connexion en série d'un modèle pharmacocinétique (PK pour pharmacokinetic) reliant l'infusion de la drogue, sa répartition et son élimination du corps et un modèle pharmacodynamique (PD pour pharmacodynamic) reliant la concentration de la drogue à son effet. L'ensemble des deux modèles est connu, dans la littérature, sous le nom du modèle PK/PD dont une introduction à son principe de modélisation est donnée par [DERENDORF et MEIBOHM 1999] et une étude sur sa précision peut être consultée dans [GLASS et al. 1989].

### 2.2.1 Le modèle pharmacocinétique

Les modèles pharmacocinétiques (PK) sont utilisés pour décrire et/ou prédire comment une drogue introduite dans le sang se répartit dans le corps en modélisant son transport à travers les différents composants de l'organisme. Le modèle pharmacocinétique répond aux questions "comment se comporte la drogue une fois injectée dans le corps? Comment est-elle répartie et éliminée?"

La structure du modèle utilisée pour décrire le modèle PK est le modèle compartimental à deux ou à trois compartiments. L'idée est de regrouper les tissus ayant des propriétés similaires en des compartiments et modéliser la circulation de drogue entre eux, en considérant aussi l'injection et l'élimination de cette drogue. Dans le modèle à trois compartiments, le premier compartiment est le compartiment central, dans lequel est administrée la drogue. Il est formé par le sang intraveineux principalement. Les deux autres compartiments représentent les muscles et la matière grasse [BECK 2015].

Soient  $x_{ani} \geq 0, i = \{1, 2, 3\}$ , la masse de la drogue dans le compartiment  $i$  et  $k_{ij} \geq 0$  la proportion de la drogue, par unité de temps, circulant du compartiment  $i$  vers le compartiment  $j$ , la dynamique de variation de  $x_{ani}$  est donnée par

$$\dot{x}_{ani} = \sum_{j=1}^n k_{ji}x_{anj} - \sum_{j=0}^n k_{ij}x_{ani} + u_{ani}, \quad (2.1)$$

où  $n = 3$  est le nombre de compartiments du modèle. Le compartiment correspondant à  $i = 0$  est l'environnement extérieur et  $k_{j0}$  modélise l'élimination de la drogue du compartiment  $j$ . La masse de la drogue, par unité de temps, injectée dans le compartiment  $i$  (le débit) est représentée par  $u_{ani} \geq 0$ . Puisque on travaille dans le contexte du TIVA (Anesthésie totalement intraveineuse) où l'injection de la drogue est faite uniquement au niveau du sang (compartiment central),  $u_{ani} = 0, \forall i \neq 1$ , on peut donc noter  $u_{an1} = u_{an}$ . Les deux autres compartiments n'échangent de la drogue qu'à travers ce dernier i.e,  $k_{23} = k_{32} = 0$ . De plus, il est supposé que la drogue ne peut être éliminée qu'à partir du compartiment central, en grande partie par métabolisme et excrétion, et donc,  $k_{i0} = 0, \forall i \neq 1$ . Pour le cas  $n = 3$ , le modèle peut être donné par la représentation d'état suivante :

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_{an1} \\ \dot{x}_{an2} \\ \dot{x}_{an3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{an1} \\ x_{an2} \\ x_{an3} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u. \quad (2.2)$$

Un modèle à deux compartiments est parfois utilisé en regroupant le deuxième et le troisième compartiment considérant leurs dynamiques proches comparées à celle du compartiment central.

### 2.2.2 Le modèle pharmacodynamique

Le modèle pharmacodynamique modélise ce que fait la drogue au corps : comment et quel effet subit l'organisme en présence d'une masse, ou concentration, de drogue dans le sang ? La concentration dans le compartiment central  $\frac{x_{an1}}{v_1}$ , avec  $v_1$  le volume du sang dans le compartiment central, aussi appelée concentration plasmatique, peut être mesurée en prenant des échantillons successifs de sang. Lorsqu'on compare les mesures obtenues aux mesures du DOH (le BIS dans notre cas), on remarque que les mesures du DOH accusent un retard par rapport aux concentrations plasmatiques. La raison de ce décalage vient du fait que la dynamique entre le sang et le site effet, qui est le cerveau pour une anesthésie générale, n'est pas modélisée. Il a été proposé par [SHEINER et al. 1979] d'augmenter le modèle PK par un compartiment représentant le site effet et connecté au compartiment central. Ce compartiment est introduit pour prendre en compte le



transitoire entre l'évolution de la concentration plasmatique et de la concentration au niveau du système nerveux [SCHNIDER et al. 1994] et traduit une dynamique d'ordre 1 entre le sang et le cerveau. Par conséquent, on peut représenter la concentration au site effet en fonction de la concentration plasmatique par :

$$\dot{x}_{an4} = -k_{e0}x_{an4} + k_{e0}\frac{x_{an1}}{v_1}, \quad (2.3)$$

La combinaison de (2.2) et (2.3) donne la représentation d'état suivante du modèle augmenté illustré par la Figure 2.1

$$\dot{x}_{an}(t) = Ax_{an}(t) + Bu_{an}(t) \quad (2.4)$$

avec

$$A = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0}/v_1 & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

où  $x = [x_{an1} \ x_{an2} \ x_{an3} \ x_{an4}]'$ ,  $x_{an1}(t)$ ,  $x_{an2}(t)$ ,  $x_{an3}(t)$  sont les masses (en g) du propofol dans les différents compartiments,  $x_{an4}(t)$  représente la concentration (en g/l) au site effet et  $u_{an}(t)$  est le taux d'infusion (en g/min) de l'anesthésique.

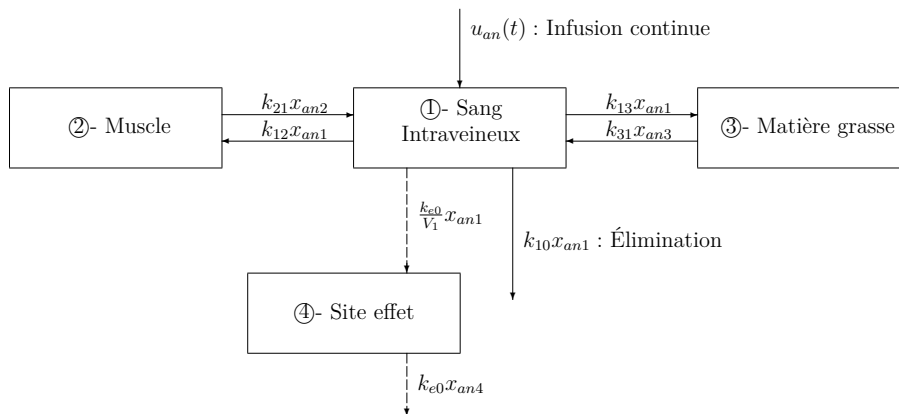


FIGURE 2.1 – Le modèle pharmacocinétique PK à trois compartiments augmenté par un compartiment site effet

Les paramètres  $k_{ij}$  sont fonctions des caractéristiques du patient (poids, âge, taille,...). Il existe plusieurs modèles empiriques, liant les paramètres du modèle aux caractéristiques du patient, qu'on verra en détail dans la section suivante.

La concentration au site effet  $x_{an4}(t)$ , impossible à mesurer dans la pratique, est directement reliée à l'effet clinique de la drogue (la profondeur de l'anesthésie, DOH et DOA). Cette relation est généralement non-linéaire et il n'existe pas une unique fonction pour sa modélisation. Néanmoins, elle est habituellement modélisée par la fonction de Hill [HILL 1910] comme pour la mesure du DOH, le BIS, (voir section 2.3.1) ou pour la mesure de la relaxation musculaire NMB (Neuro Muscular Blockade) [WEATHERLEY et al. 1983].

Soit  $E$  l'effet clinique échelonné de  $E = E_{max}$  dans le cas d'absence de drogue à  $E = 0$  pour l'effet maximal, la concentration au site effet correspondant à  $E = E_{max}/2$  est notée  $EC_{50}$ . Le choix habituel de la forme de  $E(x_{an4})$  est donné dans la littérature par la fonction de Hill (appelée aussi la fonction sigmoïdale) :

$$E(x_4(t)) = E_{max} \left( 1 - \frac{x_{an4}^\gamma(t)}{x_{an4}^\gamma(t) + EC_{50}^\gamma} \right) \quad (2.5)$$

Le paramètre  $\gamma$ , appelé le degré de Hill, modélise le degré de la non-linéarité de l'équation (2.5).

### 2.2.3 Les paramètres du modèle

Si on suppose que le modèle PK augmenté (2.4) décrit suffisamment bien la dynamique entre le débit d'infusion de la drogue  $u_{an}$  et la concentration au site effet  $x_{an4}$ , il reste l'ensemble de sept paramètres ( $k_{10}, k_{12}, k_{13}, k_{21}, k_{31}, k_{e0}, v_1$ ) à identifier pour un modèle à trois compartiments. Ces paramètres dépendent de différentes caractéristiques du patient (poids, âge, taille, ...) et une stratégie d'identification sur une population donnée permet de trouver l'expression de chaque paramètre en fonction de ces caractéristiques.

Dans la littérature, il existe plusieurs modèles empiriques donnant l'expression de ces paramètres pour un agent anesthésique donné. Pour le propofol, par exemple, [COPPENS et al. 2011] liste 9 modèles pour enfants. Pour les adultes, on peut citer les modèles de [SCHNIDER et al. 1998], [SHÜTTLER et IHMSEN 2000], [YAMASHITA et al. 2010] ou [MARSH et al. 1991].

Pour le remifentanyl, par contre, on trouve moins de modèles. La raison principale pour cela est que le contrôle de l'analgésie a reçu moins d'attention comparé au contrôle de l'hypnose avec l'utilisation du propofol. La dynamique très rapide du remifentanyl pourrait aussi contribuer à cela puisqu'elle rend le processus d'identification plus difficile sur le système une fois équilibré. Les modèles les plus utilisés pour le remifentanyl sont celui à trois compartiments de [MINTO et al. 1997] pour les adultes ou à deux compartiments de [RIGBY-JONES et al. 2007] pour les enfants. [SOLTESZ et al. 2012b] remarque que ces deux modèles sont similaires pour les deux premiers compartiments et pour le débit d'élimination.

Dans cette thèse, pour la validation et la simulation des lois de commande, nous nous sommes basés sur le modèle de Schnider pour le propofol (hypnose) et sur le modèle de Minto pour le remifentanyl (analgésie). On précise que, dans ces deux modèles, l'âge est donné en année, le poids en kg et la taille en cm. Le détail de ces deux modèles et les motifs de leur choix sont donnés dans la suite.

### Modèle de Schnider

Le modèle de Schnider (Table 2.1) a été obtenu par une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique sur un ensemble de 24 patients (11 femmes et 13 hommes) avec un intervalle de poids 44-123 kg, un intervalle d'âge 25-81 ans et un intervalle de taille 155-196 cm.

Paramètre	Marsh	Schnider
$v_1(L)$	0.288 poids	4.27
$v_2(L)$	0.463 poids	$18.9 - 0.391(\text{âge} - 53)$
$v_3(L)$	2.893 poids	238
$k_{10}(\text{min}^{-1})$	0.119	$[0.189 + 0.0456(\text{poids} - 77) - 0.0681(\text{LBM} - 59) + 0.0265(\text{taille} - 177)]/v_1$
$k_{12}(\text{min}^{-1})$	0.112	$[1.29 - 0.024(\text{âge} - 53)]/v_1$
$k_{13}(\text{min}^{-1})$	0.042	$0.836/v_1$
$k_{21}(\text{min}^{-1})$	0.055	$[1.29 - 0.024(\text{âge} - 53)]/v_2$
$k_{31}(\text{min}^{-1})$	0.0033	$0.836/v_3$
$k_{e0}(\text{min}^{-1})$	0.26	0.456

TABLE 2.1 – Paramètres des modèles de Marsh et de Schnider pour le propofol

La LBM (pour Lean Body Mass), appelée en français " la masse corporelle maigre" est un composant de la masse corporelle, calculée en soustrayant le poids corporel de graisse  $BF$  du poids corporel total  $BW$

$$LBM = BW - BF \quad (2.6)$$

Pour son estimation on utilise la formule de James [JAMES 1976] comme suit :

$$\text{Homme : } LBM = 1.1 \text{ poids} - 128(\text{poids}/\text{taille})^2$$

$$\text{Femme : } LBM = 1.07 \text{ poids} - 148(\text{poids}/\text{taille})^2$$

Les volumes  $v_1$  et  $v_3$  (ainsi que  $k_{13}$  et  $k_{31}$ ) sont considérés constants, tandis que le volume  $v_2$  (ainsi que  $k_{12}$  et  $k_{21}$ ) dépend uniquement de l'âge : il diminue avec l'avancement de l'âge. Ceci implique que les dynamiques de la circulation de la drogue vers ou à partir du troisième compartiment (la matière grasse) sont identiques pour tous les patients. Par contre, alors que la dynamique de circulation de la drogue du compartiment central vers le deuxième compartiment,  $k_{12}$ , ralentit avec l'âge, la dynamique inverse, du deuxième compartiment vers le compartiment central,  $k_{21}$ , accélère avec l'âge.

Le taux d'élimination  $k_{10}$  est l'unique paramètre qui dépend de la taille et du poids d'une manière un peu compliquée (voir Figure 2.2) mais il ne dépend pas de l'âge. Sa valeur influence directement le débit d'infusion  $u_{an}(t)$  en régime permanent puisqu'il faut remplacer au fur et à mesure la quantité de la drogue éliminée durant la phase de maintenance.

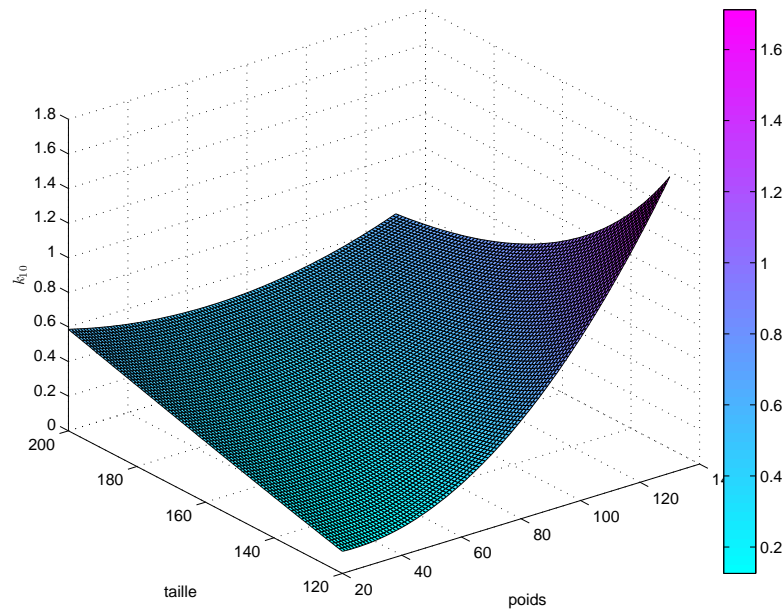


FIGURE 2.2 – La variation du taux d'élimination  $k_{10}$  suivant la taille et le poids

Le modèle de Schnider intègre une estimation pour  $k_{e0}$  d'environ  $0.456 \text{ min}^{-1}$ . Ce paramètre modélise en quelque sorte le retard que prend la concentration au site effet pour atteindre son maximum par rapport à la concentration du compartiment central. Une valeur assez grande de  $k_{e0}$  signifie que la concentration au site effet s'équilibre instantanément avec le compartiment central. Du coup,  $x_{an4}(t) = x_{an1}(t)/v_1 \forall t \geq 0$  et le système (2.4) se réduit un système d'ordre 3 comme dans [HADDAD et al. 2003].

[ABSALOM et al. 2009] dresse une étude comparative entre le modèle de Schnider et celui de Marsh (Table 2.1). Le modèle de Schnider semble être le modèle le plus adéquat en incluant plusieurs caractéristiques en particulier l'âge, permettant ainsi d'ajuster les doses pour les patients âgés.

### Modèle de Minto

Dans le cas du remifentanyl, on considère le modèle de Minto donné par la Table 2.2. C'est également un modèle à trois compartiments avec une estimation de  $k_{e0}$ . L'étude a été réalisée sur 65 volontaires dont l'âge varie entre 20 et 85 ans. Les paramètres de ce modèle dépendent de l'âge et de la LBM qu'on estime à partir de la taille et du poids du patient. À l'exception de  $k_{31}$  et  $k_{e0}$  qui ne dépendent que de l'âge, la variations des autres

Paramètre	Estimation
$v_1(L)$	$5.1 - 0.0201(\hat{age} - 40) + 0.072(LBM - 55)$
$v_2(L)$	$9.82 - 0.0811(\hat{age} - 40) + 0.108(LBM - 55)$
$v_3(L)$	5.42
$k_{10}(min^{-1})$	$[2.6 - 0.0162(\hat{age} - 40) + 0.0191(LBM - 55)]/v_1$
$k_{12}(min^{-1})$	$[2.05 - 0.0301(\hat{age} - 40)]/v_1$
$k_{13}(min^{-1})$	$[0.076 - 0.00113(\hat{age} - 40)]/v_1$
$k_{21}(min^{-1})$	$[2.05 - 0.0301(\hat{age} - 40)]/v_2$
$k_{31}(min^{-1})$	$[0.076 - 0.00113(\hat{age} - 40)]/v_3$
$k_{e0}(min^{-1})$	$0.595 - 0.007(\hat{age} - 40)$

TABLE 2.2 – Paramètre du modèle de Minto pour le remifentanil

paramètres du modèle de Minto est un peu compliquée du fait que  $v_1$  et  $v_2$  dépendent de l'âge et de façon non-linéaire de la taille et du poids.

**Remarque 2.1** Le modèle de Minto a été choisi car on a considéré le remifentanil comme notre substance d'analgésie lors de la synthèse de contrôleurs. Cependant, les données expérimentales utilisées, dans le chapitre 6, pour modéliser la réaction de la surface pupillaire ont été obtenues avec une drogue analgésique à base d'alfentanil : le rapifen. Le modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique utilisé pour l'estimation de la concentration au site effet est, dans ce cas, celui de [MAITRE et al. 1987] donné par la Table 2.3. L'écriture ( $\hat{age} > 40$ ) exprime un test logique qui vaut 1 si l'âge du patient est plus grand que 40 et 0 sinon.

Paramètre	Estimation
$v_1(L)$	Homme : 0.111poids. Femme : 0.128poids
$k_{10}(min^{-1})$	$0.3562 - \frac{0.00269}{v_1}(\hat{age} - 40)(\hat{age} > 40)$
$k_{12}(min^{-1})$	0.104
$k_{13}(min^{-1})$	0.017
$k_{21}(min^{-1})$	0.0673
$k_{31}(min^{-1})$	$0.0126 - 0.000113(\hat{age} - 40)(\hat{age} > 40)$
$k_{e0}(min^{-1})$	0.77

TABLE 2.3 – Paramètre du modèle de Maitre pour l'alfentanil

### 2.3 Les indicateurs de l'anesthésie

La recherche d'un moyen fiable et aisé pour évaluer la profondeur de l'anesthésie a toujours fait partie des préoccupations des médecins anesthésistes. Le but fondamental

de mesurer la profondeur de l'anesthésie est d'éviter les sous ou surdosages. En effet, un surdosage peut être synonyme d'effets secondaires et de délais de réveil et de séjour en salle de surveillance post-opération plus importants. Un sous-dosage, quant à lui, se manifeste par le maintien de la conscience et par un souvenir de la période chirurgicale qui traumatise les patients qui l'ont expérimenté.

Plusieurs travaux se sont intéressés à l'étude et à la proposition d'indicateurs fiables pour l'anesthésie. Parmi ces indicateurs on trouve la fréquence cardiaque dont une analyse de variabilité proposée par [DE JONCKHEERE et al. 2012] et [BALOCCHI et al. 2005] a permis d'introduire l'ANI (for Autonomic Nervous Index) pour la profondeur de l'analgésie. D'autres indicateurs comme la pression artérielle, les grimaces, l'électrocardiogramme (ECG), la différence de l'entropie (exprimant le degré de désordre du tracé EEG qui diminue avec l'approfondissement de l'anesthésie), le BIS (voir ci-dessous), la réaction pupillaire (voir section 2.3.2) et bien d'autres peuvent être trouvés dans [GENTILINI et al. 2002], [MATHEWS et al. 2007], [STRUYS et al. 2007], [HUIKU et al. 2007] ou [USHIYAMA et al. 2008].

Il est important de noter que certains de ces indicateurs sont parfois utilisés pour estimer la profondeur de l'hypnose et de l'analgésie en même temps comme c'est le cas pour le BIS [CAIADO et al. 2013]. Dans cette thèse on considère le BIS comme l'indicateur de l'hypnose uniquement et on utilise la réaction pupillaire pour construire un indicateur pour la profondeur de l'analgésie. Sans modèle mathématique les reliant à l'ajout de drogue dans le corps, les autres indicateurs sont difficilement utilisables dans une stratégie de commande en boucle fermée.

### 2.3.1 Le BIS

Parmi les différents indicateurs pour la profondeur de l'hypnose, le plus utilisé, de loin, est le Bispectral index (BIS) [JOHANSEN et SEBEL 2000] [SEBEL et al. 1997]. C'est un signal issu de l'analyse spectrale du signal électroencéphalogramme (EEG), qui permet de quantifier le niveau de conscience d'un patient entre 0 et 100. L'EEG est recueilli à partir d'électrodes autocollantes à usage unique disposées sur les zones glabres du scalp (front, tempes, voire vertex en cas de calvitie) après dégraissage de la peau. Ces électrodes sont reliées à un convertisseur amplificateur lui-même relié à un moniteur spécifique (fabriqué par Aspect Medical System, Inc., Newton, USA) par un câble numérique (Figure 2.3).

Une valeur nulle pour le BIS correspond au DOH le plus élevé possible (état d'un patient entièrement hypnotisé). En l'absence d'effet clinique, la valeur du BIS s'approche du 100 (état d'un patient pleinement conscient). L'intérêt de cet indicateur est qu'il peut être relié à la concentration au site effet  $x_{an4}(t)$ , impossible à mesurer dans la pratique. La valeur du BIS peut être décrite de manière empirique par une fonction sigmoïde



FIGURE 2.3 – La mesure du BIS

décroissante (fonction de Hill [HILL 1910]) donnée par l'équation (2.7) et illustrée sur la Figure 2.4 :

$$y_{BIS}(x_{an4}(t)) = y_{BIS_0} \left( 1 - \frac{x_{an4}^{\gamma}(t)}{x_{an4}^{\gamma}(t) + EC_{50}^{\gamma}} \right), \quad (2.7)$$

Le  $y_{BIS_0}$  correspond à la valeur du BIS du patient réveillé,  $EC_{50}$  à la concentration de drogue associée à 50% de l'effet maximum et  $\gamma$  est un paramètre modélisant le degré de la non-linéarité. Des valeurs typiques pour ces paramètres sont  $y_{BIS_0} = 100$ ,  $EC_{50} = 3.4 \mu\text{g/ml}$  et  $\gamma = 3$ .

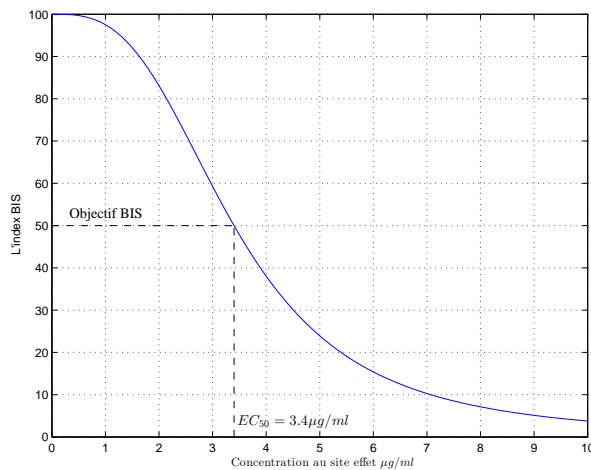


FIGURE 2.4 – Le BIS en fonction de la concentration au site effet

Pendant une opération, le *BIS* doit être amené et maintenu proche de 50, ou tout au moins dans un intervalle compris entre 40 et 60. Si on choisit la valeur cible du BIS à 50, la fonction linéarisée du BIS autour de cette valeur BIS cible est donnée par [HADDAD

et al. 2003] :

$$\begin{aligned}
 y_{BIS}(x_{an4}(t)) &\simeq y_{BIS}(EC_{50}) - y_{BIS_0} \cdot EC_{50}^y \cdot \\
 &\frac{\gamma x_{an4}^{y-1}(t)}{(x_{an4}^y(t) + EC_{50}^y)^2} \Big|_{x_{an4}=EC_{50}} \cdot (x_{an4}(t) - EC_{50}) \\
 &= BIS_0 - \alpha x_{an4}(t)
 \end{aligned} \tag{2.8}$$

avec  $\alpha = 22.06$  et  $BIS_0 = 125$ .

Le BIS peut alors s'écrire en fonction de l'état du modèle PK/PD (2.4) de la façon suivante :

$$y_{BIS} = Cx_{an} + BIS_0 \tag{2.9}$$

avec  $C = [0 \ 0 \ 0 \ -\alpha]$ .

### 2.3.2 La réaction pupillaire

Dans cette thèse, nous utilisons la réaction de la surface pupillaire pour construire un indicateur pour la profondeur de l'analgésie. Les travaux de [MAZEROLLES 2009] et [BARVAIS et al. 2003] démontrent que la surface pupillaire varie en fonction de la stimulation douloureuse et que cette réponse donne une meilleure indication sur la concentration du remifentanyl au site effet comparée à l'activité hémodynamique (rythme cardiaque, pression artérielle) ou à la mesure du BIS. L'avantage majeur de la pupille par rapport à ces indicateurs qui présentent un retard de réponse est qu'elle réagit immédiatement à une stimulation douloureuse.

Il existe sur le marché des produits comme le VIDÉOALGOGRAPH (VAG) (développé par la société Syanpsys, Marseille), est composé d'une caméra infrarouge reliée à un ordinateur. La caméra comprend un capteur de l'iris qui permet d'enregistrer la surface de la pupille par analyse de contraste. La caméra enregistre en permanence la surface de la pupille qui, lorsqu'on la compare à une surface de référence, permet de calculer sa variation (en %) qui sera exploitée pour estimer la profondeur de l'analgésie du patient. La surface de référence est prise en début de l'opération, après endormissement du patient. Le dispositif de la caméra et le logiciel de calcul de la variation de la surface pupillaire est donné par la Figure 2.5.

Nous proposons dans cette thèse de définir comme indicateur de la profondeur de l'analgésie, l'amplitude minimale de stimulation qui induit une variation significative de la surface pupillaire. Afin d'éviter les petites variations qui sont d'origine naturelle (sans stimulation, dues à la modification du tonus du patient), on définit un seuil de réaction



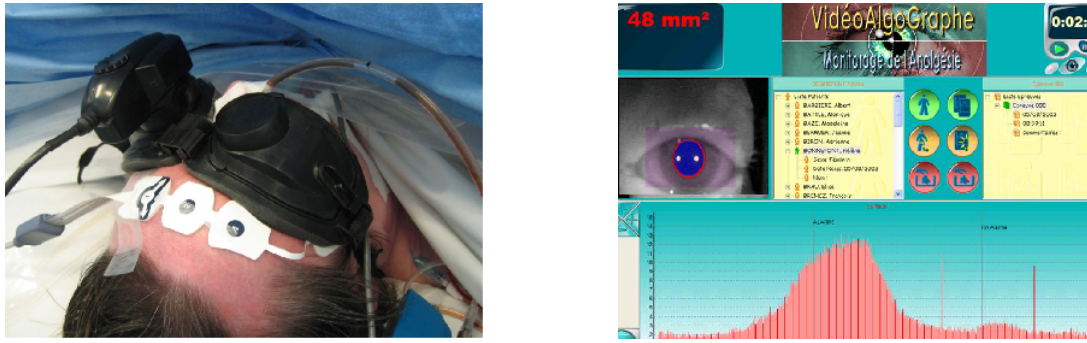


FIGURE 2.5 – La caméra du VAG et le logiciel associé, Synapsys [COFFY 2010]

minimal  $\Theta$ . Le protocole permettant d'estimer la profondeur de l'analgésie consiste à envoyer au patient des impulsions électriques successives d'intensité croissante jusqu'à ce que la variation de la surface pupillaire dépasse le seuil  $\Theta$ . L'amplitude de cette dernière impulsion est la valeur de la DOA du patient. Ce protocole est à refaire à chaque fois qu'on veut connaître la DOA du patient.

Pour exprimer la DOA en fonction de la concentration au site effet, le chapitre 6 propose une modélisation de la variation de la surface pupillaire en fonction de la concentration de la drogue au site effet et de l'amplitude de l'impulsion envoyée. Cette modélisation est ensuite exploitée pour calculer une fonction non-linéaire reliant l'indicateur de la profondeur de l'analgésie proposé (l'amplitude minimale de stimulation qui induit une variation significative de la surface pupillaire) à la concentration au site effet.

## 2.4 Caractéristiques et contraintes des modèles d'anesthésie

Les modèles d'anesthésie présentent plusieurs caractéristiques et contraintes qui rendent le problème de commande complexe. Dans cette section, on fait le point sur les plus importantes d'entre elles communes à l'hypnose et l'analgésie. Les caractéristiques et contraintes propres à chacune de ces composantes de l'anesthésie seront présentées plus tard séparément.

### 2.4.1 Système positif

Plusieurs systèmes physiques, issus de différentes disciplines (Biologie, Médecine, Économie, ..), sont caractérisés par le fait que leurs états et entrées sont toujours non-négatifs. Ceci est décrit mathématiquement par ce qu'on appelle les systèmes positifs [HADDAD et al. 2010]. Notre système patient modélisé du point de vue anesthésie est une bonne illustration de ces systèmes. En effet, la concentration (la masse) de la drogue dans les compartiments du corps ne peut prendre une valeur négative et la seule action possible est l'ajout de drogue ( $u \geq 0$ ). Ce type de système est formellement défini de la

manière suivante :

**Définition 2.1** Si on considère le système (2.4) :

$$\dot{x}_{an}(t) = Ax_{an}(t) + Bu_{an}(t), x_{an}(0) = x_0, t \geq 0$$

avec  $x_0 \in \mathbb{R}_+^4$  et une commande positive  $u_{an}(t) \geq 0 \forall t \geq 0$ , on dit que le système est positif si l'état  $x(t)$  reste dans  $\mathbb{R}_+^4$ ,  $\forall t \geq 0$ . Ceci est vrai si et seulement si les éléments hors diagonaux de la matrice A sont positifs :  $A_{ij} \geq 0, i \neq j$ . On dit que la matrice A est une matrice Metzler.

Les trajectoires des états, qui représentent dans notre cas la concentration ou la masse de la drogue dans les différents compartiments, demeurent dans l'orthant positif.

#### 2.4.2 Multiplicité (dispersion) des dynamiques

Quel que soit le patient considéré et quel que soit le modèle utilisé pour l'estimation des paramètres, la dynamique du métabolisme et de circulation du propofol dans le compartiment central ainsi qu'au site effet est dix fois plus rapide qu'au niveau des muscles, et même cent fois plus rapide qu'au niveau de la matière grasse. Pour un patient type (âge = 53 ans, poids = 77 kg, taille = 177 cm) de sexe masculin, la dynamique de circulation / élimination du propofol selon le modèle de Schnider en boucle ouverte est caractérisée par les pôles suivants :

$$\{p_1, p_2, p_3, p_4\} = \{-0.9413, -0.0450, -0.0024, -0.4560\}$$

**Remarque 2.2** Vu la forme de la matrice A dans le modèle (2.4), on peut remarquer que le pôle correspondant à la dynamique du site effet  $x_{an4}$  est  $p_4 = -k_{e0}$ .

Cette caractéristique de dispersion des dynamiques doit être prise en compte lors de la synthèse de lois de commande en boucle fermée étant donné que le BIS est directement relié à la concentration au site effet (équation (2.7)) qui est une dynamique rapide.

#### 2.4.3 Variabilité des patients

Dans le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) décrit dans ce chapitre, il est d'usage de distinguer deux types d'incertitudes : l'incertitude causée par la variabilité inter-patients (c'est-à-dire, la variabilité observée entre les différents individus), et l'incertitude provenant de la variabilité intra-patient (à savoir, la variabilité observée pour une personne en particulier). Dans cette thèse, on ne s'intéresse qu'à la variabilité inter-patients qu'on peut estimer grâce aux modèles choisis mais les principes décrits par

la suite s'adaptent directement aux incertitudes intra-patients dès lors qu'on considère le modèle comme étant incertain. La variabilité intra-patient est supposée comprise dans la variabilité inter-patients.

Si on considère, par exemple, le modèle de Schnider, seuls trois des paramètres ( $k_{10}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ) dépendent des caractéristiques du patient. Pour un ensemble de patients, ces paramètres sont donc définis dans des intervalles  $\underline{k}_{ij} \leq k_{ij} \leq \bar{k}_{ij}$ . La combinaison de ces bornes permet de définir un polytope de  $N = 2^3 = 8$  sommets où  $A^{[i]}$  correspond à  $A$  dans chaque sommet  $i = 1, \dots, N$ . On peut finalement déduire que la matrice  $A$  est incluse dans ce polytope et peut être exprimée par une combinaison linéaire de tous les sommets, à savoir :

$$A = \sum_{i=1}^N \lambda_i A^{[i]}, \text{ avec } \sum_{i=1}^N \lambda_i = 1, \lambda_i \geq 0 \quad (2.10)$$

De la même manière, si on considère  $\alpha$  variant entre  $\alpha_{min}$  et  $\alpha_{max}$  la matrice de sortie  $C$  du BIS linéarisé autour d'une valeur BIS cible (équation (2.9)) est incluse dans un polytope à deux sommets et peut être exprimée par :

$$C = \sum_{j=1}^2 v_j C^{[j]}, \text{ avec } \sum_{j=1}^2 v_j = 1, v_j \geq 0 \quad (2.11)$$

De la même manière,  $BIS_0$  est aussi incertain et compris dans un intervalle  $[BIS_{0min} \text{ } BIS_{0max}]$ .

#### 2.4.4 Limitation de la commande

Le débit d'injection de la drogue dans le compartiment central  $u(t)$  doit rester à la fois positif et borné. En effet, le débit à injecter ne peut pas être négatif vu que la drogue injectée ne peut plus être retirée et il ne doit pas excéder le débit maximal  $u_{max}$  caractérisant la limite supérieure que peut injecter le pousse seringue (l'actionneur).

$$0 \leq u(t) \leq u_{max} \quad (2.12)$$

Par ailleurs, le changement du débit d'injection ne peut pas être effectué instantanément. Ceci est caractérisé par la saturation de la vitesse de l'actionneur qui limite les variations rapides du débit. Comme la saturation en amplitude, la saturation en vitesse du pousse seringue constitue une contrainte qui peut pénaliser la commande du système. Dans la suite de ce travail, nous ne prendrons pas en compte la saturation en vitesse mais les résultats présentés pourraient être étendus à ce cas de figure.

## 2.5 État de l'art : Commande d'anesthésie

Plusieurs travaux ont traité et proposé des algorithmes de commande pour l'anesthésie. Dans cette partie on présente un état de l'art sur les principaux travaux sachant bien qu'il en existe aussi d'autres qui ne sont pas abordés tels que la commande floue [PAWADE et al. 2013], [SHIEH et al. 2008] ou des algorithmes de commande basés sur l'expérience des anesthésistes [RUDOLPH et al. 1999] qui ne rentrent pas dans le champs de la communauté de *Contrôle*.

Sur l'ensemble des travaux existants dans la littérature, on peut clairement distinguer deux approches pour la synthèse de contrôleur. La première peut être qualifiée d'approche empirique dans la mesure où le réglage des paramètres du contrôleur se fait plutôt d'une façon manuelle en s'appuyant sur des tests applicatifs comme le réglage de PID [SOLTESZ et al. 2011], [HEUSDEN et al. 2014]. La deuxième approche est une approche fondamentale où la synthèse du contrôleur est faite dans un cadre théorique formel avec un essai applicatif ou pas [HADDAD et al. 2010]. La majorité des travaux sont de la première approche, ce travail fait partie de la deuxième.

Dans certains travaux de la première approche on peut noter que les auteurs commencent par une étape d'identification pour l'estimation des paramètres du modèle PK/PD à partir d'une base de données locale [SOLTESZ et al. 2012a]. De plus, pour simplifier, d'autres optent pour la réduction du modèle PK/PD en considérant que la concentration au site effet se stabilise instantanément avec la concentration plasmatique ce qui permet de supprimer le compartiment du site effet  $x_{an4}$  [HADDAD et al. 2003].

Dans notre approche, par contre, l'estimation des paramètres du modèle PK/PD est obtenue grâce aux modèles empiriques présentés auparavant et la synthèse de contrôleur est faite ensuite sur le système global sans aucune simplification. Les stratégies de commande élaborées sont souvent testées par simulation sur MATLAB SIMULINK quand celles de la première approche sont testées sur des patients réels en bloc opératoire.

### 2.5.1 Commande de l'hypnose

Les approches les plus répandues pour la commande de la profondeur de l'hypnose en boucle fermée sont les PID, la commande prédictive et la commande adaptative. Les deux dernières approches nécessitent beaucoup de calculs pour la mise à jour des paramètres (pour la commande adaptative) et pour la minimisation de la fonction de coût (pour la commande prédictive). Les paramètres des PID sont réglés de façon manuelle afin de trouver un bon équilibre entre performances et robustesse. Il est important de noter que les performances (temps de réponse, dépassement, ...) et la robustesse (marge de phase, marge de gain) sont évaluées sur un ensemble fini supposé représentatif de tous les patients.

### 2.5.1.1 Commande à base de PID

Plusieurs auteurs ont abordé le problème d'asservissement du DOH par le biais de contrôleurs PID. Après une phase d'induction effectuée par un contrôle manuel et une fois le DOH adéquat atteint, [ABSALOM et al. 2002] propose un asservissement à base de PID pour réguler la quantité de propofol à administrer pendant la phase de maintenance. Dans [ABSALOM et KENNY 2003], de petits ajustements ont été apportés aux constantes de gain utilisées dans l'algorithme précédent pour assurer un DOH adéquat chez tous les patients avec une meilleure précision. Dans sa thèse, [SOLTÉSZ 2013] a développé différentes lois de commande à base de PID. Dans [SOLTÉSZ et al. 2011], il est proposé une méthode alternative où un contrôleur PID robuste est utilisé pour la phase initiale de l'anesthésie au cours de laquelle il n'y a pas de stimulation chirurgicale. Puisque le réglage de ce PID a été fait en prenant en compte un ensemble de patients, ceci implique du conservatisme, à savoir des performances qui seront dégradées comparées à celles d'un PID réglé individuellement. Pour réduire le conservatisme de ce PID, la réponse du patient est ensuite analysée pour ajuster de nouveau le contrôleur au cours de la chirurgie. [SOLTÉSZ et al. 2012a] présente aussi un système de commande robuste à base de PID pour contrôler le débit du propofol à injecter à des enfants et compare les résultats avec ceux obtenus sur des adultes.

### 2.5.1.2 Commande adaptatif

Les techniques de commande adaptative sont bien adaptées au cas où le modèle est mal connu et évolutif (variabilité inter et intra-patient) mais nécessite une estimation en ligne des paramètres du modèle et/ou du contrôleur au cours du temps, ce qui les rend plus complexes à implémenter. La convergence des paramètres et leur initialisation peut aussi parfois être problématique et engendrer des problèmes pendant les transitoires.

[HADDAD et al. 2003] a développé une stratégie de contrôle adaptatif pour la régulation d'une consigne de niveau pour un système linéaire compartimental non-négatif et incertain. Cette approche, basée sur les méthodes de Lyapunov, garantit la stabilité asymptotique du point d'équilibre ciblé et permet aussi d'assurer la positivité du système en boucle fermée. Hormis la difficulté de trouver les lois d'adaptation adéquates, il est difficile de régler les paramètres initiaux. Dans l'article, les auteurs ne donnent pas de règle pour cela.

Les mêmes auteurs proposent dans [HADDAD et al. 2011] une structure de commande neuro-adaptative pour estimer l'état du patient avec des mesures bruitées du BIS. La synthèse de ce contrôleur est basée sur des fonctions de Lyapunov pour assurer une erreur bornée et garantir la positivité du système.

### 2.5.1.3 Contrôle prédictif

Plusieurs autres travaux ont exploité le contrôle prédictif pour la régulation de l'injection de la drogue. [IONESCU et al. 2008] présente une application de la commande prédictive sur des patients subissant une opération chirurgicale. L'objectif est l'optimisation d'une fonction de coût. La robustesse du contrôleur est analysée et les résultats sont comparés à d'autres travaux. [FURUTANI et al. 2005] utilise un MPC avec identification en ligne des paramètres du patient est tenant compte des infusions continues et alternatives et des situations de risque. [ROBAYO et al. 2010] met en œuvre une procédure de contrôle prédictif pour l'estimation du temps de retard introduit par le temps de calcul utilisé par le moniteur du BIS et l'estimation des paramètres de la courbe de Hill.

### 2.5.2 Commande de l'analgésie

Concernant la commande de l'analgésie, peu de travaux se sont intéressés à l'automatisation de la procédure. En effet, la majorité de ces travaux sont faits par des anesthésistes et publiés dans les journaux de la communauté biomédicale. Par exemple, [DE JONCKHEERE et al. 2013] propose un algorithme de commande en définissant des zones pour l'état d'analgésie selon l'ANI du patient (insuffisant, correct, trop analgésié) et ajuste, ensuite, les quantités de drogue à injecter. [CORTES et al. 2007] propose un système de communication reliant les seringues d'injection aux différents indicateurs cliniques.

#### 2.5.2.1 Commande prédictive MPC

[GENTILINI et al. 2002] et [SCHANIEL et al. 2001] ont développé un système de commande en boucle fermée pour l'administration de l'alfentanil pendant une anesthésie générale. Le système est basé sur un modèle de commande prédictive qui calcule la dose de drogue à injecter pour contrôler la pression artérielle et la concentration de drogue dans le plasma qui est prédite par le modèle pharmacocinétique.

En utilisant la même technique de commande (MPC), [FURUTANI et TSURUOKA 2010] présente un contrôleur pour l'hypnose et l'analgésie en simultané. En entrée, le contrôleur ajuste les doses de propofol et de remifentanil pour réguler le BIS (pour l'hypnose) et la variation de l'entropie (pour l'analgésie).

#### 2.5.2.2 Commande avec PID

[SOLTESZ et al. 2012b] propose une extension de son travail sur la commande de l'hypnose par un bouclage à base de PID en prenant en compte aussi l'asservissement de l'état de l'analgésie. Le système commandé est de type MISO (Multiple input, single output) puisque le seul indicateur considéré est le BIS qui est, là, fonction de la concentration au site effet des deux drogues (remifentanil et propofol) dont les débits d'injection constituent les deux entrées.

## 2.6 Conclusion

Ce bref aperçu sur la littérature de la modélisation et la commande de l'anesthésie nous permet d'avancer les constatations suivantes :

1. Il existe peu de travaux traitant l'analgésie comparé à l'hypnose et en grande partie faits par la communauté du biomédicale.
2. L'indicateur "de référence" pour l'analgésie n'existe pas contrairement à l'hypnose (le BIS).
3. Dans la majorité des travaux existants, on trouve peu de résultats théoriques qui garantissent la stabilité et la convergence de l'indicateur choisi.
4. La saturation de la commande (en amplitude et en vitesse) ainsi que la dispersion des dynamiques et la variabilité des patients en considérant toute les combinaisons possibles des caractéristiques sur des intervalles sélectionnés ne sont pas directement et simultanément traitées dans la littérature.
5. Sur la commande d'analgésie, il n'existe aucun travail modélisant la variation de la surface pupillaire et la considérant comme indicateur de la DOA.

C'est à partir de ces constats que nous avons bâti les constitutions de cette thèse qui seront présentées dans les chapitres suivants.

## **Deuxième partie**

### **Commande de l'hypnose**





## Introduction de la deuxième partie

La deuxième partie de ce manuscrit est consacrée à la commande de la composante hypnose de l'anesthésie avec l'hypothèse qu'elle est réalisée seule ou du moins sans interaction avec la composante analgésie si elles sont effectuées simultanément. Dans ce cas, le système à commander (le patient) comporte une seule entrée (le débit de propofol) et une seule sortie (le BIS).

De manière générale, en pratique, le contrôle effectué par le médecin anesthésiste pour assurer au patient un état d'endormissement adéquat ( $y_{BIS} = 50$ ) est décomposé en deux parties. Dans un premier temps, il effectue une injection de bolus pour amener rapidement le patient à un état d'inconscience pas trop loin de la consigne, ce qu'on qualifie de phase d'induction (sous-section 1.6.1). Puis, pendant la phase de maintenance (sous-section 1.6.2), le contrôle est effectué soit en fixant un débit d'injection constant et patient-dépendant (contrôle manuel) et dans ce cas c'est le médecin anesthésiste qui sert de contrôleur en retouchant le débit au fur et à mesure des dérives de la sortie, soit en fixant un objectif de concentration au site effet et le système TCI (sous-section 1.7.2) calcule et ajuste le débit à injecter. Même si la deuxième méthode semble prendre plus de place en pratique, elle reste néanmoins en boucle ouverte et nécessite une attention de la part du médecin.

L'originalité de ce travail réside dans la stratégie de commande proposée permettant d'automatiser toute la procédure. En effet, en s'inspirant de la pratique, on propose une loi de commande à commutation qui, à partir d'un état initial d'un patient éveillé, applique une première commande en boucle ouverte pour ramener ce patient dans un voisinage

autour d'un point d'équilibre cible en un minimum de temps puis commute sur une deuxième commande en boucle fermée pour suivre des consignes du BIS. Rappelons le système patient :

$$\dot{x}_{an}(t) = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0}/v_1 & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix} x_{an}(t) + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u_{an}(t), \quad (\text{II-A})$$

$$y_{BIS}(t) = y_{BIS_0} \left( 1 - \frac{x_{an4}^y(t)}{x_{an4}^y(t) + EC_{50}^y} \right)$$

L'état de l'hypnose cible est donné par un  $y_{BIS}(t) = 50$ . Supposons que le point d'équilibre,  $x_e$ , du système (II-A) correspondant à cette valeur du BIS est unique (démonstration dans le chapitre suivant). Soit  $x = x_{an} - x_e$ , la stratégie de commande qu'on cherche à développer peut s'écrire sous la forme :

$$u(t) = \begin{cases} \mathcal{L}_{optimal}(x, t) & \text{si } x \notin \mathcal{X} \\ \mathcal{L}_{feedback}(x, t) & \text{si } x \in \mathcal{X} \end{cases} \quad (\text{II-B})$$

avec  $\mathcal{X} = \{x; x'Px \leq \eta^{-1}\}$  un ensemble invariant autour de  $x_e$ . L'accent est mis sur les garanties de convergence, de stabilité ainsi que sur l'amélioration des performances du système pour une telle approche.

Cette deuxième partie est organisée comme suit : après la présentation des contraintes de commande et le point d'équilibre cible, les deux prochains chapitres sont dédiés à la synthèse de commandes en boucle fermée, autour de ce point d'équilibre, de type retour d'état (chapitre 3) et retour de sortie dynamique (chapitre 4) sans puis avec intégrateur pour le suivi de références pour le BIS. Dans le chapitre 5, on se base sur les outils de commande optimale pour faire la synthèse de la commande en temps minimal permettant d'atteindre l'ensemble  $\mathcal{X}$ .





# Chapitre 3

## Synthèse de contrôleurs par retour d'état pour la maintenance

### Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>44</b>
<b>3.2</b>	<b>Caractéristiques et contraintes</b>	<b>44</b>
3.2.1	Point d'équilibre . . . . .	44
3.2.2	Changement de variables, système d'erreur . . . . .	45
3.2.3	Les contraintes sur le système d'erreur . . . . .	45
<b>3.3</b>	<b>Synthèse de contrôleurs par retour d'état</b>	<b>46</b>
3.3.1	Saturation de la commande . . . . .	46
3.3.2	Multiplicité (dispersion) des dynamiques . . . . .	48
3.3.3	Variabilité des patients . . . . .	51
3.3.4	Contraintes à satisfaire . . . . .	52
3.3.5	Limitation du gain du retour d'état $K$ . . . . .	54
3.3.6	Problème d'optimisation . . . . .	54
3.3.7	Illustration numérique . . . . .	55
<b>3.4</b>	<b>Synthèse de contrôleurs par retour d'état avec intégrateur</b>	<b>60</b>
3.4.1	Structure de commande . . . . .	60
3.4.2	Point d'équilibre . . . . .	61
3.4.3	Synthèse de contrôleur . . . . .	63
3.4.4	Discussion et problème d'optimisation . . . . .	65

3.4.5	Illustration numérique . . . . .	66
3.5	<b>Conclusion</b>	<b>70</b>

### 3.1 Introduction

Ce chapitre concerne l'analyse et la synthèse de lois de commande en boucle fermée pour la phase de maintenance. Le cadre général adopté est celui des systèmes saturés, contraints et incertains avec comme outil l'approche quadratique de Lyapunov basée sur les LMIs (linear matrix inequalities) et comme résultat des ensembles de stabilité ellipsoïdaux et des contrôleurs. La profondeur de l'hypnose (DOH) cible,  $y_{BIS} = 50$ , correspond à un point d'équilibre unique. Un changement de variables est fait pour prendre ce point comme origine et ainsi définir un système d'erreur. Les objectifs de commande et les contraintes sur le système (II-A) sont rappelées et ré-écrites dans la nouvelle base. La synthèse de contrôleur est réalisée sur le système d'erreur. Dans ce chapitre, on suppose que l'état du système est complètement disponible pour établir un retour d'état. L'effet de la variabilité des patients sur les ensembles de stabilité est discuté. La réponse BIS obtenue avec ce type de contrôleurs affichant une erreur statique en régime permanent, un intégrateur est ajouté au système de commande pour assurer un suivi de référence annulant cette erreur statique.

### 3.2 Caractéristiques et contraintes

Comme mentionné auparavant, l'objectif d'une anesthésie est le maintien du patient subissant une chirurgie dans un état d'endormissement convenable correspondant, en général, à une valeur du BIS égale à 50% du  $y_{BIS_0}$ . Cet objectif est caractérisé dans le modèle (II-A) par un point d'équilibre qu'on cherche à stabiliser.

#### 3.2.1 Point d'équilibre

Considérons une valeur du BIS cible égale à 50% du  $y_{BIS_0}$ . La concentration au site effet devra donc être égale à  $EC_{50}$  [HADDAD et al. 2003]. Fixant cette valeur de  $x_{an4}$ , on peut ensuite en déduire les valeurs des autres variables en cherchant le point d'équilibre du système (II-A).

En effet, si on pose  $A = [A_1 \ A_2 \ A_3 \ A_4]$  où  $A_i$  est la  $i^{\text{ème}}$  colonne de A et en fixant  $x_{4e} = EC_{50}$ , il résulte de (II-A) que, à l'équilibre :

$$[A_1 \ A_2 \ A_3 \ B] [x_{e1} \ x_{e2} \ x_{e3} \ u_e]' + A_4 EC_{50} = 0. \quad (3.1)$$

La matrice  $[A_1 \ A_2 \ A_3 \ B]$  étant non-singulière, il existe un point d'équilibre unique satis-

faisant l'équation (3.1), obtenu avec l'entrée  $u_e$  et pour lequel  $x_{4e} = EC_{50}$ . On peut ainsi déduire la valeur des variables d'état à l'équilibre

$$x_{e1} = x_{4e}v_1, \quad x_{e2} = \frac{k_{12}}{k_{21}}x_{e1}, \quad x_{e3} = \frac{k_{13}}{k_{31}}x_{e1}$$

et la valeur de la commande correspondant à cet équilibre est donnée par

$$u_e = k_{10}x_{e1}$$

### 3.2.2 Changement de variables, système d'erreur

À partir du système (II-A) et du point d'équilibre cible  $x_e$  qu'on veut stabiliser on fait le changement de variables suivant :  $x = x_{an} - x_e = [x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_4]'$  et  $u = u_{an} - u_e$ . Le système s'écrit alors :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu \\ y &= Cx \end{aligned} \tag{3.2}$$

avec  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $u \in \mathbb{R}^p$ ,  $y \in \mathbb{R}^m$ .  $y$  représente la variation de  $y_{BIS}$  autour de 50.

### 3.2.3 Les contraintes sur le système d'erreur

Dans ce modèle d'erreur, on ne considère plus le système comme étant positif puisque  $u$  et  $x$  peuvent prendre des valeurs négatives. Par contre, on va traiter le problème sous l'angle des systèmes contraints. On identifie deux types de contraintes : les contraintes physiques sur les états (concentrations et masse de la drogue) qu'on doit absolument vérifier lors de la synthèse d'un contrôleur et la contrainte sur la saturation de la commande qu'on peut autoriser. Des contraintes d'objectifs peuvent aussi être considérées.

#### Contraintes physiques

Physiquement, la masse/concentration dans les trois compartiments et au site effet ne peut pas être négative  $x_{ani} \geq 0$ ,  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$  et donc :

$$x_i \geq -x_{ei} \tag{3.3}$$

#### Contrainte de saturation de la commande

Le débit de la drogue à injecter dans le compartiment central doit rester à la fois positif et ne doit pas excéder un débit maximal caractérisant la capacité de l'actionneur.

$$0 \leq u_{an}(t) \leq u_{max} \tag{3.4}$$



Dans le modèle d'erreur, ceci se traduit par un intervalle asymétrique autour de la commande correspondant au point d'équilibre  $u_e$  :

$$-u_e \leq u(t) \leq u_{max} - u_e \quad (3.5)$$

Vu que les outils mathématiques que nous manipulons considèrent des bornes de saturation symétriques, nous allons considérer une constante symétrique  $u_0$

$$u_0 = \min\{u_e, u_{max} - u_e\} = u_e, \quad \text{sachant que } u_{max} \gg 2u_e \quad (3.6)$$

Ainsi, la condition de la saturation de l'actionneur s'écrit :

$$-u_0 \leq u(t) \leq u_0 \quad (3.7)$$

### Contrainte opérationnelle

Dans la phase de maintenance on cherche à garantir que les variations du BIS restent entre 40 et 60, la concentration au site effet doit donc rester dans un intervalle correspondant ( $x_{an4} \in [2.9 \ 3.9] \mu g/ml$ , voir Figure 2.4). Cette contrainte se traduit sur  $x_4$  de la manière suivante :

$$x_{4min} \leq x_4 \leq x_{4max}, \quad \text{avec } x_{4max} > 0 \text{ et } x_{4min} < 0 \quad (3.8)$$

Cette contrainte définit également les limites de la zone correspondant à la phase de maintenance. Les lois de commande en boucle fermée sont employées une fois que l'état du système a atteint un ensemble invariant associé, autour du point d'équilibre, délimité par cette contrainte.

## 3.3 Synthèse de contrôleurs par retour d'état

Dans cette section, sous l'hypothèse de la disponibilité de l'état du système (3.2) on propose des conditions LMI pour la synthèse de contrôleur par retour d'état en prenant en compte les différentes caractéristiques et contraintes.

### 3.3.1 Saturation de la commande

En présence de la saturation de l'actionneur défini par (3.7), le système (3.2) s'écrit :

$$\dot{x} = Ax + B \text{ sat}_{u_0}(y_c) \quad (3.9)$$

avec  $y_c = Kx$  la sortie du contrôleur et

$$\text{sat}_{u_0}(y_c(t)) = \text{sign}(y_c(t)) \min\{|y_c(t)|, u_0\} \quad (3.10)$$

On définit la zone morte  $\phi(y_c(t))$  :

$$\phi(y_c(t)) = \text{sat}(y_c(t)) - y_c(t) \quad (3.11)$$

Le système (3.9) bouclé avec la commande par retour d'état  $u = \text{sat}_{u_0}(Kx)$  s'écrit :

$$\dot{x} = (A + BK)x + B\phi(Kx(t)) \quad (3.12)$$

Par la suite, pour manipuler la zone morte  $\phi(\cdot)$  on utilise la condition de secteur décrite dans le lemme suivant :

**Lemme 3.1** [TARBOURIECH et al. 2011] Soit  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $K \in \mathbb{R}^{m \times n}$  et  $G \in \mathbb{R}^{m \times n}$ . La non-linéarité  $\phi(Kx)$  satisfait :

$$\phi(Kx)' S^{-1} (\phi(Kx) + Gx) \leq 0 \quad (3.13)$$

pour n'importe quelle matrice diagonale définie positive  $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$  si  $x \in \mathcal{S}(|K - G|, u_0)$  défini par

$$\mathcal{S}(|K - G|, u_0) = \{x \in \mathbb{R}^n, -u_0 \leq (K - G)x \leq u_0\} \quad (3.14)$$

Le problème général que l'on cherche à résoudre peut être décrit par :

**Problème 3.1 – Retour d'état sur le système global (RESG).** Trouver un contrôleur par retour d'état saturé  $u = \text{sat}_{u_0}(Kx)$  tel que le système (3.12) soit asymptotiquement stable pour un ensemble donné de conditions initiales.

La solution au Problème 3.1 est donnée dans [TARBOURIECH et al. 2011] par la Proposition 3.10 qu'on rappelle ici :

**Proposition 3.1** S'il existe une matrice symétrique définie positive  $W \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , une matrice positive diagonale  $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$  et deux matrices  $Y \in \mathbb{R}^{m \times n}$  et  $Z \in \mathbb{R}^{m \times n}$  satisfaisant les conditions :

$$\begin{bmatrix} WA' + AW + BY + Y'B' & \star \\ SB' - Z & -2S \end{bmatrix} < 0 \quad (3.15)$$

$$\begin{bmatrix} W & Y'_{(i)} - Z'_{(i)} \\ Y_{(i)} - Z_{(i)} & u_{0(i)}^2 \end{bmatrix} \geq 0, \quad i = 1, \dots, m \quad (3.16)$$

alors, le gain du retour d'état  $K = YW^{-1}$  garantit la stabilité asymptotique du système saturé (3.9) dans l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(P)$  avec  $P = W^{-1}$ .

### 3.3.2 Multiplicité (dispersion) des dynamiques

Dans l'objectif d'accélérer la dynamique du BIS, liée directement à dynamique de la concentration au site effet  $x_4$ , on peut ajouter une condition de placement des pôles de la boucle fermée à gauche du plan délimité par  $-\alpha$ , du type :

$$WA' + AW + BY + Y'B' + 2\alpha W < 0 \quad (3.17)$$

Or, compte-tenu de la dispersion des dynamiques des modèles de l'anesthésie (voir section 2.4.2), la commande par un retour d'état ou de sortie pour ce type de système pose de nombreux problèmes numériques et conduit généralement à des problèmes de conditionnement [KHALIL 1985]. En l'occurrence, la synthèse du contrôleur pour le système (3.12) avec une condition supplémentaire du type (3.17) conduit à accélérer les dynamiques lentes, alors que la sortie que l'on cherche à contrôler est influencée essentiellement par les dynamiques rapides. De plus, la résolution de l'ensemble des conditions LMI (3.15), (3.16) et (3.17) conduit à des valeurs de  $K$  élevées pour  $\alpha \geq p_4$ ,  $p_4$  étant le pôle correspondant à  $x_4$  en boucle ouverte (voir Remarque 2.2).

Une manière de traiter cette problématique pourrait être de considérer le système comme un système singulièrement perturbé [KOKOTOVIC et al. 1987]. De nombreux travaux ont concerné la synthèse de contrôleurs pour les systèmes singulièrement perturbés, et le plus souvent pour lesquels c'est le contrôle des dynamiques lentes qui était crucial. Dans le cas présent, c'est le contrôle des dynamiques rapides qui est primordial car on s'intéresse à la régulation du *BIS* qui est une fonction directe de la concentration au site effet et donc des dynamiques rapides. Ainsi, dans ce qui suit, l'approche retenue consiste à faire la synthèse d'un contrôleur pour les dynamiques rapides, en considérant les dynamiques lentes comme une perturbation bornée du sous-système rapide.

La structure particulière du système (3.9) permet en effet de le décomposer en deux sous-systèmes, à savoir un sous-système rapide (compartiment central (sang) et site effet), sur lequel agit l'entrée de commande, et un sous-système lent (compartiments muscles et graisse) dont la dynamique est commandée par l'état du sous-système rapide (Figure 3.1). L'effet du sous-système lent est ainsi considéré comme une simple perturbation bornée du sous-système rapide.

Ainsi, en notant  $x_r = [x_1 \ x_4]'$  les états rapides et  $x_l = [x_2 \ x_3]'$  les états lents, le système

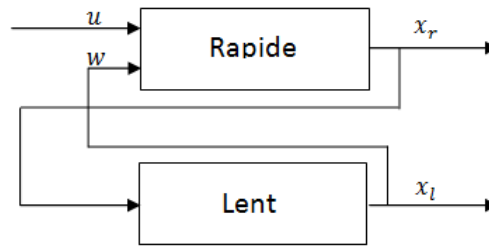


FIGURE 3.1 – Le système couplé avec la dynamique rapide perturbée par la dynamique lente.

saturé bouclé par le retour d'état (3.12) s'écrit désormais sous la forme :

$$\begin{aligned}\dot{x}_r &= A_r x_r + A_{rl} x_l + B_r \text{sat}_{u_0}(K x_r) \\ \dot{x}_l &= A_{lr} x_r + A_l x_l\end{aligned}\tag{3.18}$$

avec

$$\begin{aligned}A_r &= \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & 0 \\ k_{e0}/v_1 & -k_{e0} \end{bmatrix}, \quad A_{rl} = \begin{bmatrix} k_{21} & k_{31} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad B_r = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}. \\ A_{lr} &= \begin{bmatrix} k_{12} & 0 \\ k_{13} & 0 \end{bmatrix}, \quad A_l = \begin{bmatrix} -k_{21} & 0 \\ 0 & -k_{31} \end{bmatrix}.\end{aligned}$$

Où  $x_r \in \mathbb{R}^{n_r}$ ,  $x_l \in \mathbb{R}^{n_l}$  et  $u = \text{sat}_{u_0}(K x_r) \in \mathbb{R}^m$  avec  $n_r = 2$ ,  $n_l = 2$  et  $m = 1$ . Par ailleurs, un autre avantage de travailler avec le découplage est qu'il nous suffit d'avoir les mesures de  $x_1$  et  $x_4$  pour réaliser le retour d'état. De plus, il est possible d'estimer  $x_1$  par la prise des échantillons sanguins qui nous donne la concentration plasmatique  $x_{an1}/v_1$ . La concentration au site effet peut être estimée en considérant le retard entre la courbe de la concentration plasmatique et celle du BIS (plus de détails dans la sous-section 2.2.2). Néanmoins, pour se passer de ces approximations, il est certainement préférable de considérer un retour de sortie dynamique ou de construire un observateur.

On cherche maintenant à résoudre le problème suivant :

**Problème 3.2 – Retour d'état sur le système découplé (RESD).** Trouver le gain du contrôleur par retour d'état  $K$  pour le système (3.18) permettant de converger rapidement vers l'origine et de maintenir les trajectoires des deux sous-systèmes confinées dans des domaines invariants autour de l'origine.

La proposition suivante donne une solution au Problème 3.2 de synthèse du contrôleur par retour d'état et d'établissement du domaine de stabilité asymptotique associé :

**Proposition 3.2** S'il existe deux matrices symétriques définies positives  $W \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $Q \in \mathbb{R}^{n_l \times n_l}$ , une matrice positive diagonale  $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , deux matrices  $Y \in \mathbb{R}^{m \times n_r}$ ,  $Z \in \mathbb{R}^{m \times n_l}$  et six scalaires positifs  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \eta$  et  $\delta$  satisfaisant :

$$\begin{bmatrix} WA'_r + A_r W + B_r Y + Y' B'_r + \tau_1 W & \star & \star \\ SB'_r - Z & -2S & \star \\ QA'_{r_l} & 0 & -\tau_2 Q \end{bmatrix} < 0 \quad (3.19)$$

$$\begin{bmatrix} QA'_l + A_l Q + \tau_3 Q & \star \\ WA'_{l_r} & -\tau_4 W \end{bmatrix} < 0 \quad (3.20)$$

$$\begin{bmatrix} W & Y'_{(i)} - Z'_{(i)} \\ Y_{(i)} - Z_{(i)} & \eta u_{0(i)}^2 \end{bmatrix} \geq 0, \quad i = 1, \dots, m \quad (3.21)$$

$$-\tau_1 \delta + \tau_2 \eta < 0 \quad (3.22)$$

$$-\tau_3 \eta + \tau_4 \delta < 0 \quad (3.23)$$

alors, le gain  $K = YW^{-1}$  est tel que pour n'importe quel  $x_l \in \mathcal{E}(Q^{-1}, \delta) = \{x_l \in \mathbb{R}^{n_l}; x'_l Q^{-1} x_l \leq \delta^{-1}\}$ , les trajectoires du sous-système rapide saturé (3.18) restent dans l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta) = \{x_r \in \mathbb{R}^{n_r}; x'_r W^{-1} x_r \leq \eta^{-1}\}$ . Inversement, les trajectoires du sous-système lent restent dans l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  pour tout  $x_r \in \mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$ .

*Preuve* : La Proposition 3.2 étend des résultats publiés dans [TARBOURIECH et al. 2011] (Proposition 3.10), pour le cas du système (3.18) découplant les dynamiques rapides et lentes du système complet. Ainsi, il s'agit de prouver de manière conjointe que les trajectoires du sous-système rapide contrôlé restent confinées dans  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  pour toutes les trajectoires du sous-système lent elles-même confinées dans  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$ .

Considérons pour le sous-système rapide la fonction de Lyapunov  $V(x_r) = x'_r W^{-1} x_r$ ,  $W = W' > 0$ . Il s'agit de prouver que  $\dot{V}(x_r) < 0$  pour n'importe quel  $x_r$  tel que  $x_r \notin \text{int}(\mathcal{E}(W^{-1}, \eta))$ , où  $\text{int}(\cdot)$  représente l'intérieur de l'ellipsoïde, et pour n'importe quel  $x_l \in \mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$ . On doit donc vérifier, en utilisant la S-procédure, l'inégalité suivante :

$$\dot{V}(x_r) + \tau_1(x'_r W^{-1} x_r - \eta^{-1}) + \tau_2(\delta^{-1} - x'_l Q^{-1} x_l) < 0 \quad (3.24)$$

En utilisant la condition de secteur (Lemme 3.1), une condition suffisante pour vérifier la relation (3.24) est que

$$\dot{V}(x_r) + \tau_1 x'_r W^{-1} x_r - \tau_2 x'_l Q^{-1} x_l - 2\phi(Kx_r)' S^{-1} (\phi(Kx_r) + Gx_r) < 0 \quad (3.25)$$

et

$$-\tau_1 \eta^{-1} + \tau_2 \delta^{-1} < 0 \quad (3.26)$$

pourvu que  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta) \subseteq S(|K - G|, u_0)$ , ce qui est assuré en satisfaisant l'inégalité (3.21). En notant  $Z = GW$  et  $Y = KW$ , l'inégalité (3.25) peut s'écrire sous la forme (3.27), qui est donc satisfaite si l'inégalité (3.19) est vérifiée.

$$\begin{bmatrix} W^{-1}x_r \\ S^{-1}\phi(Kx_r) \\ Q^{-1}x_l \end{bmatrix}' \begin{bmatrix} W(A_r + B_rK)' + (A_r + B_rK)W + \tau_1 W & B_rS - Z' & A_{rl}Q \\ & SB_r' - Z & -2S & 0 \\ & QA_{rl}' & 0 & -\tau_2 Q \end{bmatrix} \begin{bmatrix} W^{-1}x_r \\ S^{-1}\phi(Kx_r) \\ Q^{-1}x_l \end{bmatrix} < 0 \quad (3.27)$$

Ainsi la satisfaction de (3.19), (3.21) et (3.22) garantit l'invariance de l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  pour le système rapide, pour tout  $x_l \in \mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$ .

De manière similaire, la satisfaction des relations (3.20) et (3.23) assure l'invariance de l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  pour le système lent, pour tout  $x_r \in \mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$ .

Par ailleurs, la satisfaction de la relation (3.19) implique que la matrice  $A_r + B_rK$  est Hurwitz. ■

**Remarque 3.1** Un intérêt du découplage du problème de commande est que la synthèse du contrôleur ne se préoccupe que de la dynamique du sous-système rapide.  $\tau_1$  peut ainsi être utilisé comme contrainte de placement de pôle pour la matrice  $A_r + B_rK$ .

### 3.3.3 Variabilité des patients

Comme expliqué dans la section 2.4.3, les modèles patients contiennent une variabilité importante entre les patients. Pour prendre en compte ces variabilités (dans le cadre des représentations polytopiques), la limite de la saturation de la commande  $u_0$  doit être prise pour le cas du "pire" patient, de manière à ce que  $u_0 \leq u_e$  pour tous les patients. En effet, pour tous les patients  $u_{an} = u_e + sat_{u_0}(y_c(t))$  avec  $u_{an} \geq 0$ , ce qui implique que  $u_0 \leq u_e$ . L'énoncé du problème est le suivant :

**Problème 3.3** Compte tenu de la variabilité inter-patients, faire la synthèse du gain du contrôleur par retour d'état  $K$  pour le système (3.18) permettant d'amener la sortie du système (le BIS) à sa consigne rapidement et de maintenir les trajectoires des deux sous-systèmes confinées dans des domaines invariants autour de l'origine.

La proposition suivante donne une solution au Problème 3.3 de synthèse du contrôleur par retour d'état et d'établissement du domaine de stabilité asymptotique associé :

**Proposition 3.3** S'il existe deux matrices symétriques définies positives  $W \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $Q \in \mathbb{R}^{n_l \times n_l}$ , une matrice positive diagonale  $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , deux matrices  $Y \in \mathbb{R}^{m \times n_r}$ ,  $Z \in \mathbb{R}^{m \times n_l}$  et six scalaires positifs  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \eta$  et  $\delta$  satisfaisant :

$$\begin{bmatrix} WA_r^{[i]'} + A_r^{[i]}W + B_r Y + Y' B_r' + \tau_1 W & \star & \star \\ SB_r' - Z & -2S & \star \\ QA_{rl}^{[i]'} & 0 & -\tau_2 Q \end{bmatrix} < 0 \quad (3.28)$$

$$\begin{bmatrix} QA_l^{[i]'} + A_l^{[i]}Q + \tau_3 Q & \star \\ WA_{lr}^{[i]'} & -\tau_4 W \end{bmatrix} < 0 \quad (3.29)$$

$$i = 1, \dots, N$$

$$\begin{bmatrix} W & Y_{(j)}' - Z_{(j)}' \\ Y_{(j)} - Z_{(j)} & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0, j = 1, \dots, m \quad (3.30)$$

$$-\tau_1 \delta + \tau_2 \eta < 0 \quad (3.31)$$

$$-\tau_3 \eta + \tau_4 \delta < 0 \quad (3.32)$$

alors, le gain  $K = YW^{-1}$  est tel que pour n'importe quel  $x_l \in \mathcal{E}(Q^{-1}, \delta) = \{x_l \in \mathbb{R}^{n_l}; x_l' Q^{-1} x_l \leq \delta^{-1}\}$ , les trajectoires du système saturé (3.18) restent dans l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta) = \{x_r \in \mathbb{R}^{n_r}; x_r' W^{-1} x_r \leq \eta^{-1}\}$ . Inversement, les trajectoires du sous-système lent restent dans l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  pour tout  $x_r \in \mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$ .

*Preuve* : La preuve est identique à celle de la Proposition 3.2. Grâce à la représentation polytopique de  $A$  (et les matrices des sous-systèmes  $A_r, A_{rl}, A_l, A_{lr}$ ) donnée par (2.10), la satisfaction des conditions (3.28)-(3.29) pour chaque sommet  $i$  garantit la satisfaction des conditions de la Proposition 3.2 pour n'importe quel point inclus dans le polytope défini par (2.10). ■

### 3.3.4 Contraintes à satisfaire

La contrainte de la saturation de la commande est prise en compte par la considération de la condition de secteur (3.1). Les autres contraintes, physiques et opérationnelles, doivent être exprimées en termes de conditions LMI et ajoutées à l'ensemble des conditions de la proposition correspondante suivant que l'on veut faire la synthèse du retour d'état avec découplage des dynamiques ou non. Dans la suite, nous allons établir ces conditions LMI pour les deux cas :

### 3.3.4.1 Retour d'état sur le système découplé

Dans la phase de maintenance, on cherche à garantir la stabilité asymptotique du plus grand ensemble délimité par les contraintes (3.3), (3.8), i.e. déterminer le plus grand ensemble délimité par ces contraintes dans lequel la convergence vers l'origine des trajectoires du système bouclé et saturé est garantie. Dans le but de maintenir le BIS dans l'intervalle  $[40, 60]$ , ce qui revient à imposer des bornes sur la concentration au site effet, la contrainte d'objectif (3.8) peut être écrite (voir Figure 2.4) :

$$-0.5 \leq x_4 \leq 0.5 \quad (3.33)$$

et les contraintes (3.3) sur les états rapides s'écrivent :

$$x_i \geq -x_{ei} \quad i \in \{1, 4\} \quad (3.34)$$

Ainsi, pour le cas du retour d'état sur le système découplé, les contraintes sur l'état peuvent être écrites sous la forme :

$$\mathcal{P}_r = \{x_r \in \mathbb{R}^2 : a'_k x_r \leq 1, \quad k = 1, \dots, q_r\} \quad (3.35)$$

et la condition

$$a'_k W a_k \leq \eta, \quad k = 1, \dots, q_r. \quad (3.36)$$

permet de garantir que  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta) \subset \mathcal{P}_r$  [BOYD et al. 1994].

Par ailleurs, l'objectif de la synthèse est aussi de maximiser l'ensemble des perturbations admissibles du système rapide (i.e l'ensemble invariant du système lent), idéalement incluant l'état initial  $x_{le} = [-x_{e2} \ -x_{e3}]'$  du système lent. En pratique, il n'est pas nécessaire d'inclure ce point initial car dès une première injection dans le sang, la drogue s'accumule dans les autres compartiments et on cherche simplement à inclure un pourcentage de la condition initiale au travers de la contrainte supplémentaire :

$$\begin{bmatrix} \delta & \kappa \delta x'_{le} \\ \kappa \delta x_{le} & Q \end{bmatrix} \geq 0 \quad (3.37)$$

avec  $\kappa \in [0, 1]$ . Il faut noter, ici, que la contrainte (3.3) sur les états lents est satisfaite puisque  $\kappa \leq 1$ .

### 3.3.4.2 Retour d'état sur le système global

Quand on travaille sur le système global, les contraintes physiques (3.3) et la contrainte opérationnelle (3.8) peuvent être écrites, en même temps et d'une façon compacte, sous



la forme :

$$\mathcal{P} = \{x \in \mathbb{R}^4 : a'_k x \leq 1, k = 1, \dots, q\} \quad (3.38)$$

et la condition

$$a'_k W a_k \leq 1, k = 1, \dots, q. \quad (3.39)$$

permet de garantir que  $\mathcal{E}(P, 1) \subset \mathcal{P}$ .

### 3.3.5 Limitation du gain du retour d'état K

Enfin, pour avoir des gains de retour d'état réalistes on ajoute la condition LMI suivante qui permet de limiter  $\|K\|_2$  par  $\sqrt{\sigma}$

$$\begin{bmatrix} \sigma I & Y \\ Y' & 2W - I \end{bmatrix} \geq 0 \quad (3.40)$$

*Preuve* : Pour borner la norme  $\|K\|_2$  par  $\sqrt{\sigma}$ , nous pouvons écrire :

$$K'K = W^{-1}Y'YW^{-1} \leq \sigma I \quad (3.41)$$

$$\Leftrightarrow \sigma I - W^{-1}Y'YW^{-1} \geq 0 \quad (3.42)$$

En utilisant le complément de Schur, (3.42) s'écrit de manière équivalente :

$$\begin{bmatrix} \sigma I & Y \\ Y' & W^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad (3.43)$$

Par ailleurs, en utilisant la condition de carré parfait, on a :

$$(W - I)(W - I) \geq 0 \quad (3.44)$$

$$\Leftrightarrow W^2 \geq 2W - I \quad (3.45)$$

On obtient alors que (3.40) est une condition suffisante pour vérifier (3.43) et donc satisfaire la condition sur la norme 2 de  $K$ . ■

### 3.3.6 Problème d'optimisation

Pour chaque problème énoncé auparavant (Problèmes 3.1, 3.2 et 3.3), on va définir un problème d'optimisation dont la résolution permet d'obtenir une solution au problème considéré avec la prise en compte des contraintes citées ci-dessus. D'une façon générale, il est utile de rappeler que la maximisation d'un ensemble  $\mathcal{E}(P, \eta)$  peut être obtenue par la minimisation de la trace de  $P$  et de  $\eta$ . Dans le cas où  $P$  n'est pas une variable de décision mais plutôt  $W = P^{-1}$ , on peut remplacer la minimisation la trace de  $P$  par la maximisation

de la trace de  $W$  qui n'est pas tout-à-fait équivalente mais va dans le même sens [BOYD et al. 1994].

### 3.3.6.1 Retour d'état sur le système global (RESG)

L'objectif est de trouver un gain de retour d'état sur le système global et le plus grand ensemble  $\mathcal{E}(P, 1)$  possible solution du Problème 3.1 avec la prise en compte des contraintes (3.3) et (3.8). Ceci est garanti par la résolution du problème d'optimisation suivant :

$$\begin{aligned} \min & -\text{trace}(W) + \eta \\ \text{sous} & (3.15) - (3.17), (3.39) \end{aligned} \quad (3.46)$$

### 3.3.6.2 Retour d'état sur le système découplé (RESD)

Quand on considère le modèle découplé (états rapides et états lents), on définit deux problèmes d'optimisation suivant que l'on considère la variabilité des patients ou pas. L'objectif reste toujours de trouver un gain de retour d'état mais sur le système réduit et de maximiser l'ensemble du sous-système rapide  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  avec la prise en compte des contraintes physiques et opérationnelles.

– *Pour un seul patient* : le problème d'optimisation s'écrit

$$\begin{aligned} \min & -\text{trace}(W) + \eta \\ \text{sous} & (3.19) - (3.23), (3.36), (3.37), (3.40) \end{aligned} \quad (3.47)$$

– *Pour un ensemble de patient* : le problème d'optimisation s'écrit

$$\begin{aligned} \min & -\text{trace}(W) + \eta \\ \text{sous} & (3.28) - (3.32), (3.36), (3.37), (3.40) \end{aligned} \quad (3.48)$$

### 3.3.7 Illustration numérique

Pour un patient type masculin de 53 ans, 177 cm et 77 kg, les paramètres du modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique selon le modèle de Schnider sont donnés dans la Table 3.1.

Param	$k_{10}$	$k_{12}$	$k_{21}$	$k_{13}$	$k_{31}$
$\text{min}^{-1}$	0.4191	0.3020	0.0683	0.1958	0.0035

TABLE 3.1 – Les paramètres pharmacocinétiques.

La concentration au site effet correspondant à un BIS de 50 est égale à  $EC_{50}$ , fixé généralement dans la littérature à  $3.4\text{mg/l}$ . Le point équilibre et le débit correspondant

(3.1) sont ainsi :

$$x_{e1} = 14.51mg, \quad x_{e2} = 64.26mg, \quad x_{e3} = 809.2mg, \quad u_e = 6.08mg/min$$

Le système (3.9) centré autour de ce point d'équilibre s'écrit :

$$\dot{x} = Ax + B \text{sat}_{u_0}(y_c) \quad (3.49)$$

avec

$$A = \begin{bmatrix} -0.9170 & 0.0683 & 0.0035 & 0 \\ 0.3021 & -0.0683 & 0 & 0 \\ 0.1958 & 0 & -0.0035 & 0 \\ 0.1068 & 0 & 0 & -0.4560 \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Comme expliqué auparavant, d'un point de vue pratique, on veut accélérer la dynamique permettant d'atteindre la cible en terme de BIS, ce qui correspond à accélérer la dynamique du mode associé au transfert de drogue du sang au site effet. Cet objectif est garanti par un placement de pôles  $p_i$  dans le plan délimité par  $Re(p_i) \leq -1$  permettant d'accélérer d'un facteur deux la dynamique au site effet  $\{p_4 = -0.4560\}$ .

Pour illustrer l'avantage de réduire le système à ses états rapides et de considérer les états lents comme perturbations, on considère le problème de la synthèse d'un gain de retour d'état pour le système (3.49) avec l'objectif  $Re(p_i) \leq -1$ , en considérant les deux approches suivantes :

1. *RESG* : Dans ce cas on fixe  $\alpha = 1$  dans la condition LMI (3.17) et on résout le problème d'optimisation (3.46)
2. *RESD* : Dans ce cas on résout le problème d'optimisation (3.47) en fixant  $(\tau_1 = 2, \tau_2 = 1.5, \tau_3 = 0.0021, \tau_4 = 0.0020)$ .

La Table 3.2 compare les résultats des deux approches. Cette comparaison met bien en évidence l'avantage de scinder le système en deux sous-systèmes, rapide et lent, et de faire la synthèse uniquement sur le sous-système rapide vu que le BIS  $y$  est relié directement. En effet, cette approche permet d'accélérer uniquement les dynamiques rapides et d'avoir des gains de retour d'état raisonnables contrairement à ce que l'on obtient avec la première approche sur le système global.

Les deux ensembles invariants  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  et  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  de la deuxième approche (RESD) sont donnés dans les Figures 3.2 et 3.3. L'ensemble  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  du sous-système rapide couvre bien l'intervalle  $[40, 60]$  du BIS puisqu'il couvre un intervalle de  $x_4$  qui s'étend de  $-0.5$  à  $+0.5$ . L'ensemble  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  du sous-système lent, quant à lui, couvre pratiquement tout l'espace du système lent qui est délimité par  $(-x_{e2}, -x_{e3})$ .

	Boucle ouverte	Approche RESG	Approche RESD								
$p_1$	-0.9413	-1+0.84i	-1.62+0.19i								
$p_2$	-0.0450	-1-0.02i	-0.0650								
$p_3$	-0.0024	-1+0.02i	-0.0034								
$p_4$	-0.4560	-1-0.84i	-1.62-0.19i								
$K'$	-	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td>2.55</td></tr> <tr><td>181.53</td></tr> <tr><td>-296.26</td></tr> <tr><td>-16.02</td></tr> </table>	2.55	181.53	-296.26	-16.02	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td>-1.86</td></tr> <tr><td>0</td></tr> <tr><td>0</td></tr> <tr><td>-13.21</td></tr> </table>	-1.86	0	0	-13.21
2.55											
181.53											
-296.26											
-16.02											
-1.86											
0											
0											
-13.21											
$\ K\ _2$	-	347.83	13.34								

TABLE 3.2 – Comparaison des deux approches.

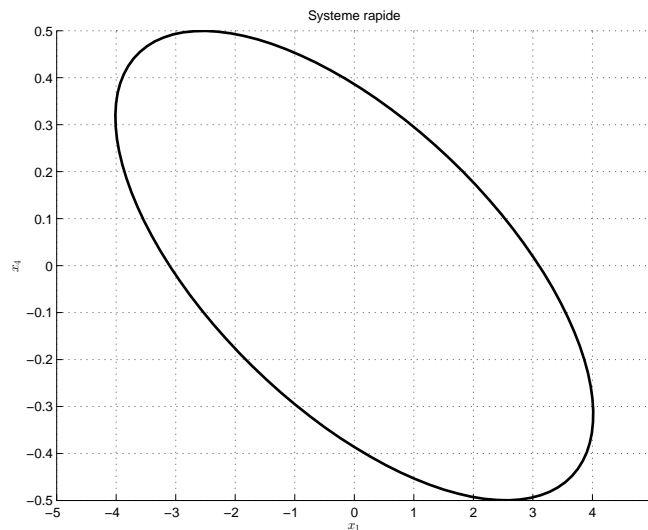


FIGURE 3.2 – L'ensemble invariant du système rapide  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  pour le cas du patient type.

Pour un large ensemble de patients adultes, hommes et femmes, dont l'âge varie entre 20 et 70 ans, le poids entre 50 et 100 kg et la taille entre 150 et 200 cm, les intervalles de paramètres incertains, calculés avec le modèle Schnider, sont donnés dans le Table 3.3 et utilisés pour définir les huit sommets du polytope défini dans (2.10).

Paramètre	$k_{10}$	$k_{21}$	$k_{12}$
intervalle	[0.2497, 0.8982]	[0.2066, 0.4876]	[0.0655, 0.0720]

TABLE 3.3 – Les intervalles de paramètres incertains.

Compte-tenu de ces incertitudes représentatives de la variabilité inter-patient, on cherche à faire la synthèse d'un gain de retour d'état avec le même objectif d'accélérer par deux la dynamique rapide par la résolution du problème d'optimisation (3.48). On

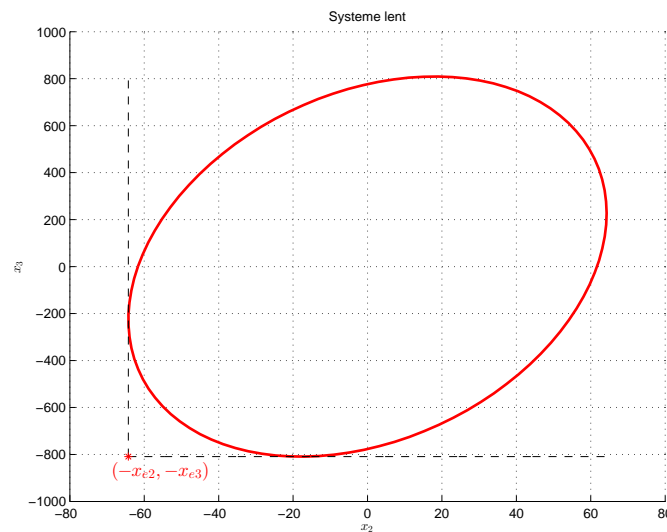


FIGURE 3.3 – L'ensemble invariant du système lent  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  pour le cas du patient type.

obtient alors un gain de retour d'état rapide  $K = [-2.74 \quad -21.85]$ . La borne de saturation de  $u_0$  a été fixée au minimum de  $u_e$  de tous les patients, à savoir  $u_0 = 5 \text{ mg/min}$ .

Pour illustrer cette stratégie de commande, on considère un ensemble de 7 patients (Table 3.4), hommes et femmes, avec des caractéristiques différentes. La Figure 3.4 donne la réponse du BIS pour l'injection d'un bolus de  $1,5 \text{ mg/kg}$  administré pendant les 30 premières secondes (par exemple, pour un patient de  $70 \text{ kg}$ , le débit est de  $105 \text{ mg/min}$ ), suivi par la commande de retour d'état synthétisée ci-dessus. On peut vérifier que ce contrôleur assure que le BIS de tous ces patients converge vers 50 et reste dans l'intervalle cible  $[40, 60]$ .

	Âge (an)	Taille (cm)	Poids (kg)	Sexe
①	20	140	69	F
②	43	155	55	F
③	52	160	65	M
④	35	170	73	F
⑤	56	185	84	M
⑥	32	200	85	M
⑦	70	177	77	M

TABLE 3.4 – Les caractéristiques des 7 patients adultes considérés.

Afin d'étudier l'influence des caractéristiques des patients (âge, poids, taille, sexe) sur les ensembles d'invariance, on résout le problème d'optimisation (3.48) en considérant la variation d'une seule caractéristique à la fois en fixant les autres à la valeur correspondant à celle du patient type. Autrement dit, Pour étudier l'influence de l'âge, par exemple, on fixe les autres caractéristiques à celles du patient type (masculin,  $177 \text{ cm}$ ,  $77 \text{ kg}$ ) et on

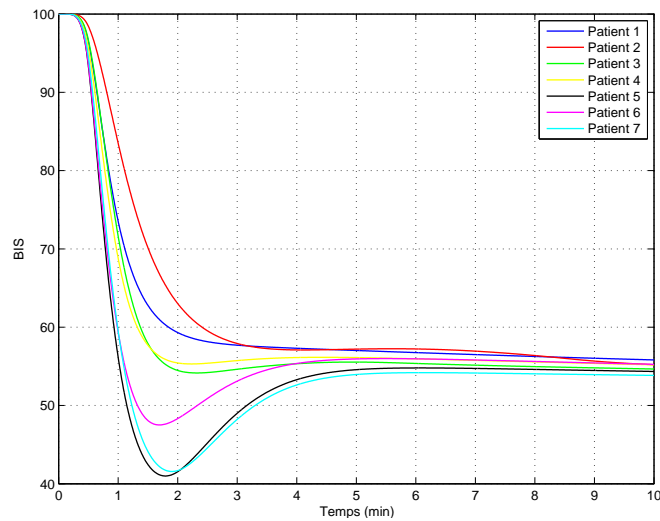


FIGURE 3.4 – La réponse BIS pour 7 patients adultes de la Table 3.4 obtenue avec le contrôleur synthétisé avec la considération de la variabilité des patients  $K = [-2.74 \quad -21.85]$ .

considère la variation de l'âge entre 20 et 70 ans.

Les résultats montrent que les variations de sexe, de poids et de taille n'ont quasiment pas d'influence sur l'ensemble invariant du sous-système rapide comparé à celui du patient type. Par contre la variation de l'âge semble avoir une grande influence sur la taille de l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  ; la seule variation de l'âge du patient type donne un ensemble  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  quasi-identique au cas où on considère tout l'ensemble des patients (voir Figure 3.5). On peut d'ailleurs noter que plus jeune est le patient plus petit sont les ensembles.

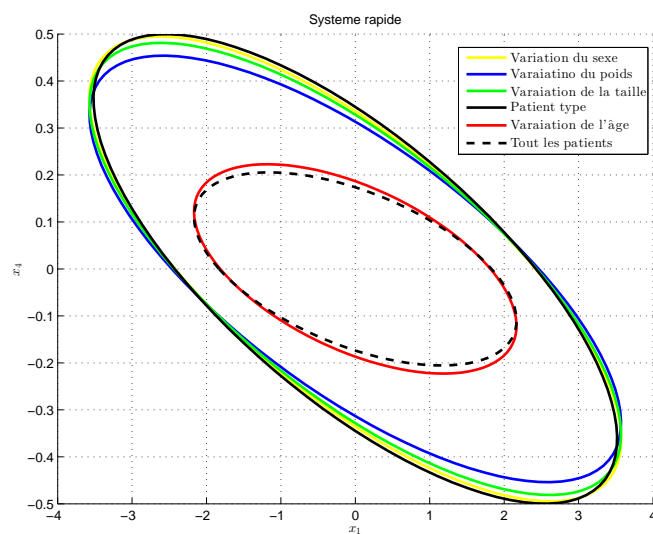


FIGURE 3.5 – L'ensemble invariant du sous-système rapide  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  pour les cas où on considère la variation d'une seule caractéristique à la fois, le patient type et l'ensemble des patients défini dans le Table 3.3.

Ainsi, compte-tenu de l'influence de la variation de l'âge sur l'ensemble  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  et afin d'obtenir un ensemble  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  plus grand, une stratégie pourrait consister à définir des catégories de patients par tranche d'âge.

### 3.4 Synthèse de contrôleurs par retour d'état avec intégrateur

Comme on a pu le remarquer sur la Figure 3.4, le BIS affiche une erreur statique lors d'un contrôle par retour d'état. Ainsi, nous nous intéressons à présent au cas de la synthèse d'un correcteur par retour d'état avec intégrateur. L'objectif de commande de l'hypnose est d'amener  $y_{BIS}$  à une référence, à savoir 50, et éventuellement de suivre des références  $y_{ref}$  dans l'intervalle  $[40, 60]$ . Sur le système d'erreur cela revient à suivre des références, notées  $r$ , de plus au moins 10. Rappelons le système patient centré autour du point d'équilibre :

$$\begin{aligned}\dot{x}_r(t) &= A_r x_r(t) + A_{r_l} x_l(t) + B_r u(t) \\ \dot{x}_l(t) &= A_{l_r} x_r(t) + A_l x_l(t) \\ y_r(t) &= C_r x_r(t) \\ e(t) &= y_r(t) - r\end{aligned}\tag{3.50}$$

où  $C_r = [0 \ \alpha]$ ,  $x_r(t) \in \mathbb{R}^{n_r}$ ,  $u(t) \in \mathbb{R}^m$ ,  $y(t) \in \mathbb{R}^p$ ,  $x_l(t) \in \mathbb{R}^{n_l}$ ,  $r \in \mathbb{R}^p$  et l'erreur  $e(t) \in \mathbb{R}^p$ , avec  $p = 1, n_r = 2, n_l = 2, m = 1$ .

On rappelle que, comme cela a été expliqué auparavant (section 3.3.3), la limite de la saturation de la commande  $u_0$  doit être prise pour le cas du "pire" patient tel que  $u_0 \leq u_e$  pour tous les patients. Afin d'assurer le suivi d'une référence constante en régime permanent, une action intégrale est considérée comme suit :

$$\dot{\xi}(t) = e(t)\tag{3.51}$$

#### 3.4.1 Structure de commande

La structure de commande employée pour réaliser le suivi de référence, de type retour d'état, est donnée par la Figure 3.6. Comme dans [FLORES et al. 2008] et [TARBOURIECH

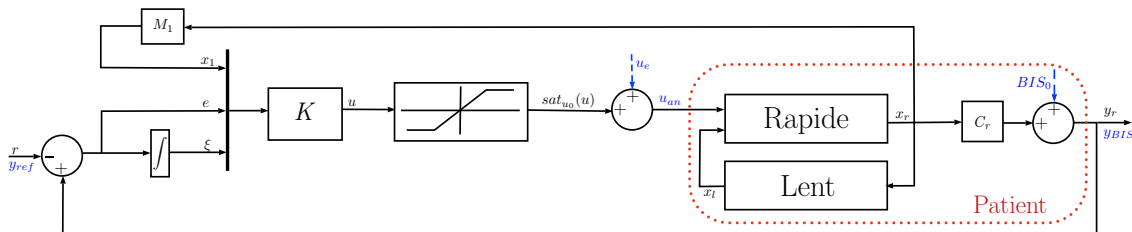


FIGURE 3.6 – Première structure de commande.

et al. 2000], on introduit la variable d'erreur dans le nouveau vecteur des variables d'état pour le système rapide  $z(t) = \begin{bmatrix} x'_1(t) & e(t) & \xi(t) \end{bmatrix}'$ . Le système (3.50) augmenté par l'action intégrale s'écrit alors :

$$\begin{aligned} \dot{z}(t) &= A_z z(t) + B_z u(t) + A_{zI} x_I(t) + B_{zr} r, \\ \dot{x}_I(t) &= A_I x_I(t) + A_{Iz} z(t) \end{aligned} \quad (3.52)$$

avec

$$\begin{aligned} A_z &= \begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} & 0_{n_r \times p} \\ E'_1 & 0_{p \times p} \end{bmatrix}, \quad M_2 = \begin{bmatrix} M_1 \\ C_r \end{bmatrix}, \quad E_1 = \begin{bmatrix} 0_{(n_r-p) \times p} \\ I_p \end{bmatrix}, \quad M_1 = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \\ B_z &= \begin{bmatrix} M_2 B_r \\ 0_{p \times m} \end{bmatrix}, \quad A_{zI} = \begin{bmatrix} M_2 A_{rI} \\ 0_{p \times n_I} \end{bmatrix}, \quad B_{zr} = \begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} E_1 \\ 0_{p \times p} \end{bmatrix}, \quad A_{Iz} = \begin{bmatrix} A_{I_r} M_2^{-1} & 0_{n_I \times m} \end{bmatrix} \end{aligned}$$

**Remarque 3.2** Le terme  $A_{I_r} E_1 r$  qui devrait apparaître dans la dynamique de  $x_I$  (deuxième équation du système (3.52)) est égal à zéro par construction, d'où sa suppression. En effet, la dynamique lente ne dépend pas explicitement de  $r$  du fait de la structure de  $A_{I_r}$  qui fait qu'elle n'est perturbée (explicitement) que par la dynamique du compartiment central  $x_1$ .

Pour commander le sous-système rapide du système (3.52) en boucle fermée, on considère le retour d'état  $u(t) = sat_{u_0}(Kz(t))$ ,  $K \in \mathbb{R}^{m \times (n_r+p)}$ , ce qui donne la boucle fermée suivante :

$$\dot{z}(t) = (A_z + B_z K) z(t) + B_z \phi(Kz(t)) + A_{zI} x_I(t) + B_{zr} r, \quad (3.53a)$$

$$\dot{x}_I(t) = A_I x_I(t) + A_{Iz} z(t) \quad (3.53b)$$

### 3.4.2 Point d'équilibre

le système (3.53) peut être écrit de façon compacte :

$$\dot{X} = \mathbf{A} X + \mathbf{B}_\phi \phi(\mathbf{K} X) + \mathbf{B}_r r \quad (3.54)$$

avec  $X = [z', x'_I]' \in \mathbb{R}^n$ ,  $n = n_r + p + n_I$

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} A_z + B_z K & A_{zI} \\ A_{Iz} & A_I \end{bmatrix}; \quad \mathbf{B}_\phi = \begin{bmatrix} B_z \\ 0 \end{bmatrix}; \quad \mathbf{B}_r = \begin{bmatrix} B_{zr} \\ 0 \end{bmatrix}; \quad \mathbf{K} = \begin{bmatrix} K & 0 \end{bmatrix}$$



Dans sa région de linéarité

$$S(\mathbf{K}, u_0) \triangleq \{X \in \mathbb{R}^n; |\mathbf{K}X| \leq u_0\} \quad (3.55)$$

le système (3.54) admet le modèle linéaire suivant :

$$\dot{X} = \mathbf{A}X + \mathbf{B}_r r \quad (3.56)$$

Par conséquent, si  $\mathbf{A}$  est Hurwitz,

$$X_e = -\mathbf{A}^{-1}\mathbf{B}_r r, \quad (3.57)$$

À partir de l'action d'intégration et de la stabilité asymptotique du système (3.56), le point d'équilibre  $X_e \in S(\mathbf{K}, u_0)$  prend la forme suivante :

$$X_e = \begin{bmatrix} x_{1e} \\ 0 \\ \xi_e \\ x_{le} \end{bmatrix}$$

ce qui aboutit au suivi de la référence étant donné que  $e(t) = 0$ . Il convient de vérifier que le point d'équilibre du système global bouclé (3.56) se trouve bien à l'intérieur de la région de linéarité.

**Lemme 3.2** Le point d'équilibre  $X_e$  appartient à  $S(\mathbf{K}, u_0)$  si  $r \in S(M, u_0)$  qui est l'ensemble polyédral défini par

$$S(M, u_0) \triangleq \{r \in \mathbb{R}^p; |Mr| \leq u_0\}$$

avec

$$M = \begin{bmatrix} 0_{m \times n_r} & I_m & 0_{m \times n_l} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} & M_2 B_r & M_2 A_{rl} \\ E'_1 & 0_{p \times m} & 0_{p \times n_l} \\ A_{lr} M_2^{-1} & 0_{n_l \times m} & A_l \end{bmatrix}^{-1} \mathbf{B}_r$$

*Preuve* : Le point d'équilibre, s'il existe et appartient à la zone linéaire ( $\phi(\mathbf{K}X) = 0$ ), satisfait  $\mathbf{A}X_e + \mathbf{B}_r r = 0$  qui est équivalent à

$$\begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} & M_2 B_r & M_2 A_{rl} \\ E'_1 & 0_{p \times m} & 0_{p \times n_l} \\ A_{lr} M_2^{-1} & 0_{n_l \times m} & A_l \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I_{n_r} & 0_{n_r \times m} & 0_{n_r \times n_l} \\ K_1 & K_2 & 0_{p \times n_l} \\ 0_{n_l \times n_r} & 0_{n_l \times m} & I_{n_l} \end{bmatrix} X_e = -\mathbf{B}_r r$$

avec  $\mathbf{K} = [K_1 \ K_2 \ 0_{p \times n_l}]$ . Or,

$$\begin{bmatrix} M_2 & 0 & 0 \\ 0 & I_p & 0 \\ 0 & 0 & I_{n_l} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_r & B_r & A_{rl} \\ C_r & 0_{p \times m} & 0_{p \times n_l} \\ A_{lr} & 0_{n_l \times m} & A_l \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_2^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & I_p & 0 \\ 0 & 0 & I_{n_l} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} & M_2 B_r & M_2 A_{rl} \\ E'_1 & 0_{p \times m} & 0_{p \times n_l} \\ A_{lr} M_2^{-1} & 0_{n_l \times m} & A_l \end{bmatrix}$$

Sachant que le système patient avec les quatre compartiments  $(A, B, C)$  est commandable et observable, on a alors [YOUNG et WILLEMS 1972], [TARBOURIECH et al. 2000]

$$\text{rang} \left( \begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} & M_2 B_r & M_2 A_{rl} \\ E'_1 & 0_{p \times m} & 0_{p \times n_l} \\ A_{lr} M_2^{-1} & 0_{n_l \times m} & A_l \end{bmatrix} \right) = \text{rang} \left( \begin{bmatrix} A_r & B_r & A_{rl} \\ C_r & 0_{p \times m} & 0_{p \times n_l} \\ A_{lr} & 0_{n_l \times m} & A_l \end{bmatrix} \right) = \text{rang} \left( \begin{bmatrix} A & B \\ C & 0 \end{bmatrix} \right) = \mathbf{n}$$

Si de plus  $m = p$  (ce qui est vérifié dans notre cas puisque  $m = p = 1$ )

$$\begin{bmatrix} I_{n_r} & 0_{n_r \times m} & 0_{n_r \times n_l} \\ K_1 & K_2 & 0_{p \times n_l} \\ 0_{n_l \times n_r} & 0_{n_l \times m} & I_{n_l} \end{bmatrix} X_e = - \begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} & M_2 B_r & M_2 A_{rl} \\ E'_1 & 0_{p \times m} & 0_{p \times n_l} \\ A_{lr} M_2^{-1} & 0_{n_l \times m} & A_l \end{bmatrix}^{-1} \mathbf{B}_r r$$

On obtient

$$\begin{bmatrix} K_1 & K_2 & 0_{p \times n_l} \end{bmatrix} X_e = \mathbf{K} X_e = - \begin{bmatrix} 0_{m \times n_r} & I_m & 0_{m \times n_l} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} & M_2 B_r & M_2 A_{rl} \\ E'_1 & 0_{p \times m} & 0_{p \times n_l} \\ A_{lr} M_2^{-1} & 0_{n_l \times m} & A_l \end{bmatrix}^{-1} \mathbf{B}_r r \quad (3.58)$$

D'où le résultat du lemme.  $\blacksquare$

### 3.4.3 Synthèse de contrôleur

Soit  $\mathcal{Z}_0$  l'ensemble de conditions initiales admissibles pour le sous-système rapide et  $\mathcal{Q}_0, \mathcal{R}_0$  les ensembles des perturbations et références admissibles, respectivement, pour le système (3.53). Sur la base de ces ensembles, le problème suivant peut être formulé :

**Problème 3.4 — Retour d'état sur le système découplé avec intégrateur (RESDI).** Calculer la matrice de retour d'état  $\mathbf{K}$  telle que,  $\forall z(0) \in \mathcal{Z}_0, \forall r \in \mathcal{R}_0$  constant et  $\forall x_l \in \mathcal{Q}_0, \mathcal{Z}_0, \mathcal{Q}_0$  sont des domaines d'invariance incluant le point d'équilibre  $X_e \in S(\mathbf{K}, u_0)$  dans lesquels les trajectoires des deux sous-systèmes restent confinées, en dépit des saturations et des incertitudes sur le système.

**Remarque 3.3** L'incertitude dans la matrice de sortie  $C_r$  ne peut pas être facilement prise en compte car le paramètre  $\alpha$  (la matrice  $M_2$ ) intervient de façon non affine dans les expressions

des matrices du système (3.52).

La proposition suivante donne une solution au Problème 3.4.

**Proposition 3.4** S'il existe trois matrices symétriques définies positives  $W \in \mathbb{R}^{(n_r+p) \times (n_r+p)}$ ,  $Q \in \mathbb{R}^{n_l \times n_l}$  et  $R \in \mathbb{R}^{p \times p}$ , une matrice diagonale positive  $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , deux matrices  $Y \in \mathbb{R}^{m \times (n_r+p)}$ ,  $Z \in \mathbb{R}^{m \times (n_r+p)}$  et sept scalaires positifs  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \eta$  et  $\delta$  satisfaisant :

$$\begin{bmatrix} WA_z^{[i]'} + A_z^{[i]}W + B_z Y + Y' B_z' + \tau_1 W & \star & \star & \star \\ SB_z' - Z & -2S & \star & \star \\ QA_{zl}^{[i]'} & 0 & -\tau_2 Q & \star \\ RB_{zr}^{[i]'} & 0 & 0 & -\tau_3 R \end{bmatrix} < 0 \quad (3.59)$$

$$\begin{bmatrix} QA_l^{[i]'} + A_l^{[i]}Q + \tau_4 Q & \star \\ WA_{lz}^{[i]'} & -\tau_5 W \end{bmatrix} < 0 \quad (3.60)$$

$$i = 1, \dots, N$$

$$-\tau_1 \delta + (\tau_2 + \tau_3) \eta < 0 \quad (3.61)$$

$$-\tau_4 \eta + \tau_5 \delta < 0 \quad (3.62)$$

$$\begin{bmatrix} W & Y_{(j)}' - Z_{(j)}' \\ Y_{(j)} - Z_{(j)} & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0, j = 1, \dots, m \quad (3.63)$$

$$\begin{bmatrix} R & RM_{(j)}' \\ M_{(j)} R & \delta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0, j = 1, \dots, m \quad (3.64)$$

alors, le gain  $K = YW^{-1}$  est tel que pour n'importe quel  $x_l \in \mathcal{Q}_0 = \mathcal{E}(Q^{-1}, \delta) = \{x_l \in \mathbb{R}^{n_l}; x_l' Q^{-1} x_l \leq \delta^{-1}\}$  et n'importe quel  $r \in \mathcal{R}_0 = \mathcal{E}(R^{-1}, \delta) = \{r \in \mathbb{R}^p; r' R^{-1} r \leq \delta^{-1}\}$ , les trajectoires du sous-système rapide saturé (3.53a) restent dans l'ellipsoïde  $\mathcal{Z}_0 = \mathcal{E}(W^{-1}, \eta) = \{z \in \mathbb{R}^{n_r+p}; z' W^{-1} z \leq \eta^{-1}\}$ . Inversement, les trajectoires du sous-système lent restent dans l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta) = \{x_l \in \mathbb{R}^{n_l}; x_l' Q^{-1} x_l \leq \delta^{-1}\}$  pour tout  $z \in \mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$ .

*Preuve* : La preuve est similaire à la preuve de la Proposition 3.3. Considérons pour le sous-système rapide augmenté par l'action de l'intégrateur la fonction de Lyapunov  $V(z) = z' W^{-1} z$ ,  $W = W' > 0$ . Il s'agit de prouver que  $\dot{V}(z) < 0$  pour n'importe quel  $z$  tel que  $z \notin \text{int}(\mathcal{E}(W^{-1}, \eta))$ , où  $\text{int}(\cdot)$  représente l'intérieur de l'ellipsoïde, pour n'importe quel  $x_l \in \mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  et pour n'importe quel  $r \in \mathcal{E}(R^{-1}, \delta)$ . En utilisant la S-procédure, cela revient à vérifier l'inégalité suivante :

$$\dot{V}(z) + \tau_1 (z' W^{-1} z - \eta^{-1}) + \tau_2 (\delta^{-1} - x_l' Q^{-1} x_l) + \tau_3 (\delta^{-1} - r' R^{-1} r) < 0 \quad (3.65)$$

En utilisant la condition de secteur (Lemme 3.1), une condition suffisante pour vérifier la relation (3.65) est que

$$\dot{V}(z) + \tau_1 z' W^{-1} z - \tau_2 x_l' Q^{-1} x_l - \tau_3 r' R^{-1} r - 2\phi(Kz)' S^{-1} (\phi(Kz) + Gz) < 0 \quad (3.66)$$

et

$$-\tau_1 \eta^{-1} + \tau_2 \delta^{-1} + \tau_3 \delta^{-1} < 0 \quad (3.67)$$

pourvu que  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta) \subseteq \mathcal{S}(|K - G|, u_0)$ , ce qui est assuré en satisfaisant l'inégalité (3.63). En notant  $Z = GW$  et  $Y = KW$ , l'inégalité (3.66) peut s'écrire sous la forme

$$\chi' \begin{bmatrix} W(A_z + B_z K)' + (A_z + B_z K)W + \tau_1 W & B_z S - Z' & A_{zl} Q & B_{zr} R \\ SB_z' - Z & -2S & 0 & 0 \\ QA_{zl}' & 0 & -\tau_2 Q & 0 \\ RB_{zr}' & 0 & 0 & -\tau_3 R \end{bmatrix} \chi < 0 \quad (3.68)$$

avec  $\chi' = [z' W^{-1} \quad \phi'(Kx_r) S^{-1} \quad x_l' Q^{-1} \quad r' R^{-1}]$  qui est donc satisfaite si l'inégalité (3.59) est vérifiée. Ainsi, la satisfaction de (3.59), (3.63) et (3.61) garantit l'invariance de l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  pour le sous-système rapide augmenté, pour tout  $x_l \in \mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  et tout  $r \in \mathcal{E}(R^{-1}, 1)$ .

De manière similaire, la satisfaction des relations (3.60) et (3.62) assure l'invariance de l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  pour le sous-système lent, pour tout  $z \in \mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$ . Enfin, la condition (3.64) garantit que  $\mathcal{E}(R^{-1}, \delta)$  appartient au polyèdre  $\mathcal{S}(M, u_0)$ . Ainsi, d'après le Lemme 3.2, la satisfaction de la condition (3.64) garantit que  $X_e \in \mathcal{S}(|K|, u_0)$ ,  $\forall r \in \mathcal{E}(R^{-1}, \delta)$ . ■

#### 3.4.4 Discussion et problème d'optimisation

La Proposition 3.4 établit des conditions suffisantes pour le calcul du gain du retour d'état  $K$  et des domaines  $\mathcal{Z}_0$  et  $\mathcal{Q}_0$  dans lesquels le système en boucle fermée (3.53) peut être initialisé. De plus, ces conditions impliquent que la référence  $r$  doit appartenir à un ensemble  $\mathcal{R}_0$ . Il est donc intéressant d'un point de vue pratique de chercher une solution permettant d'avoir l'ensemble  $\mathcal{R}_0 = \mathcal{E}(R^{-1}, \delta)$  le plus grand possible. Dans ce sens, on propose le problème d'optimisation :

$$\begin{aligned} \min & -\text{trace}(R) + \delta \\ \text{sous} & (3.59) - (3.64) \end{aligned} \quad (3.69)$$

Nous avons déjà précisé dans les sections précédentes l'avantage de travailler sur le système découplé. Par contre, cette approche introduit un certain conservatisme par le fait qu'elle suppose que les perturbations peuvent évoluer de manière aléatoire dans l'ensemble  $\mathcal{Q}_0$  alors que nous savons physiquement que ces perturbations s'atténuent puisque l'état du système lent converge vers l'origine ( $A_l$  Hurwitz). Par conséquent, les estimations de  $\mathcal{X}_0$  et notamment de  $\mathcal{R}_0$  seront pessimistes.

Il est donc intéressant après avoir fait la synthèse d'un contrôleur en résolvant le problème d'optimisation (3.69), de considérer dans un second temps une étape d'analyse du système global pour obtenir une meilleure estimation de  $\mathcal{R}_0$ .

Considérons le système global en boucle fermée défini dans (3.54), la proposition suivante donne les conditions de son analyse.

**Proposition 3.5** S'il existe deux matrices symétrique définies positives  $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ,  $R \in \mathbb{R}^{p \times p}$ , une matrice diagonale définie positifs  $T \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , une matrice  $G \in \mathbb{R}^{m \times n}$ , et des scalaires positives  $\tau_1, \tau_3$  et  $\eta$  tels que

$$\begin{bmatrix} PA^{[i]} + A^{[i]'}P + \tau_1 P & PB_\phi - G'T & PB_r^{[i]} \\ \star & -2T & 0 \\ \star & \star & -\tau_3 R \end{bmatrix} < 0 \quad (3.70)$$

$$\begin{bmatrix} P & \mathbf{K}'_{(j)} - G'_{(j)} \\ \star & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad j = 1, \dots, m. \quad (3.71)$$

$$-\tau_1 \delta + \tau_3 \eta < 0 \quad (3.72)$$

et la condition (3.64) sont satisfaites. Alors le point d'équilibre  $X_e \in S(\mathbf{K}, u_0)$  est localement asymptotiquement stable  $\forall X(0) \in \mathcal{E}(P, \eta)$  et  $\forall r \in \mathcal{E}(R, \delta)$ .

*Preuve* : Les mêmes arguments que dans la preuve de la Proposition 3.4 peuvent être invoqués avec l'unique différence que  $x_l$  n'est plus une perturbation. ■

Le contrôleur étant calculé par ailleurs, l'objectif est de maximiser l'ensemble des références admissibles  $\mathcal{R}_0$ . Le problème d'optimisation s'écrit ainsi :

$$\begin{aligned} \min & -\text{trace}(R) + \delta \\ \text{sous} & (3.70) - (3.72), (3.64) \end{aligned} \quad (3.73)$$

### 3.4.5 Illustration numérique

Pour le même ensemble de patients que celui considéré dans la section 3.3.7, on veut faire la synthèse d'un gain de retour d'état avec le même objectif d'accélérer les dynamiques rapides. Comme expliqué auparavant, La borne de saturation de  $u_0$  est fixée au minimum de  $u_e$  de tous les patients, à savoir  $u_0 = 5 \text{ mg/min}$ .

En fixant  $\tau_1 = 2$ ,  $\tau_2 = 0.5$ ,  $\tau_3 = 0.5$ ,  $\tau_4 = 0.0061$  et  $\tau_5 = 0.0005$ , la résolution du problème d'optimisation (3.69) donne le gain

$$K = [-11.45 \ 8.63 \ 4.20]$$

qui assure un suivi de toute référence  $r \leq r_{\max} = 0.7$ . Autrement dit, il permet de faire le suivi des références BIS dans l'intervalle [49.3 50.7].

Pour mieux estimer ce dernier intervalle, on effectue l'analyse sur le système global (3.54) en résolvant le problème d'optimisation (3.73) avec les paramètres  $\tau_1 = 2$ ,  $\tau_3 = 0.5$ . La nouvelle estimation du  $r_{max} = 11.05$  permet de suivre des références du BIS dans l'intervalle [61.05 38.95].

La structure de commande de la Figure 3.6 est employée pour faire le suivi de références en considérant l'ensemble de 7 patients (Table 3.4). À partir d'un état initial d'un patient éveillé on fixe la référence du BIS à 50. La Figure 3.7 donne la réponse du BIS de ces 7 patients.

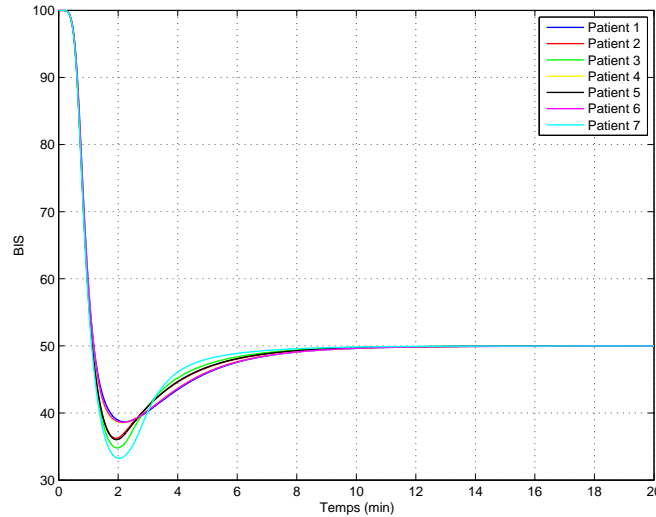


FIGURE 3.7 – La réponse du BIS pour les 7 patients adultes suite à l'emploi de la structure de commande de la Figure 3.6 avec le gain synthétisé ci-dessus.

Lors de la simulation, la borne supérieure de la saturation est relâchée à  $u_{max} - u_e = 100 \text{ mg/min}$  comme dans [SOLTESZ et al. 2012a]. Les réponses du BIS de la Figure 3.7 affichent un bon suivi de  $y_{ref} = 50$  pour tous les patients. Il faut remarquer qu'on a choisi d'employer la structure de commande dès la phase d'induction  $y_{BIS} = 100$  d'où le dépassement au dessous de 40. Ceci est fait dans le but de montrer que cette structure de commande est prévue pour la phase de maintenance et ne doit être employée qu'une fois que le patient est entré dans cette phase.

Pour confronter nos résultats avec la littérature, on prend par exemple le correcteur PI (Proportionnel Intégral) proposé par [ABSALOM et KENNY 2003] :

$$u_{an}(t) = k_p \left( e(t) + \frac{1}{T_i} \int e(t) dt \right) \quad (3.74)$$

avec  $k_p = 0.2$  et  $T_i = 1.33$ . La réponse du BIS des 7 patients (Table 3.4) est donnée par la Figure 3.8.

Les performances de notre cas de commande sont légèrement meilleures en terme de précision et de rapidité de suivi. À noter, qu'il est bien difficile de comparer les deux cas puisque dans notre cas on utilise un gain de retour sur  $x_1$  en supposant qu'il est disponible. Néanmoins, on peut utiliser nos résultats d'analyse et notamment en considérant le problème d'optimisation (3.73) pour faire l'analyse du système bouclé avec un correcteur de type PI et établir une garantie du

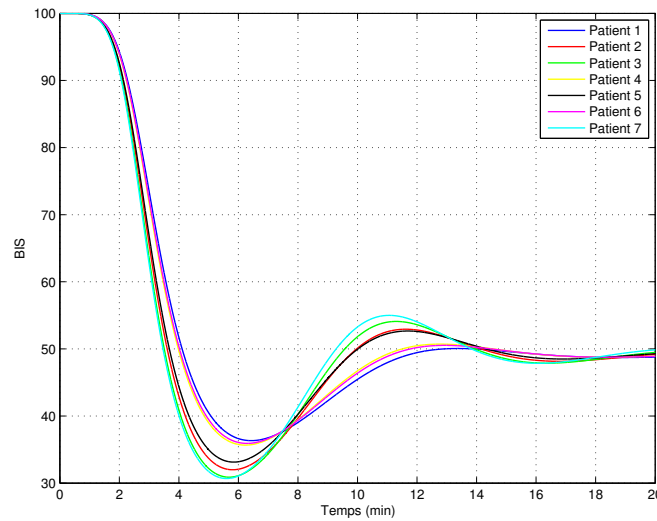


FIGURE 3.8 – La réponse BIS pour les 7 patients adultes (PI de [ABSALOM et KENNY 2003]).

comportement du système vis à vis des incertitudes du système. En effet, dans le cas du correcteur PI de [ABSALOM et KENNY 2003] si on considère :

$$K = \left[ 0 \quad k_p \quad \frac{k_p}{T_i} \right]$$

la résolution du problème d'optimisation (3.73) pour le cas du système (3.54) montre que ce contrôleur est une solution au Problème 3.4 et donne une estimation du  $r_{max} = 10.78$  qui garantit le suivi des références du BIS dans l'intervalle  $[60.78 \ 39.22]$ , de l'ordre de l'intervalle de notre correcteur.

### Changement de référence

Pendant une opération, la profondeur d'endormissement requise change selon les besoins de l'intervention. Après la phase d'induction, la procédure d'incision, par exemple, exige un niveau bas du BIS. Dans la suite, on simule le scénario suivant : le patient étant pleinement conscient  $y_{BIS} = 100$ , on déclenche le suivi de référence pour un  $y_{ref} = 60$  pour se rapprocher du point d'équilibre. Cette étape sert de commande pour la phase d'induction. Ensuite, on fixe la référence à 40 pour 10 minutes puis à 50. Les résultats de la simulation sont présentés dans la Figure 3.9.

Les réponses du BIS de ces patients montrent un suivi parfait des références choisies. Par contre, si on regarde l'évolution du débit du propofol injecté (Figure 3.10), pour le cas du patient type par exemple, on constate des variations abruptes qui sont à éviter en pratique. En ajoutant un filtre pour lisser ces variations de la commande le changement du comportement du BIS est reporté par la Figure 3.11. Une analyse de l'effet de la saturation en vitesse de la commande pourra ainsi être envisagée dans les perspectives de ce travail.

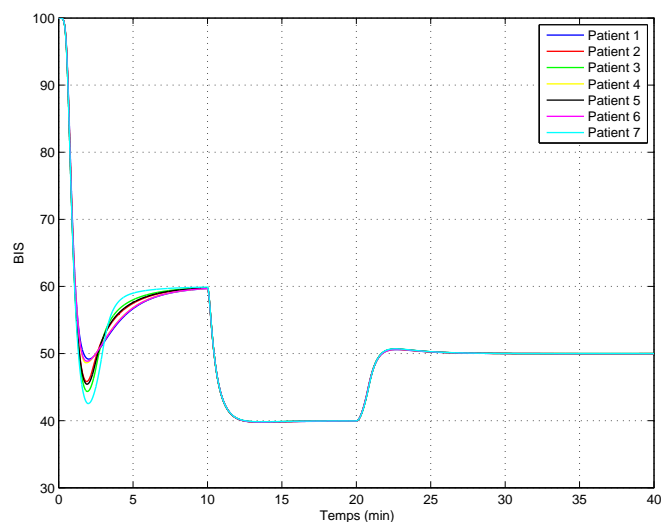


FIGURE 3.9 – Le changement de références du BIS pendant une intervention pour les 7 patients adultes.

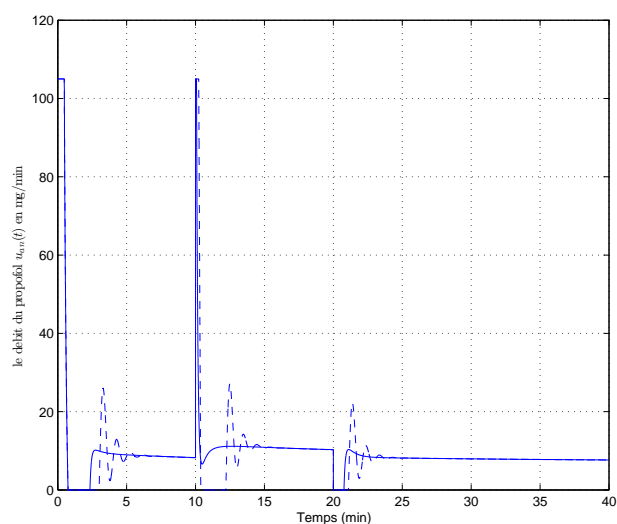


FIGURE 3.10 – L'entrée de commande  $u_{an}$  ou le débit du propofol injecté sans saturation en vitesse de l'actionneur (ligne continue) avec saturation en vitesse de l'actionneur (ligne discontinue).



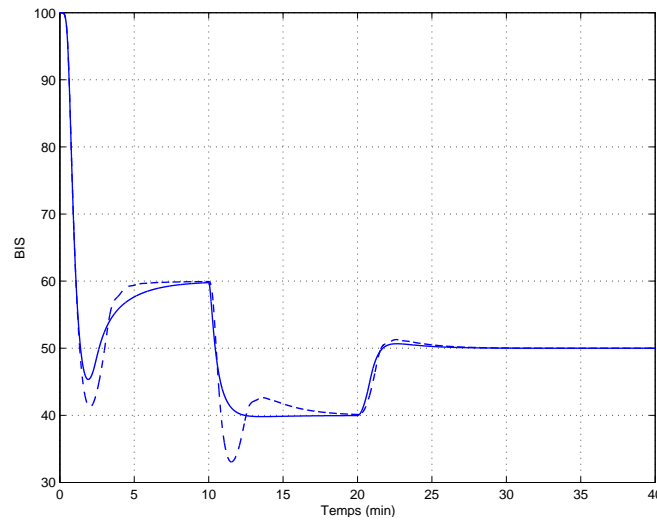


FIGURE 3.11 – Réponse du BIS avec (ligne continue) ou sans (ligne discontinue) saturation de la vitesse de l'actionneur.

### 3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, on a traité la problématique de la commande de la phase de maintenance en proposant des contrôleurs de type retour d'état. Compte tenu des caractéristiques des modèles de l'hypnose, des propositions ont été développées pour la synthèse des gains de retour d'état garantissant la convergence de l'état du système vers un point d'équilibre cible et aussi le suivi de consigne du BIS.

Tout d'abord, un point d'équilibre cible unique a été calculé correspondant à un objectif de BIS à 50. Ensuite, pour travailler autour de ce point, un changement de variables est effectué pour prendre ce point d'équilibre comme origine. La contrainte de positivité de la commande du système patient initial se traduit par une contrainte sur la commande du nouveau système d'erreur et le cadre des systèmes saturés est adopté pour traiter ce nouveau système.

Dans ce cadre, la première caractéristique à prendre en compte est la multiplicité (dispersion) des dynamiques du système. Le BIS étant relié directement aux dynamiques rapides, on a proposé de scinder le système en deux sous-systèmes pour pouvoir concentrer l'étude sur le sous-système rapide en considérant le sous-système lent comme une perturbation. Ensuite, pour prendre en compte la variabilité des patients, les incertitudes des paramètres du système ont été traitées dans le cadre des systèmes polytopiques.

Tout le travail de ce chapitre est fait sous l'hypothèse de la disponibilité de l'état du système pour pouvoir établir une commande en retour d'état garantissant la convergence au point d'équilibre avec plus de rapidité. Les réponses du BIS avec ce type de contrôleurs affichent une erreur statique en régime permanent. Afin d'annuler cette erreur et faire le suivi de référence pour le BIS, une structure de commande incluant une action intégrale est proposée et les résultats obtenus sont comparés avec ceux d'un correcteur de type PI.

L'approche de scinder le système en deux systèmes et de travailler sur le sous-système rapide

---

lors de la synthèse en considérant que le sous-système lent agit comme une perturbation est intéressante pour avoir des contrôleurs performants sauf que cela induit un conservatisme en supposant que ces perturbations peuvent évoluer aléatoirement dans leurs ensembles. Or en pratique, on sait bien qu'elles s'atténuent avec le temps. Ce problème peut aussi être considéré comme une perspective de cette thèse afin de réduire le conservatisme.



# Chapitre 4

## Synthèse de contrôleurs par retour de sortie dynamique pour la maintenance

### Sommaire

---

<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>74</b>
<b>4.2</b>	<b>Synthèse de contrôleur par retour de sortie dynamique</b>	<b>74</b>
4.2.1	Retour d'état à base d'observateur . . . . .	74
4.2.2	Retour de sortie dynamique . . . . .	75
4.2.3	Synthèse de contrôleur . . . . .	76
4.2.4	Algorithme de synthèse . . . . .	80
4.2.5	problème d'optimisation . . . . .	81
4.2.6	Illustration numérique . . . . .	81
<b>4.3</b>	<b>Synthèse de Contrôleur par retour de sortie dynamique avec intégrateur</b>	<b>82</b>
4.3.1	Structure de commande . . . . .	83
4.3.2	Point d'équilibre . . . . .	84
4.3.3	Synthèse de contrôleur . . . . .	85
4.3.4	Algorithme de synthèse . . . . .	86
4.3.5	Problème d'optimisation . . . . .	88
4.3.6	Illustration numérique . . . . .	88
<b>4.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>91</b>

---

## 4.1 Introduction

Pour se passer de l'hypothèse de la disponibilité de l'état du système patient et proposer une loi de commande plus réaliste, la solution est soit de construire un observateur pour l'estimation de l'état du système, soit de faire la synthèse d'un contrôleur par retour de sortie dynamique. Si un système est entièrement observable, un retour d'état à base d'observateur est un cas particulier du retour de sortie dynamique. Du coup, après avoir écrit un retour d'état à base d'observateur sous forme d'un contrôleur de sortie dynamique, on établit, sous forme de proposition, les conditions pour la synthèse d'un tel contrôleur.

## 4.2 Synthèse de contrôleur par retour de sortie dynamique

### 4.2.1 Retour d'état à base d'observateur

Le système (3.2) est observable quelque soit le patient. En effet, sa matrice d'observabilité (ci-après) est de rang plein, d'où la possibilité de construire un observateur.

$$\begin{bmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ CA^3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & -\alpha \\ \frac{-\alpha k_{e0}}{v_1} & 0 & 0 & \alpha k_{e0} \\ \pi_1 & \pi_2 & \pi_3 & -\alpha k_{e0}^2 \\ -(k_{10} + k_{12} + k_{13})\pi_1 + k_{12}\pi_2 + k_{13}\pi_3 - \frac{k_{e0}^3}{v_1} & k_{21}(\pi_1 - \pi_2) & k_{31}(\pi_1 - \pi_3) & \alpha k_{e0}^3 \end{bmatrix}$$

avec  $\pi_1 = \frac{\alpha k_{e0}(k_{10}+k_{12}+k_{13}+k_{e0})}{v_1}$ ,  $\pi_2 = \frac{-\alpha k_{21}k_{e0}}{v_1}$ ,  $\pi_3 = \frac{-\alpha k_{31}k_{e0}}{v_1}$ .

Considérons le système suivant (centré autour de l'origine, dynamiques découplées, saturation de la commande, incertitudes dans les paramètres) :

$$\dot{x}_r = A_r x_r + A_{rI} x_I + B_r \text{sat}_{u_0}(y_c) \quad (4.1a)$$

$$\dot{x}_I = A_{Ir} x_r + A_I x_I \quad (4.1b)$$

$$y_r = C_r x_r \quad (4.1c)$$

Un observateur de Luenberger d'ordre plein [O'REILLY 1983] pour le système (4.1) s'écrit sous la forme :

$$\dot{\hat{x}}_r = A_r \hat{x}_r + A_{rI} \hat{x}_I + B_r y_c - L_1 (y_r - C_r \hat{x}_r) \quad (4.2a)$$

$$\dot{\hat{x}}_I = A_{Ir} \hat{x}_r + A_I \hat{x}_I - L_2 (y_r - C_r \hat{x}_r) \quad (4.2b)$$

avec  $\hat{x} = [\hat{x}_r \ \hat{x}_I]$  l'estimateur de l'état  $x$  et  $L = [L_1 \ L_2]'$  le gain de l'observateur. Pour les mêmes raisons que celles évoquées dans le chapitre précédent, la commande à appliquer est basée sur le retour d'état rapide observé. Elle est définie par :

$$u(t) = \text{sat}_{u_0}(K \hat{x}_r(t)) \quad (4.3)$$

### 4.2.2 Retour de sortie dynamique

Pour le sous-système rapide défini par (4.1a), (4.1c) perturbé par le sous-système lent (4.1b), on considère le contrôleur par retour de sortie dynamique, du même ordre que le sous-système rapide, suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_c(t) = A_c x_c(t) + B_c y_r(t) + E_c \phi(y_c) \\ y_c(t) = C_c x_c(t) + D_c y_r(t) \end{cases} \quad (4.4)$$

avec  $x_c \in \mathbb{R}^{n_r}$  l'état du contrôleur,  $y_r \in \mathbb{R}^p$  son entrée et  $y_c \in \mathbb{R}^m$  sa sortie. Les matrices  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  sont de dimensions appropriées. Le terme  $E_c \phi(y_c)$  est ajouté pour introduire une action anti-windup permettant de réduire les effets négatifs de la saturation.

**Remarque 4.1** Le retour d'état à base d'observateur pour le système rapide donné par (4.2a), (4.3) est un cas particulier d'un retour de sortie dynamique (4.4) avec

$$x_c = \hat{x}_r, \quad A_c = A_r + B_r K + L_1 C_r, \quad B_c = -L_1 C_r, \quad C_c = K, \quad D_c = 0 \quad E_c = B_r$$

et un terme additionnel,  $A_{r_l} x_l$ , dû à l'effet des perturbations.

L'interconnexion du système (4.1) avec le contrôleur (4.4) donne le système en boucle fermée suivant :

$$\begin{aligned} \dot{x}_r &= A_r x_r + B_r \text{sat}(C_c x_c + D_c C_r x_r) + A_{r_l} x_l \\ \dot{x}_c &= A_c x_c + B_c C_r x_r + E_c \phi(y_c) \\ \dot{x}_l &= A_l x_l + A_{l_r} x_r \end{aligned} \quad (4.5)$$

Soit  $\tilde{x} = [x_r' \ x_c']' \in \mathbb{R}^{2n_r}$ , le système (4.5) devient :

$$\dot{\tilde{x}}(t) = \tilde{A} \tilde{x}(t) + \tilde{B}_\phi \phi(y_c(t)) + \tilde{B}_l x_l(t) \quad (4.6a)$$

$$\dot{x}_l(t) = A_l x_l(t) + \tilde{B}_x \tilde{x}(t) \quad (4.6b)$$

$$y_c(t) = \tilde{K} \tilde{x}(t) \quad (4.6c)$$

avec

$$\begin{aligned} \tilde{A} &= \begin{bmatrix} A_r + B_r D_c C_r & B_r C_c \\ B_c C_r & A_c \end{bmatrix}; \quad \tilde{B}_\phi = \begin{bmatrix} B_r \\ E_c \end{bmatrix}; \quad \tilde{B}_l = \begin{bmatrix} A_{r_l} \\ 0 \end{bmatrix} \\ \tilde{K} &= \begin{bmatrix} D_c C_r & C_c \end{bmatrix}; \quad \tilde{B}_x = \begin{bmatrix} A_{l_r} & 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

Le problème que l'on cherche à résoudre s'exprime alors :

**Problème 4.1** Compte tenu de la variabilité des patients, trouver les matrices du contrôleur  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  et caractériser des ensembles invariants où les trajectoires des sous-systèmes rapide et lent restent confinées.

### 4.2.3 Synthèse de contrôleur

La proposition suivante donne une solution pour le problème 4.1 :

**Proposition 4.1** S'il existe deux matrices symétriques définies positives  $P \in \mathbb{R}^{2n_r \times 2n_r}$ ,  $Q \in \mathbb{R}^{n_l \times n_l}$ , une matrice diagonale définie positive  $T \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , une matrice  $G \in \mathbb{R}^{m \times n_r}$ , des matrices  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  et des scalaires positifs  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \eta$  et  $\delta$  tels que :

$$\begin{bmatrix} He(P\tilde{A}^{[i]}) + \tau_1 P & P\tilde{B}_\phi - G'T & P\tilde{B}_l^{[i]} \\ \star & -2T & 0 \\ \star & \star & -\tau_2 Q \end{bmatrix} < 0 \quad (4.7)$$

$$\begin{bmatrix} He(QA_l^{[i]}) + \tau_3 Q & Q\tilde{B}_x^{[i]} \\ \star & -\tau_4 P \end{bmatrix} < 0 \quad (4.8)$$

$$i = 1, \dots, N$$

$$\begin{bmatrix} P & \tilde{K}'_{(j)} - G'_{(j)} \\ \star & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad j = 1, \dots, m. \quad (4.9)$$

$$\tau_2 \eta - \tau_1 \delta \leq 0 \quad (4.10)$$

$$-\tau_3 \eta + \tau_4 \delta \leq 0 \quad (4.11)$$

alors les matrices  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  et les ensembles  $\mathcal{E}(P, \eta) := \{\tilde{x} \in \mathbb{R}^{2n_r} : \tilde{x}'P\tilde{x} \leq \eta^{-1}\}$  et  $\mathcal{E}(Q, \delta) := \{x_l \in \mathbb{R}^n : x_l'Qx_l \leq \delta^{-1}\}$  sont solutions du problème 4.1.

*Preuve* : La preuve suit les mêmes lignes que celles des propositions du chapitre 3, en utilisant la fonction de Lyapunov quadratique  $V(\tilde{x}) = \tilde{x}'P\tilde{x}$ ,  $P = P' > 0$  et en exploitant la condition de secteur (Lemme 3.1). ■

La Proposition 4.1 donne une condition suffisante en termes d'inégalités matricielles pour résoudre le problème 4.1. Néanmoins, certaines inégalités matricielles de la proposition ne sont pas linéaires car elles comportent des produits entre les variables de décision, impliquant notamment les matrices  $A_c, B_c, C_c, D_c$  et  $E_c$  et la matrice de Lyapunov  $P$ . Ces conditions sont difficiles à résoudre d'un point de vue numérique et tout à fait inadaptées à la synthèse d'un contrôleur directement à partir de la Proposition 4.1. Afin de linéariser, du moins partiellement, les conditions de la Proposition 4.1, nous utilisons la transformation de congruence proposée dans [SCHERER et al. 1997] pour établir un ensemble suffisant de conditions pour résoudre le problème 4.1. On exploite le lemme suivant issu de [GEROMEL et al. 2007]

**Lemme 4.1** Soient  $H, G$  deux matrices non singulières,  $M_1$  une matrice symétrique et  $M_2$  une

matrice symétrique définie positive de dimensions adéquates tel que la condition LMI

$$\begin{bmatrix} H + H' - M_1 & G \\ G & M_2 \end{bmatrix} > 0 \quad (4.12)$$

est satisfaite, alors

$$H'G^{-1}M_2G'^{-1}H > M_1 \quad (4.13)$$

*Preuve* : Si on applique le complément de Schur sur la LMI (4.12) on obtient  $H + H' - GM_2^{-1}G > M_1$ . Puis, en utilisant le fait que  $(H - G'M_2^{-1}G)'G^{-1}M_2G'^{-1}(H - G'M_2^{-1}G) \geq 0$  qui donne  $H'G^{-1}M_2G'^{-1}H \geq H + H' - G'M_2^{-1}G$ , on trouve finalement la condition (4.13). ■

Pour  $M_2$  et  $M_1$  deux matrices symétriques définies positives, l'application du Lemme 4.1 avec  $H = I, G = M_2$  donne :

$$\begin{bmatrix} I + I' - M_1 & M_2 \\ M_2 & M_2 \end{bmatrix} > 0 \Leftrightarrow M_1 + M_2 < 2I \Rightarrow M_2^{-1} > M_1 > 0 \quad (4.14)$$

La proposition suivante donne les conditions pour la synthèse de contrôleur par retour de sortie dynamique solution du problème 4.1.

**Proposition 4.2** S'il existe des matrices symétriques définies positives  $X \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $Y \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $M_1 \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $M_2 \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $Q \in \mathbb{R}^{n_l \times n_l}$ , une matrice diagonale positive  $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , des matrices  $L \in \mathbb{R}^{m \times n_r}$ ,  $F \in \mathbb{R}^{n_r \times p}$ ,  $W \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $Z \in \mathbb{R}^{m \times n_r}$ ,  $Z_1 \in \mathbb{R}^{m \times n_r}$ ,  $Q_1 \in \mathbb{R}^{n_r \times m}$ ,  $D_c \in \mathbb{R}^{m \times p}$ ,  $K \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$  et des scalaires positifs  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \eta$  et  $\delta$  satisfaisant :

$$\begin{bmatrix} \mathcal{L}^{[i]} + \mathcal{L}^{[i]'} + \tau_1 Y & \star & \star & \star & \star & \star \\ W' + (A_r^{[i]} + B_r D_c C_r)' + \tau_1 I & \mathcal{H}^{[i]} + \mathcal{H}^{[i]'} + \tau_1 X & \star & \star & \star & \star \\ SB_r' - Z & Q_1' - Z_1 & -2S & \star & \star & \star \\ A_{rl}^{[i]'} & A_{rl}^{[i]} X & 0 & -\tau_2 Q & \star & \star \\ 0 & X & 0 & 0 & -M_1 & 0 \\ \mathcal{L}^{[i]} + K & 0 & 0 & 0 & 0 & -M_2 \end{bmatrix} < 0 \quad (4.15)$$

$$M_1 + M_2 < 2I \quad (4.16)$$

$$\begin{bmatrix} A_l^{[i]'} Q + Q A_l^{[i]} + \tau_3 Q & Q A_{lr}^{[i]} Y & Q A_{lr}^{[i]} \\ \star & -\tau_4 Y & -\tau_4 I \\ \star & \star & -\tau_4 X \end{bmatrix} < 0, \quad (4.17)$$

$$i = 1, \dots, N$$

$$\begin{bmatrix} Y & I & L'_{(j)} - Z'_{(j)} \\ I & X & C_r' D'_{c(j)} - Z'_{1(j)} \\ L_{(j)} - Z_{(j)} & D_{c(j)} C_r - Z_{1(j)} & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0, \quad (4.18)$$



$$j = 1, \dots, m$$

$$\tau_2 \eta - \tau_1 \delta \leq 0 \quad (4.19)$$

$$-\tau_3 \eta + \tau_4 \delta \leq 0 \quad (4.20)$$

où  $\mathcal{L}^{[i]} = A_r^{[i]} Y + B_r L$  et  $\mathcal{H}^{[i]} = X A_r^{[i]} + F C_r$ . Le contrôleur de retour de sortie dynamique défini par les matrices :

$$\begin{aligned} D_c & \\ C_c &= (L - D_c C_r Y)(V')^{-1} \\ B_c &= U^{-1}(F - X B_r D_c) \\ A_c &= U^{-1}(W' + X K + F C_r Y + X B_r D_c C_r Y)(V')^{-1} \\ E_c &= U^{-1}(Q_1 - X B_r S)S^{-1} \end{aligned} \quad (4.21)$$

avec les matrices  $U$  et  $V$  vérifiant  $UV' = I - XY$  et

$$P = \begin{bmatrix} X & U \\ U' & \hat{X} \end{bmatrix}, \quad \hat{X} = U'(X - Y^{-1})^{-1}U \quad (4.22)$$

et les ensembles définis dans la Proposition 4.1 sont solutions du problème 4.1.

*Preuve* : Soit la matrice  $P$  et son inverse  $P^{-1}$  définies sous les formes suivantes :

$$P = \begin{bmatrix} X & U \\ U' & \hat{X} \end{bmatrix}; \quad P^{-1} = \begin{bmatrix} Y & V \\ V' & \hat{Y} \end{bmatrix} \quad (4.23)$$

avec  $X \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $Y \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $\hat{X} \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$ ,  $\hat{Y} \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}$  des matrices symétriques définies positives et  $U, V$  deux matrices de dimensions appropriées. À partir de cela, il en découle que :

$$\begin{aligned} XY + UV' &= I & U'V + \hat{X}\hat{Y} &= I \\ U'Y + \hat{X}V' &= 0 & XV + U\hat{Y} &= 0 \end{aligned}$$

Notez que il est toujours possible de construire des matrices non singulières  $U$  et  $V$  Vérifiant  $UV' = I - XY$ . On définit, maintenant, la matrice

$$\mathbb{J} = \begin{bmatrix} Y & V \\ I & 0 \end{bmatrix} \quad (4.24)$$

En multipliant la condition (4.7) à gauche et à droite par  $diag\{\mathbb{J}, S, I\}$  et  $diag\{\mathbb{J}', S, I\}$  respectivement, avec  $S = T^{-1}$ , on obtient

$$\begin{bmatrix} \mathbb{J}(He(P\tilde{A}^{[i]}) + \tau_1 P)\mathbb{J}' & \star & \star \\ S\tilde{B}'_\phi P\mathbb{J}' - G'\mathbb{J}' & -2S & \star \\ \tilde{B}'_i^{[i]'} P\mathbb{J}' & 0 & -\tau_2 Q \end{bmatrix} < 0 \quad (4.25)$$

Lorsque l'on développe la partie gauche de la condition (4.25) et que l'on remplace les matrices  $A_c$ ,  $B_c$  et  $C_c$  par leurs expressions (4.21) on trouve :

$$\begin{bmatrix} \mathcal{L}^{[i]} + \mathcal{L}^{[i]'} + \tau_1 Y & \star & \star & \star \\ W' + (A_r^{[i]} + B_r D_c C_r)' + X(\mathcal{L}^{[i]} + K) + \tau_1 I & \mathcal{H}^{[i]} + \mathcal{H}^{[i]'} + \tau_1 X & \star & \star \\ SB_r' - Z & Q_1' - Z_1 & -2S & \star \\ A_{rl}^{[i]'} & A_{rl}^{[i]'} X & 0 & -\tau_2 Q \end{bmatrix} < 0 \quad (4.26)$$

Cette dernière condition qui comporte le terme non-linéaire  $X(\mathcal{L}^{[i]} + K)$  est satisfaite si la condition (4.15) l'est. Pour démontrer cela, on commence par noter qu'à partir des conditions (4.16) et (4.14) on a que  $M_1^{-1} > M_2 > 0$ , ce qui signifie que la condition (4.15) reste satisfaite si on remplace  $M_2$  par  $M_1^{-1}$ . Du coup, en remplaçant  $M_2$  par  $M_1^{-1}$ , puis en utilisant le complément de Schur par rapport au deux dernières lignes et colonnes de (4.15) on trouve :

$$\begin{bmatrix} \mathcal{L}^{[i]} + \mathcal{L}^{[i]'} + \tau_1 Y + (\mathcal{L}^{[i]} + K)' M_1 (\mathcal{L}^{[i]} + K) & \star & \star & \star \\ W' + (A_r^{[i]} + B_r D_c C_r)' + X(\mathcal{L}^{[i]} + K) + \tau_1 I & \mathcal{H}^{[i]} + \mathcal{H}^{[i]'} + \tau_1 X + X M_1^{-1} X & \star & \star \\ SB_r' - Z & Q_1' - Z_1 & -2S & \star \\ A_{rl}^{[i]'} & A_{rl}^{[i]'} X & 0 & -\tau_2 Q \end{bmatrix} < 0 \quad (4.27)$$

De plus, on utilise le fait que l'inégalité

$$-\begin{bmatrix} (\mathcal{L}^{[i]} + K)' \\ -M_1^{-1} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} M \begin{bmatrix} (\mathcal{L}^{[i]} + K) & -M_1^{-1} & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \leq 0 \quad (4.28)$$

est satisfaite tout le temps. Lorsque on la développe puis on la multiplie à droite et à gauche par  $\text{diag}\{I, X, I, I, I\}$ , on obtient :

$$\begin{bmatrix} -(\mathcal{L}^{[i]} + K)' M_1 (\mathcal{L}^{[i]} + K) & \star & \star & \star \\ X(\mathcal{L}^{[i]} + K) & -X M_1^{-1} X & \star & \star \\ 0 & 0 & 0 & \star \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \leq 0 \quad (4.29)$$

Finalement, en ajoutant (4.27) à (4.29), on obtient (4.26) avec

$$G = [G_1 \ G_2]; \ Z = G_1 Y + G_2 V'; \ Z_1 = G_1, \ Q_1 = X B_r S + U E_c S$$

Les conditions (4.17) et (4.18) sont obtenues par la multiplication à gauche et à droite de (4.8) par  $\text{diag}\{I, \mathbb{J}\}$  et  $\text{diag}\{I, \mathbb{J}'\}$ , et de (4.9) par  $\text{diag}\{\mathbb{J}, I\}$  and  $\text{diag}\{\mathbb{J}', I\}$ , respectivement. ■

#### 4.2.4 Algorithme de synthèse

Les conditions de la Proposition 4.2 contiennent toujours certains produits entre les variables de décision, notamment les termes  $\tau_1 Y$ ,  $\tau_1 X$ ,  $\tau_2 Q$ ,  $\tau_3 Q$ ,  $\tau_4 Y$ ,  $\tau_4 X$  dans (4.15), (4.17),  $\tau_2 \eta$ ,  $\tau_1 \delta$ ,  $\tau_3 \eta$ ,  $\tau_4 \delta$  dans les conditions (4.19), (4.20) où encore  $QA_{lr} Y$  dans (4.17). Néanmoins, en fixant  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $\tau_3$ ,  $\tau_4$  et  $Q$  ces conditions deviennent linéaires. Notez que, à part la matrice  $Q$ , les autres variables peuvent être sélectionnées en effectuant un balayage sur un intervalle  $[\tau_{min}, \tau_{max}]$ . Concernant le terme  $QA_{lr}^{[i]} Y$ , il est difficile de trouver une matrice  $Q$  pour laquelle toutes les conditions de la Proposition 4.2 sont satisfaites. De plus, comme expliqué précédemment (sous-section 3.4.4), l'approche adoptée de scinder le sous-système en deux sous-systèmes, rapide et lent, suppose que les perturbations, i.e, l'état du sous-système lent, évoluent de façon aléatoire, ce qui induit un conservatisme compromettant la synthèse de contrôleur garantissant les performances souhaitées. C'est pourquoi on propose l'algorithme, en deux étapes, suivant :

##### Algorithme 4.1

**Étape 1 :** Considérer le sous-système rapide (4.6a) perturbé par le sous-système lent (4.6b) et négliger l'effet inverse (i.e., l'effet du sous-système rapide sur le sous-système lent) et faire la synthèse d'un contrôleur par retour de sortie dynamique en cherchant une solution aux conditions (4.15), (4.16), (4.18), (4.19) pour un ensemble de perturbations (états lents) fixé. Dans cette première étape, le contrôleur est synthétisé dans le but d'améliorer les performances du sous-système rapide par un placement de pôles par exemple. La matrice  $Q$  peut être choisie représentant un ensemble de perturbations donné.

**Étape 2 :** Soit le contrôleur synthétisé lors de la première étape. Afin de vérifier qu'il est solution du problème 4.1, on effectue l'analyse du système global suivant :

$$\dot{X} = \mathbf{A}X + \mathbf{B}_\phi \phi(y_c) \quad (4.30)$$

avec  $X = [\tilde{x}', x_l']' \in \mathbb{R}^{\mathbf{n}}$ ,  $y_c = \mathbf{K}X$ ,  $\mathbf{n} = 2n_r + n_l$

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \tilde{A} & \tilde{B}_l \\ \tilde{B}_x & A_l \end{bmatrix}; \mathbf{B}_\phi = \begin{bmatrix} \tilde{B}_\phi \\ 0 \end{bmatrix}; \mathbf{K} = \begin{bmatrix} \tilde{K} & 0_{p \times n_l} \end{bmatrix}$$

La proposition suivante donne les conditions de cette analyse.

**Proposition 4.3** [TARBOURIECH et al. 2011] S'il existe une matrice symétrique définie positives  $W \in \mathbb{R}^{\mathbf{n} \times \mathbf{n}}$ , une matrice diagonale définie positive  $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , une matrice  $Z \in \mathbb{R}^{m \times \mathbf{n}}$ , et un scalaire positif  $\eta$  tels que

$$\begin{bmatrix} WA^{[i]'} + A^{[i]}W & \mathbf{B}_\phi S - Z' \\ \star & -2S \end{bmatrix} < 0 \quad (4.31)$$

$$\begin{bmatrix} W & W\mathbf{K}'_{(j)} - Z'_{(j)} \\ \star & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad j = 1, \dots, m. \quad (4.32)$$

alors l'origine est localement asymptotiquement stable  $\forall X(0) \in \mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$ .

#### 4.2.5 problème d'optimisation

Un objectif indirect derrière le problème 4.1 peut être d'avoir l'ensemble  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  le plus grand possible contenu dans l'ensemble polyédrale  $\mathcal{P}$  défini par les contraintes sur le système (4.30) :

$$\mathcal{P} = \{X \in \mathbb{R}^n : a'_k X \leq 1, \quad k = 1, \dots, q\}$$

L'inclusion de  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  dans  $\mathcal{P}$  s'écrit :

$$a'_k W a_k \leq \eta \quad (4.33)$$

L'ensemble  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  est caractérisé par  $W$  et  $\eta$ . Maximiser son volume revient à minimiser  $-\text{trace}(W) + \eta$ , d'où le problème d'optimisation suivant :

$$\begin{aligned} \min & \quad -\text{trace}(P) + \eta \\ \text{sous} & \quad (4.31), (4.32), (4.33) \end{aligned} \quad (4.34)$$

#### 4.2.6 Illustration numérique

Pour le même ensemble de patients que celui considéré dans la section 3.3.7, on veut faire la synthèse d'un contrôleur par retour de sortie dynamique avec le même objectif d'accélérer les dynamiques rapides. En fixant  $\tau_1 = 2$ ,  $\tau_2 = 1$  et en choisissant la matrice des perturbations

$$Q = \begin{bmatrix} 0.25 & 0 \\ 0 & 0.005 \end{bmatrix}$$

une solution aux conditions (4.15), (4.16), (4.18) et (4.19) permet de faire la synthèse du contrôleur dynamique suivant :

$$\begin{aligned} A_c &= \begin{bmatrix} -12.47 & -23.81 \\ 0.04 & -14.11 \end{bmatrix}, \quad B_c = \begin{bmatrix} 81.80 \\ -9.32 \end{bmatrix}, \quad E_c = \begin{bmatrix} -0.50 \\ 0 \end{bmatrix} \\ C_c &= \begin{bmatrix} 11.60 & -27.11 \end{bmatrix}, \quad D_c = -156 \end{aligned}$$

Ensuite, l'analyse du système global (4.30) en considérant le problème d'optimisation (4.34) montre que le contrôleur ci-dessus est bien solution au problème 4.1. Pour n'importe quel  $X(0) \in \mathcal{E}(P, \eta)$ ,

le système global (4.30) converge asymptotiquement vers l'origine avec  $\eta = 18.6$  et

$$P = \begin{bmatrix} 0.0214 & 0.0928 & -0.0086 & 0.0231 & 0.0004 & -0.0001 \\ 0.0928 & 23.1607 & -1.6563 & 4.0285 & -0.0199 & -0.0023 \\ -0.0086 & -1.6563 & 0.1431 & -0.3289 & -0.0003 & 0.0002 \\ 0.0231 & 4.0285 & -0.3289 & 0.8354 & 0.0006 & -0.0006 \\ 0.0004 & -0.0199 & -0.0003 & 0.0006 & 0.0039 & -0.0006 \\ -0.0001 & -0.0023 & 0.0002 & -0.0006 & -0.0006 & 0.0021 \end{bmatrix}$$

Comme dans la section 3.3.7, on considère un l'ensemble de 7 patients (Table 3.4). La Figure 4.1 donne la réponse du BIS pour l'injection d'un bolus de 1,5 mg / kg administré pendant les 30 premières secondes, suivi par la commande de retour de sortie dynamique synthétisée ci-dessus.

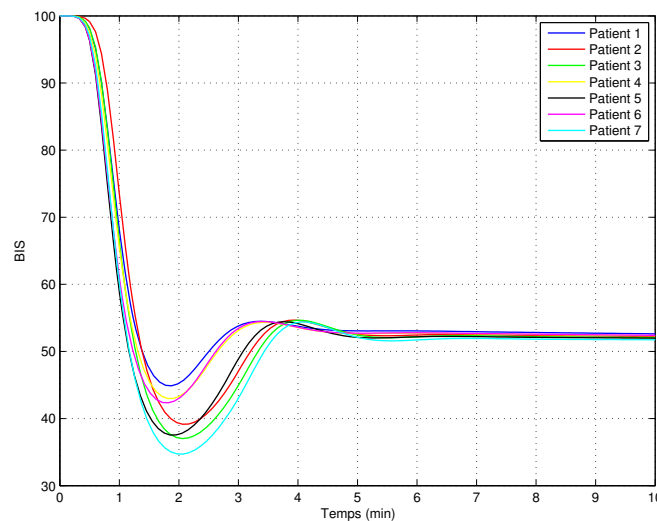


FIGURE 4.1 – La réponse BIS pour les 7 patients adultes considérant le contrôleur par retour de sortie dynamique synthétisé ci-dessus.

Le contrôleur assure bien une convergence plus rapide du BIS que la boucle ouverte pour tous ces patients vers l'intervalle cible [40, 60]. Les réponses du BIS considérant ce contrôleur affichent une similitude à celles obtenues avec le contrôleur par retour d'état (Figure 3.4). Néanmoins, elles présentent inévitablement une erreur statique qu'on cherche à annuler dans la section suivante en proposant une structure de commande incluant une action intégrale pour le suivi de référence.

### 4.3 Synthèse de Contrôleur par retour de sortie dynamique avec intégrateur

Comme expliqué dans la section 3.4 du chapitre précédent, on ajoute une action intégrale pour assurer le suivi d'une référence constante  $r$ . Le système patient centré autour du point d'équilibre

avec l'action intégrale ajoutée s'écrit :

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_r(t) &= A_r x_r(t) + A_{rI} x_I(t) + B_r u(t) \\
 \dot{x}_I(t) &= A_{I_r} x_r(t) + A_I x_I(t) \\
 y_r(t) &= C_r x_r(t) \\
 e(t) &= y_r(t) - r \\
 \dot{\xi}(t) &= e(t)
 \end{aligned} \tag{4.35}$$

où  $x_r(t) \in \mathbb{R}^{n_r}$ ,  $u(t) \in \mathbb{R}^m$ ,  $y(t) \in \mathbb{R}^p$ ,  $x_I(t) \in \mathbb{R}^{n_I}$ ,  $r \in \mathbb{R}^p$ ,  $\xi \in \mathbb{R}^p$  et l'erreur  $e(t) \in \mathbb{R}^p$ , avec  $p = 1, n_r = 2, n_I = 2, m = 1$ .

### 4.3.1 Structure de commande

Comme fait dans la section 3.4 du chapitre précédent, on introduit la variable d'erreur dans le nouveau vecteur des variables d'état pour le système rapide  $z(t) = [x'_1(t) \ e'(t) \ \xi'(t)]'$ . Le système (4.35) augmenté par l'action intégrale s'écrit alors :

$$\dot{z}(t) = A_z z(t) + B_z u(t) + A_{zI} x_I(t) + B_{zr} r, \tag{4.36a}$$

$$\dot{x}_I(t) = A_I x_I(t) + A_{Iz} z(t) \tag{4.36b}$$

avec

$$\begin{aligned}
 A_z &= \begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} & 0_{n_r \times p} \\ E'_1 & 0_{p \times p} \end{bmatrix}, \quad M_2 = \begin{bmatrix} M_1 \\ C_r \end{bmatrix}, \quad E_1 = \begin{bmatrix} 0_{(n_r-p) \times p} \\ I_p \end{bmatrix}, \quad M_1 = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \\
 B_z &= \begin{bmatrix} M_2 B_r \\ 0_{p \times m} \end{bmatrix}, \quad A_{zI} = \begin{bmatrix} M_2 A_{rI} \\ 0_{p \times n_I} \end{bmatrix}, \quad B_{zr} = \begin{bmatrix} M_2 A_r M_2^{-1} E_1 \\ 0_{p \times p} \end{bmatrix}, \quad A_{Iz} = \begin{bmatrix} A_{I_r} M_2^{-1} & 0_{n_I \times m} \end{bmatrix}
 \end{aligned}$$

La structure de commande employée pour réaliser le suivi de référence, de type retour de sortie dynamique, est donnée par la Figure 4.2.

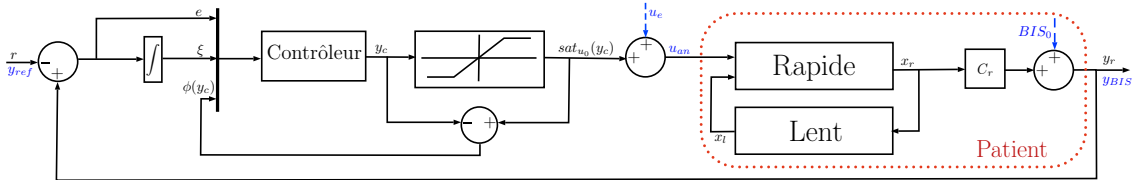


FIGURE 4.2 – Structure de commande de retour de sortie dynamique avec intégrateur (RSDI).

On considère donc un contrôleur par retour de sortie dynamique, du même ordre que le sous-système rapide augmenté par l'action intégrale, avec une action anti-windup :

$$\begin{cases} \dot{x}_c = A_c x_c + B_c u_c + E_c \phi(y_c) \\ y_c = C_c x_c + D_c u_c \end{cases} \tag{4.37}$$

où  $x_c \in \mathbb{R}^{n_r+p}$ ,  $u_c \in \mathbb{R}^{2p}$  et  $y_c \in \mathbb{R}^m$  sont respectivement, l'état, l'entrée et la sortie du contrôleur. Les matrices  $A_c$ ,  $B_c$ ,  $C_c$ ,  $D_c$  et  $E_c$  sont des matrices constantes de dimensions appropriées qu'on cherche à déterminer. Le terme  $E_c\phi(u)$  est ajouté pour introduire une action anti-windup pour réduire les effets négatifs de la saturation. L'interconnexion entre le système (4.36) et le contrôleur (4.37) se fait comme suit :

$$\begin{cases} u = \text{sat}_{u_0}(y_c) \\ u_c = \begin{bmatrix} e \\ \xi \end{bmatrix} = C_z z \text{ avec } C_z = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \end{cases} \quad (4.38)$$

Notons  $\tilde{x} = [z' \ x_c']'$ , l'interconnexion des systèmes (4.36)-(4.37)-(4.38) donne le système en boucle fermée suivant :

$$\dot{\tilde{x}} = \underbrace{\begin{bmatrix} A_z + B_z D_c C_z & B_z C_c \\ B_c C_z & A_c \end{bmatrix}}_{\tilde{A}} \tilde{x} + \underbrace{\begin{bmatrix} B_z \\ E_c \end{bmatrix}}_{\tilde{B}_\phi} \phi(y_c) + \underbrace{\begin{bmatrix} A_{zl} \\ 0 \end{bmatrix}}_{\tilde{B}_l} x_l + \underbrace{\begin{bmatrix} B_{zr} \\ 0 \end{bmatrix}}_{\tilde{B}_{xr}} r \quad (4.39a)$$

$$\dot{x}_l = A_l x_l + \underbrace{\begin{bmatrix} A_{lz} & 0 \end{bmatrix}}_{\tilde{B}_x} \tilde{x} \quad (4.39b)$$

### 4.3.2 Point d'équilibre

le système (4.39) peut être écrit de façon compacte :

$$\dot{X} = \mathbf{A}X + \mathbf{B}_\phi \phi(\mathbf{K}X) + \mathbf{B}_r r \quad (4.40)$$

avec  $X = [\tilde{x}', x_l']' \in \mathbb{R}^{\mathbf{n}}$ ,  $\mathbf{n} = 2(n_r + p) + n_l$

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \tilde{A} & \tilde{B}_l \\ \tilde{B}_x & A_l \end{bmatrix}; \mathbf{B}_\phi = \begin{bmatrix} \tilde{B}_\phi \\ 0 \end{bmatrix}; \mathbf{B}_r = \begin{bmatrix} \tilde{B}_{xr} \\ 0 \end{bmatrix}; \mathbf{K} = \begin{bmatrix} \tilde{K} & 0_{p \times n_l} \end{bmatrix}, \tilde{K} = \begin{bmatrix} D_c C_z & C_c \end{bmatrix}$$

Dans sa région de linéarité

$$S(\mathbf{K}, u_0) \triangleq \{X \in \mathbb{R}^{\mathbf{n}}; |\mathbf{K}X| \leq u_0\} \quad (4.41)$$

le système (4.40) admet le modèle linéaire suivant :

$$\dot{X} = \mathbf{A}X + \mathbf{B}_r r \quad (4.42)$$

Par conséquent, si  $\mathbf{A}$  est Hurwitz,

$$X_e = -\mathbf{A}^{-1} \mathbf{B}_r r \quad (4.43)$$

À partir de l'action d'intégration et de la stabilité asymptotique du système (4.40), le point d'équilibre  $X_e \in \mathcal{S}(\mathbf{K}, u_0)$  prend la forme suivante :

$$X_e = \begin{bmatrix} x'_{1e} & 0 & \xi'_e & x'_{ce} & x'_{le} \end{bmatrix}'$$

ce qui aboutit au suivi de la référence étant donné que  $e(t) = 0$ . Il restera à vérifier que ce point d'équilibre est à l'intérieur de la zone de linéarité (4.41).

### 4.3.3 Synthèse de contrôleur

Soit  $\mathcal{X}_0$  l'ensemble de conditions initiales admissibles,  $\mathcal{R}_0$  l'ensemble des références et  $\mathcal{Q}_0$  l'ensemble des perturbations admissibles  $x_l$  du sous-système rapide (4.36a). Le problème à résoudre est formulé ainsi :

**Problème 4.2** Déterminer  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  et caractériser les ensembles  $\mathcal{X}_0, \mathcal{Q}_0, \mathcal{R}_0$  tels que  $\forall \tilde{x}(0) \in \mathcal{X}_0, \forall r \in \mathcal{R}_0$  et  $\forall x_l \in \mathcal{Q}_0, \mathcal{X}_0$  et  $\mathcal{Q}_0$  sont des domaines d'invariance incluant le point d'équilibre  $X_e \in \mathcal{S}(\mathbf{K}, u_0)$  dans lesquels les trajectoires des deux sous-systèmes restent confinées, en dépit de la saturation de l'actionneur.

La proposition suivante constitue une première étape pour la résolution du problème 4.2.

**Proposition 4.4** S'il existe trois matrices symétriques définies positives  $P \in \mathbb{R}^{2(n_r+p) \times 2(n_r+p)}$ ,  $Q \in \mathbb{R}^{n_l \times n_l}$ ,  $R \in \mathbb{R}^{p \times p}$ , une matrice diagonale définie positive  $T \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , une matrice  $G \in \mathbb{R}^{m \times 2(n_r+p)}$ , des matrices  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  et des scalaires positifs  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \eta, \delta$  et  $\lambda$  tels que :

$$\begin{bmatrix} He(P\tilde{A}) + \tau_1 P & P\tilde{B}_\phi - G'T & P\tilde{B}_l & P\tilde{B}_{xr} \\ \star & -2T & 0 & 0 \\ \star & \star & -\tau_2 Q & 0 \\ \star & \star & \star & -\tau_3 R \end{bmatrix} < 0 \quad (4.44)$$

$$\begin{bmatrix} He(QA_l) + \tau_4 Q & Q\tilde{B}_x \\ \star & -\tau_5 P \end{bmatrix} < 0 \quad i = 1, \dots, N \quad (4.45)$$

$$\begin{bmatrix} P & \tilde{K}'_{(j)} - G'_{(j)} \\ \star & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad j = 1, \dots, m. \quad (4.46)$$

$$-\tau_1 \delta + (\tau_2 + \tau_3) \eta < 0 \quad (4.47)$$

$$-\tau_4 \eta + \tau_5 \delta < 0 \quad (4.48)$$

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A} \mathbf{R} \mathbf{A}' & \mathbf{K}'_{(j)} \\ \star & \frac{\delta u_{0(j)}^2}{\|\mathbf{B}_r\|_2^2} \end{bmatrix} \geq 0 \quad \forall j = 1, \dots, m. \quad (4.49)$$

alors les matrices  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  et les ensembles ellipsoïdaux  $\mathcal{X}_0 = \mathcal{E}(P, \eta) := \{\tilde{x} \in \mathbb{R}^{2(n_r+p)} :$



$\tilde{x}'P\tilde{x} \leq \eta^{-1}$ ,  $\mathcal{R}_0 = \mathcal{E}(R, \delta) := \{r \in \mathbb{R}^p : r'Rr \leq \delta^{-1}\}$ ,  $\mathcal{Q}_0 = \mathcal{E}(Q, \delta) := \{x_l \in \mathbb{R}^{n_l} : x_l'Qx_l \leq \delta^{-1}\}$  sont solution du Problème 4.2.

**Remarque 4.2** En l'état actuel de la Proposition 4.4 ci-dessus, la variabilité des patients ne peut pas être prise en compte à cause de l'expression  $\mathbf{A}\mathbf{R}\mathbf{A}'$  dans la condition (4.49). Pour introduire les incertitudes liées à cette variabilité, il faudra chercher à écrire la condition (4.49) de façon à ce que  $\mathbf{A}$  y apparaisse linéairement.

*Preuve* : La preuve suit exactement les mêmes étapes que celles de la Proposition 4.1 pour établir les conditions (4.44)-(4.48). Par ailleurs, pour que le point d'équilibre  $X_e \in \mathcal{S}(\mathbf{K}, u_0)$ , on doit avoir  $X_e' \mathbf{K}'_{(j)} \mathbf{K}_{(j)} X_e \leq u_{0(j)}^2$ ,  $\forall j = 1, \dots, m$ . Par ailleurs, La satisfaction de (4.44) implique que  $\tilde{\mathbf{A}}$  est Hurwitz et ainsi par construction  $\mathbf{A}$  (voir la forme de  $\mathbf{A}$  et  $\tilde{B}_l$  et  $\tilde{B}_x$  dans (4.40) et (4.39a)). D'après (4.43), une condition équivalente pour que le point d'équilibre  $X_e \in \mathcal{S}(\mathbf{K}, u_0)$  est

$$\frac{r' \mathbf{B}'_r \mathbf{A}^{-1'} \mathbf{K}'_{(j)} \mathbf{K}_{(j)} \mathbf{A}^{-1} \mathbf{B}_r r}{u_{0(j)}^2} \leq \frac{r' \mathbf{B}'_r R \delta \mathbf{B}_r r}{\|\mathbf{B}_r\|_2^2} \leq 1, \forall j = 1, \dots, m.$$

qui s'écrit de manière équivalente sous la forme (sachant que  $r$  est de dimension 1) :

$$\frac{\delta R}{\|\mathbf{B}_r\|_2^2} - \frac{\mathbf{A}^{-1'} \mathbf{K}'_{(j)} \mathbf{K}_{(j)} \mathbf{A}^{-1}}{u_{0(j)}^2} \geq 0$$

et, en appliquant le complément de Schur

$$\begin{bmatrix} R & \mathbf{A}^{-1'} \mathbf{K}'_{(j)} \\ \star & \frac{\delta u_{0(j)}^2}{\|\mathbf{B}_r\|_2^2} \end{bmatrix} \geq 0, \forall j = 1, \dots, m. \quad (4.50)$$

La multiplication de (4.50) à gauche et à droite par  $\text{diag}\{\mathbf{A}, I\}$  et  $\text{diag}\{\mathbf{A}', I\}$  donne la condition (4.49). ■

Les conditions énoncées dans le théorème 4.4 sont des conditions d'existence mais non exploitable directement pour calculer les matrices du contrôleur. Comme dans la section précédente, l'utilisation de la transformation de congruence [SCHERER et al. 1997] peut aider à supprimer (au moins partiellement) les non-linéarités dans les conditions, et en particulier éliminer les produits entre  $A_c$ ,  $B_c$ ,  $C_c$ ,  $D_c$ ,  $E_c$  et  $P$ . Cependant, dans ce cas, la condition (4.49) contient toujours des produits non-linéaires et contenant les termes  $A_c$ ,  $B_c$ ,  $C_c$  et  $D_c$ . Du coup, le problème 4.2 ne peut pas être résolu directement en une seule étape. La sous-section suivante propose un algorithme en deux étapes.

#### 4.3.4 Algorithme de synthèse

L'algorithme proposé pour la résolution du problème 4.2 se résout en deux étapes : la première propose un contrôleur et la deuxième consiste à vérifier qu'il est solution du problème 4.2.

**Algorithme 4.2**

**Étape 1 :** La synthèse d'un contrôleur peut être dans le but d'améliorer les performances du sous-système rapide par un placement de pôles, par exemple, en ne se préoccupant pas de vérifier que le point d'équilibre  $X_e$  se trouve dans la zone linéaire, ce qui permet d'éliminer la condition (4.49). Dans cette étape de synthèse, on peut aussi négliger l'effet du sous-système rapide sur le sous-système lent comme expliqué dans la section précédente. L'utilisation de la transformation de congruence sur les conditions relatives au sous-système rapide perturbé par le sous-système lent (4.44), (4.46) et (4.47) donne les conditions suivantes :

$$\begin{bmatrix} YA'_z + A_zY + B_zL + L'B'_z + \tau_1Y & \star & \star & \star & \star \\ W' + \tau_1I & A'_zX + XA_z + C'_zF' + FC_z + \tau_1X & \star & \star & \star \\ SB'_z - Z & Q'_1 - Z_1 & -2S & \star & \star \\ A'_{zl} & A'_{zl}X & 0 & -\tau_2Q & \star \\ B'_{zr} & B'_{zr}X & 0 & 0 & -\tau_3R \end{bmatrix} < 0 \quad (4.51)$$

$$\begin{bmatrix} Y & I & L'_{(j)} - Z'_{(j)} \\ \star & X & C'_zN'_{(j)} - Z'_{1(j)} \\ \star & \star & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0, \quad (4.52)$$

$j = 1, \dots, m$

$$-\tau_1\delta + (\tau_2 + \tau_3)\eta < 0 \quad (4.53)$$

et le contrôleur candidat est

$$\begin{aligned} D_c &= N \\ C_c &= (L - D_cC_zY)(V')^{-1} \\ B_c &= U^{-1}(F - XB_zD_c) \\ A_c &= U^{-1}(W' - (A_z + B_zD_cC_z)' - XA_zY - XB_zL - UB_cC_zY)(V')^{-1} \\ E_c &= U^{-1}(Q_1 - XB_zS)S^{-1} \end{aligned} \quad (4.54)$$

où les matrices U et V sont telles que  $UV' = I - XY$ .

**Étape 2 :** Soit le contrôleur synthétisé lors de la première étape. Afin de vérifier qu'il est solution du problème 4.2, on peut tester la faisabilité des conditions de la Proposition 4.4. Pour les raisons déjà évoquées pour le retour d'état avec intégrateur (sous-section 3.4.4), on passe par l'analyse du système global (4.40) en utilisant la proposition suivante :

**Proposition 4.5** S'il existe deux matrices symétriques définies positives  $W \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ,  $R \in \mathbb{R}^{p \times p}$ , une matrice diagonale définie positive  $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , une matrice  $Z \in \mathbb{R}^{m \times n}$ , et des scalaires positifs  $\tau_1, \tau_3$  et  $\eta$  tels que

$$\begin{bmatrix} He(\mathbf{A}W) + \tau_1 P & \mathbf{B}_\phi S - Z' & \mathbf{B}_r \\ \star & -2T & 0 \\ \star & \star & -\tau_3 R \end{bmatrix} < 0 \quad (4.55)$$

$$\begin{bmatrix} W & W\mathbf{K}'_{(j)} - Z'_{(j)} \\ \star & \eta u_{0(j)}^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad j = 1, \dots, m. \quad (4.56)$$

$$-\tau_1 \delta + \tau_3 \eta < 0 \quad (4.57)$$

et la condition (4.49), alors le point d'équilibre  $X_e \in S(\mathbf{K}, u_0)$  est localement asymptotiquement stable  $\forall X(0) \in \mathcal{E}(P, \eta)$  et  $\forall r \in \mathcal{E}(R, \delta)$ .

Par ailleurs, l'ensemble  $\mathcal{E}(P, \eta)$  doit être contenu dans l'ensemble polyédrale  $\mathcal{P}$  défini par les contraintes sur le système (4.30) :

$$\mathcal{P} = \{X \in \mathbb{R}^n \mid a'_k X \leq 1, \quad k = 1, \dots, q\}$$

Cette inclusion de  $\mathcal{E}(P, \eta)$  dans  $\mathcal{P}$  s'écrit :

$$\begin{bmatrix} \eta & a'_k \\ \star & P \end{bmatrix} \geq 0 \quad (4.58)$$

#### 4.3.5 Problème d'optimisation

Comme expliqué précédemment, la condition (4.33) peut être ajoutée pour prendre en compte les contraintes sur l'état du système. Dans l'objectif que  $\mathcal{E}(R, \delta)$  soit le plus grand possible, on résout le problème d'optimisation suivant :

$$\begin{aligned} & \min \text{trace}(R) + \delta \\ & \text{sous (4.55) - (4.57), (4.49), (4.58)} \end{aligned} \quad (4.59)$$

#### 4.3.6 Illustration numérique

Le patient type masculin de 53 ans, 177 cm et 77 kg est considéré pour l'application numérique. La synthèse du contrôleur de retour de sortie dynamique est effectuée en cherchant une solution faisable aux conditions (4.51)-(4.53). Les paramètres sont fixés ainsi :  $\tau_1 = 2$ ,  $\tau_2 = 0.001$  et  $\tau_3 = 0.5$ ,

ce qui donne le contrôleur candidat (4.54) :

$$A_c = \begin{bmatrix} 19.8 & -33.5 & -49.9 \\ 39.5 & -37.3 & 54.1 \\ 1.6 & -1.2 & -3.8 \end{bmatrix}, B_c = \begin{bmatrix} -9.1 & -85.1 \\ 5.5 & 14.1 \\ -0.5 & -5.2 \end{bmatrix}, E_c = \begin{bmatrix} -4.5 \\ 0.3 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$C_c = [-39.2 \quad 37.1 \quad -49.5], D_c = [-4.6 \quad -8.9]$$

Considérant ce contrôleur, la résolution du problème d'optimisation (4.59) permet d'estimer  $r_{max} = 19.46$ , donnant l'intervalle  $[30.54 \ 69.46]$  pour le suivi de référence du BIS. En pratique, cette contrainte peut être relâchée en considérant  $u_{an} = u_e + u \geq 0$ . Ainsi, le suivi de toute les références  $0 \leq y_{ref} \leq 100$  peut être effectué.

Comme dans le cas du retour d'état avec intégrateur, on simule le scénario suivant : le patient étant pleinement conscient  $y_{BIS} = 100$ , on déclenche le suivi de référence pour un  $y_{ref} = 60$  pour se mettre proche du point d'équilibre. Cette étape sert comme commande pour la phase d'induction. Ensuite, on fixe la référence à 40 pour 10 minutes puis à 50. L'évolution du BIS est représentée dans la Figure 4.3.

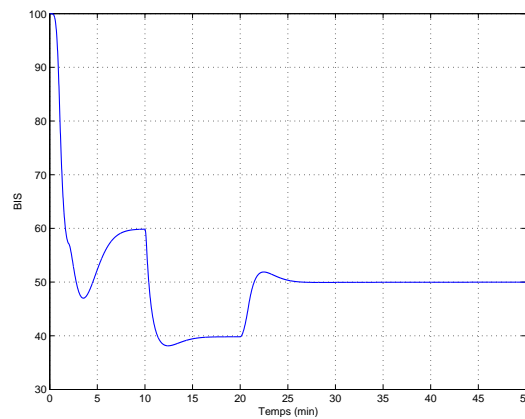


FIGURE 4.3 – Le suivi de références BIS pour le patient type considérant le RSDI.

### Changement abrupt du BIS

Au cours d'une intervention chirurgicale, une stimulation douloureuse peut induire une augmentation brutale du BIS [DUMONT et al. 2009], [STRUYS et al. 2004]. Dans la littérature, plusieurs travaux, [SOLTÉSZ 2013] par exemple, la considère comme une perturbation sur la sortie. Dans la suite, on étudie la réponse de notre structure de commande dans ce cas et on la compare à la commande adaptative de [HADDAD et al. 2003]. Pour cela on considère le scénario où le BIS du patient type doit suivre une référence de 50 à partir d'un état initial de réveil. Une stimulation très douloureuse survient à  $t = 30min$  et le fait monter à 70.

On rappelle ici la loi de commande adaptative développée par [HADDAD et al. 2003] :

$$u_{an}(t) = \max\{0, \hat{u}(t)\} \quad (4.60)$$

avec

$$\hat{u}(t) = -k(t)(y_{BIS}(t) - y_{ref}) + \phi(t) \quad (4.61)$$

$k(t) \in \mathbb{R}, t \geq 0$  et  $\phi(t) \in \mathbb{R}, t \geq 0$ . Les deux paramètres  $k(t)$  et  $\phi(t)$  sont mis à jour par les lois d'adaptation suivantes :

$$\dot{k}(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \hat{u}(t) < 0 \\ -q_{BIS}(y_{BIS}(t) - y_{ref})^2 & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.62)$$

$$\dot{\phi}(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \phi(t) = 0 \text{ et } y_{BIS}(t) > y_{ref} \\ -\hat{q}_{BIS}(y_{BIS}(t) - y_{ref}) & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.63)$$

$$k(0) \leq 0, \phi(0) \geq 0$$

où  $q_{BIS} = 10^{-6}g/min^2$ ,  $\hat{q}_{BIS} = 10^{-3}g/min^2$ ,  $k(0) = 0g/min$ , et  $\phi(0) = 0.01g/min$ .

Il est important de noter que les auteurs supposent, pour plus de simplicité, que le site effet s'équilibre instantanément avec le compartiment central, c'est à dire que  $k_{e0} \rightarrow \infty$ , ce qui donne  $x_4(t) = x_1(t)/v_1$  et réduit le modèle à trois compartiments. La réponse du BIS est donnée par la Figure 4.4.

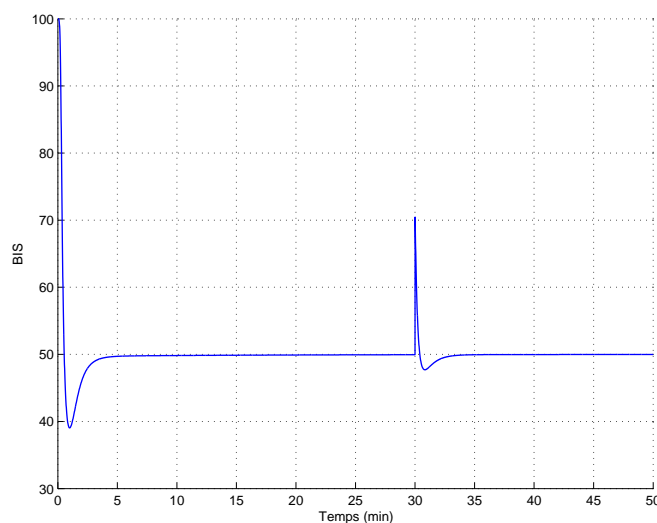


FIGURE 4.4 – La réponse du BIS au scénario considéré en considérant la commande adaptative avec l'hypothèse que  $k_{e0} \rightarrow \infty$ .

La commande adaptative de [HADDAD et al. 2003] semble intéressante en terme de rapidité et de précision. Néanmoins, l'hypothèse avancée est très forte et assez éloignée de l'estimation donnée par le modèle de Schnider  $k_{e0} = 0.456min^{-1}$ . La simulation de la réponse utilisant la commande adaptative est refaite avec l'estimation de Schnider pour  $k_{e0}$  et comparée à la réponse donnée en considérant notre structure de commande. Les résultats sont reportés dans la Figure 4.5.

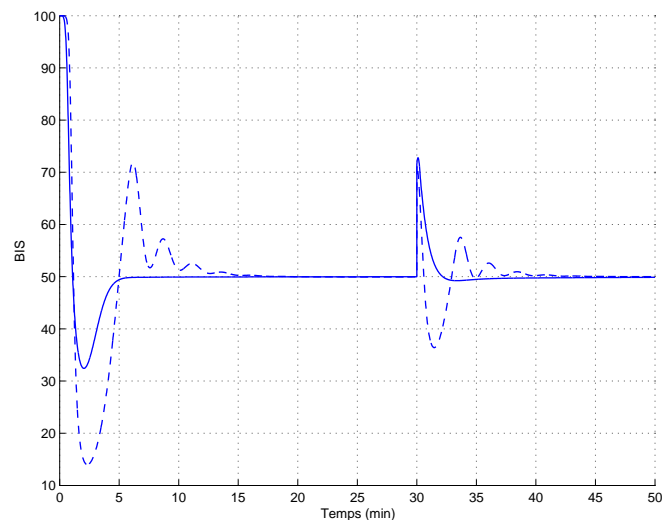


FIGURE 4.5 – La réponse du BIS au scénario considéré en considérant la commande adaptative (ligne discontinue) et le RSDI (ligne continue) avec le  $k_{e0}$  du modèle de Schnider.

À présent, on peut voir l'avantage de notre approche de commande en termes de stabilité et de rapidité. Par ailleurs, la commande adaptative est plus complexe à implémenter numériquement du fait du calcul et de l'adaptation en ligne des paramètres  $k$  et  $\phi$ . Enfin, les valeurs initiales de ces paramètres peuvent influencer les performances du système et les auteurs ne donnent pas de méthode pour les initialiser.

#### 4.4 Conclusion

Dans ce chapitre, l'hypothèse de la disponibilité de l'état du système patient est levée en considérant la synthèse de commande de retour de sortie dynamique sans (RSD) puis avec intégrateur (RSDI) pour garantir un suivi de références constantes pour le BIS. Les résultats obtenus sont comparés avec certains travaux de la littérature.

La variabilité des patients n'a pas été prise en compte pour ce dernier cas (RSDI) en raison d'une forme non-polytopique dans les conditions LMI. Ensuite, dans le cas du RSDI, les résultats obtenus ne permettent pas de faire la synthèse de contrôleurs directement. Ce problème peut alors être traité dans les perspectives de cette thèse.



# Chapitre 5

## Synthèse de commande pour l'induction

### Sommaire

---

5.1	<b>Introduction</b>	<b>93</b>
5.2	<b>Formulation du problème</b>	<b>94</b>
5.3	<b>Principe de maximum de Pontryagin</b>	<b>96</b>
5.4	<b>Caractérisation de la solution optimale</b>	<b>97</b>
5.5	<b>Algorithme de calcul itératif</b>	<b>98</b>
5.6	<b>Illustration numérique</b>	<b>100</b>
5.6.1	Phase d'induction . . . . .	100
5.6.2	Commande commutée . . . . .	103
5.6.3	Variabilité des patients . . . . .	105
5.7	<b>Conclusion</b>	<b>106</b>

---

### 5.1 Introduction

Dans les deux chapitres précédents, on s'est intéressé au problème de commande de l'hypnose pendant la phase de maintenance en développant des lois de commande de type retour d'état et retour de sortie dynamique pour ramener le patient vers un état d'équilibre cible. Mais, comme expliqué auparavant, ces lois de commande sont à employer une fois que l'état du patient est suffisamment proche de cet état cible et non pas à partir d'un état initial où le patient est éveillé. Le domaine d'application de ces lois de commande en boucle fermée étant caractérisé par un



ensemble invariant autour de ce point cible, l'objectif de ce chapitre est d'établir une loi de commande permettant de ramener en un minimum de temps le patient d'un état bien éveillé vers cet ensemble pour pouvoir ensuite appliquer les lois de commande en boucle fermée établies dans les deux chapitres précédents.

## 5.2 Formulation du problème

Soit le système patient centré autour du point d'équilibre cible  $(x_e, u_e)$  tel que décrit dans les chapitres précédents défini de la manière suivante :

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (5.1)$$

avec  $x \in \mathbb{R}^n, u \in \mathbb{R}^p$ . D'emblée, il est important de noter les remarques suivantes :

**Remarque 5.1** Comme mentionné en (3.5), l'amplitude de la commande est contrainte

$$U_{min} \leq u(t) \leq U_{max} \quad (5.2)$$

où  $U_{min} = -u_e$  et  $U_{max} = u_e$  correspond au débit maximal qu'on peut administrer en pratique.

**Remarque 5.2** Le système (5.1) est complètement commandable, i.e., la matrice

$$G = \left[ \begin{array}{c|c|c|c} B & AB & \dots & A^{n-1}B \end{array} \right]$$

est de rang  $n$ , signifiant qu'il existe une commande permettant de ramener le système de n'importe quel état initial à l'origine en un temps fini.

Comme expliqué précédemment, le système (5.1) est constitué d'états rapides  $x_r = [x_1 \ x_4]$  et d'états lents  $x_l = [x_2 \ x_3]$  qui forment les sous-systèmes rapide et lent. Dans les deux chapitres précédents, on a fait la synthèse de lois commande pour la phase de maintenance et établi des ensembles d'invariance pour chaque sous-système.

Soit  $\mathcal{A}_r$  et  $\mathcal{A}_l$ , les ensembles d'invariance associés aux sous-systèmes rapide et lent respectivement. Un patient éveillé est caractérisé par l'état initial  $x(0) = -x_e$  du système (5.1). Afin de pouvoir appliquer les commandes de la phase de maintenance, la commande de phase d'induction qu'on cherche à synthétiser doit ramener le patient vers un état final qui, à la limite, doit se trouver sur le contour des ensembles  $\mathcal{A}_r$  et  $\mathcal{A}_l$ . S'inspirant de la pratique médicale où le médecin anesthésiste commence par l'injection de bolus afin d'endormir rapidement le patient, cette commande de la phase d'induction est de type commande en temps minimal. On peut schématiquement décrire l'approche de la phase d'induction suivie par la phase de maintenance par le schéma de la Figure 5.1.

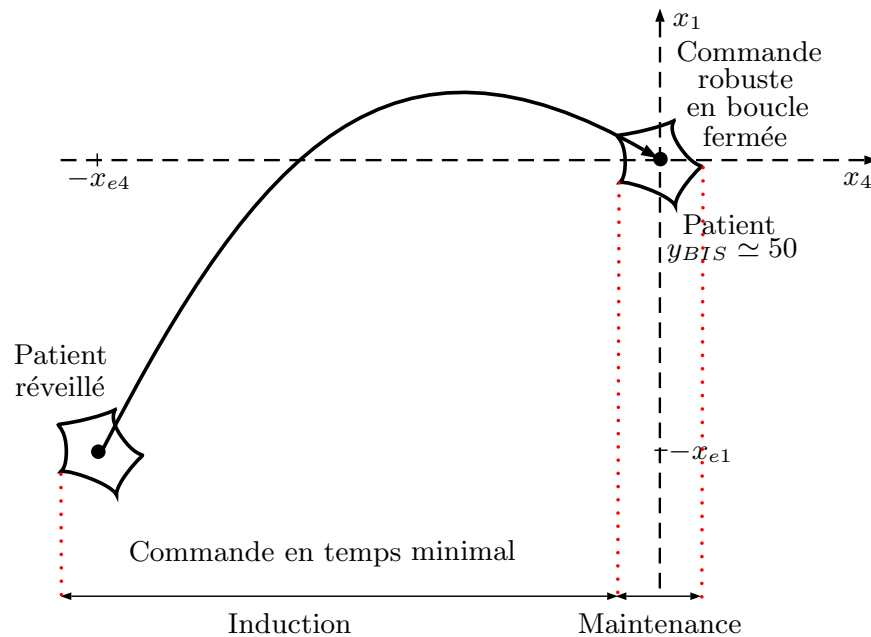


FIGURE 5.1 – Schéma décrivant l'approche avec une "phase induction" suivie de la "phase de maintenance"

Chercher la commande en temps minimal qui ramène les états rapides et lents en un minimum de temps vers leurs domaines d'invariance respectifs s'avère un problème très compliqué à résoudre. En effet, l'état final n'est pas fixé mais se trouve sur le contour d'une ellipse. Ainsi, le calcul de la commande optimale dépend, dans ce cas, de ces ensembles. La première alternative consiste à prendre l'origine du système (5.1),  $x = 0$ , comme point final, i.e, chercher la commande en temps minimal qui permet de ramener tout les états, lents et rapides, à l'origine. Or, si le fait de ramener les états rapides en un minimum de temps à l'origine permet de ramener le BIS rapidement vers la cible (50), le transfert des états lents vers l'origine prendra beaucoup de temps.

C'est ainsi qu'est venue la deuxième alternative qui consiste à ramener l'état rapide  $x_r(T_f)$  vers l'origine sous l'hypothèse que l'état lent final  $x_l(T_f)$  ait rejoint son ensemble d'invariance. Cette dernière hypothèse signifie que l'état lent final doit être sur le contour de l'ensemble  $\mathcal{A}_l$ . Du coup, l'alternative qu'on va considérer consiste dans un premier temps à chercher la commande en temps minimal permettant de ramener le sous-système rapide à son origine sans se préoccuper du sous-système lent. Ensuite, on doit montrer que l'état final du sous-système lent  $x_l(T_f)$  appartient à l'ensemble  $\mathcal{A}_l$ .

Le problème qu'on cherche à résoudre peut ainsi être formulé de la manière suivante :

**Problème 5.1** Soit  $x(0) = -x_e$  l'état initial du système (5.1), trouver la commande  $u^*(t)$  satisfaisant la contrainte (5.2) qui permet de ramener les états rapides à l'origine en un minimum de temps.

Formellement, le problème de commande en temps minimal peut alors être écrit comme suit :

$$\begin{aligned} \min_{u(t)} \quad & J(x, u) = \int_0^{T_f} dt = T_f \\ \text{sous} \quad & \dot{x}(t) = Ax + Bu, \quad x(0) = -x_e, \quad x_r(T_f) = 0 \\ & U_{min} \leq u(t) \leq U_{max} \end{aligned} \quad (5.3)$$

### 5.3 Principe de maximum de Pontryagin

Le problème de commande en temps minimal a été largement étudié dans la littérature (voir [LIBERZON 2012], [ATHANS et FALB 2013]). En particulier, lorsqu'il s'agit d'un système linéaire, on sait que l'existence et l'unicité de la solution dépendent de la commandabilité du système. De plus, comme on va le voir plus tard, cette commande consiste en un nombre de commutations dénombrable entre  $U_{max}$  et  $U_{min}$ . Étant donné que les valeurs propres du modèle sont réelles, le nombre de commutations est au plus  $n - 1$ , où  $n$  est l'ordre du modèle, soit au plus trois commutations pour notre cas. Pour résoudre le problème (5.3), on utilise le principe du maximum de Pontryagin [NAIDU 2002] rappelé ci-dessous, après avoir donné la définition de l'Hamiltonien :

**Définition 5.1** L'Hamiltonien  $H$  du problème (5.3) s'écrit

$$H(t, x, u, \lambda) = 1 + \lambda'(Ax + Bu) \quad (5.4)$$

avec  $\lambda(t)$  le vecteur d'état adjoint.

Le principe du maximum est le suivant :

**Théorème 5.1 – Principe du maximum de Pontryagin.** Soient  $u^*(t)$  une commande admissible qui transfère le système (5.1) de  $x(0) = -x_e$  à un état final où les états rapides  $x_r(T_f) = 0$  et  $x^*(t)$  la trajectoire d'état correspondant à  $u^*(t)$ . Pour que  $u^*(t)$  soit la commande en temps minimal  $T_f$  solution du problème (5.3), il est nécessaire qu'il existe un vecteur d'état adjoint  $\lambda^*(t)$  tel que :

a.  $\lambda^*(t)$  et  $x^*(t)$  sont solutions des équations canoniques de Hamilton :

$$\dot{x}^*(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(t, x^*, u^*, \lambda^*) \quad (5.5a)$$

$$\dot{\lambda}^*(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x^*, u^*, \lambda^*) \quad (5.5b)$$

satisfaisant les conditions aux limites

$$x^*(0) = -x_e \quad x_r^*(T_f) = 0. \quad (5.6)$$

b.  $u^*(t)$  est un minimum global du Hamiltonien sur  $[U_{min}, U_{max}]$

$$\min_{u(t) \in [U_{min}, U_{max}]} H(t, x^*, u, \lambda^*) = H(t, x^*, u^*, \lambda^*)$$

ou, de manière équivalente :

$$H(t, x^*, u, \lambda^*) \geq H(t, x^*, u^*, \lambda^*) \quad \forall u \in [U_{min}, U_{max}] \quad (5.7)$$

c. Le hamiltonien  $H(t, x^*, u^*, \lambda^*)$  est nul pour tout  $t \in [0, T_f]$ , i.e.,

$$H(t, x^*, u^*, \lambda^*) = 0 \quad \forall t \in [0, T_f] \quad (5.8)$$

Les conditions nécessaires du Théorème 5.1 ne contiennent pas d'informations explicites concernant les états initial et final du vecteur d'état adjoint,  $\lambda^*(0)$  et  $\lambda^*(T_f)$ . Néanmoins, à partir de l'équation (5.8), on peut vérifier que :

$$\lambda^*(t) \neq 0 \quad \forall t \in [0, T_f] \quad (5.9)$$

## 5.4 Caractérisation de la solution optimale

En utilisant le principe du maximum de Pontryagin, on peut développer la solution du problème en temps minimal (5.3) de la manière suivante : premièrement, les trajectoires optimales  $x^*(t)$  et  $\lambda^*(t)$  vérifient les équations canoniques (5.5a) et (5.5b), alors

$$\dot{x}^*(t) = Ax^*(t) + Bu^*(t) \quad (5.10a)$$

$$\dot{\lambda}^*(t) = -A'\lambda^*(t) \quad (5.10b)$$

avec  $x^*(0) = -x_e$ ,  $x_r^*(T_f) = 0$  et  $\lambda^*(0) \neq 0$ .

Ensuite, à partir de la condition d'optimalité (5.7), la commande  $u^*(t)$  est un minimum global du Hamiltonien

$$1 + \lambda^{*\prime}(t)Ax^*(t) + \lambda^{*\prime}(t)Bu^*(t) \leq 1 + \lambda^{*\prime}(t)Ax^*(t) + \lambda^{*\prime}(t)Bu(t) \quad \forall u \in [U_{min}, U_{max}]$$

Ou, de manière équivalente, si

$$\lambda^{*\prime}(t)Bu^*(t) \leq \lambda^{*\prime}(t)Bu(t) \quad \forall u \in [U_{min}, U_{max}]$$

Si  $\lambda^{*\prime}(t)B > 0$ ,  $u^*(t)$  est le plus petit possible, à savoir

$$\min_{u(t) \in [U_{min}, U_{max}]} \lambda^{*\prime}(t)Bu(t) = \lambda^{*\prime}(t)BU_{min}$$

Si  $\lambda^{*\prime}(t)B < 0$ ,  $u^*(t)$  est le plus grand possible, à savoir

$$\min_{u(t) \in [U_{min}, U_{max}]} \lambda^{*\prime}(t)Bu(t) = \lambda^{*\prime}(t)BU_{max}$$

La commande optimale  $u^*(t)$  est ainsi décrite par la fonction suivante :

$$u^*(t) = \begin{cases} U_{min} & \text{si } \lambda^{*'}(t)B > 0 \\ U_{max} & \text{si } \lambda^{*'}(t)B < 0 \\ \text{indéterminé} & \text{si } \lambda^{*'}(t)B = 0 \end{cases} \quad (5.11)$$

Pour l'existence, l'unicité et la normalité (pas d'indétermination) de cette commande on peut citer le théorème suivant :

**Théorème 5.2** [NAIDU 2002] Si le système (5.1) est entièrement commandable alors il admet une unique commande en temps minimal de la forme (5.11) solution du problème (5.3). Cette commande est aussi normale, i.e.,

$$\nexists T_2 > T_1, [T_1, T_2] \subset [0, T_f] \quad \text{tel que} \quad \lambda^{*'}(t)B = 0 \quad \forall t \in [T_1, T_2]$$

En notant  $\lambda^*(t) = [\lambda_1^*(t) \lambda_2^*(t) \lambda_3^*(t) \lambda_4^*(t)]'$ , on peut également noter que, vu la structure de  $B$ , (5.11) devient

$$u^*(t) = \begin{cases} U_{min} & \text{si } \lambda_1^*(t) > 0 \\ U_{max} & \text{si } \lambda_1^*(t) < 0 \end{cases} \quad (5.12)$$

Finalement, les valeurs initiales des variables d'état sont données mais les conditions initiales du vecteur d'état adjoint  $\lambda^*$  sont inconnues. Pour simplifier un peu le choix des valeurs initiales des composantes du vecteur adjoint on utilise le fait que le hamiltonien est nul en tout point de la trajectoire optimale (la condition (5.8) du théorème de Pontryagin). Si on remarque aussi que pour une condition initiale  $x(0) = -x_e < 0$  et une condition finale  $x_r(T_f) = 0$ , la commande initiale (le débit de l'injection de la drogue  $u_{an}$ ) doit être positive, ce qui permet d'écrire  $u(t = 0^+) = U_{max}$ . Alors à l'instant  $t = 0^+$  on a  $\lambda_1^*(0^+) < 0$  et  $\lambda^*(t)$  qui doit vérifier :

$$H \Big|_{t=0^+} = 1 + \lambda^*(0^+)(-Ax_e + BU_{max}) = 0 \quad (5.13)$$

Or, sachant que  $Ax_e + Bu_e = 0$  et que  $U_{min} = -u_e$ , il en résulte que :

$$\lambda_1^*(0) = \frac{-1}{U_{max} - U_{min}} \quad (5.14)$$

## 5.5 Algorithme de calcul itératif

La valeur initiale des autres composantes du vecteur d'état adjoint reste inconnue. Une procédure itérative susceptible de résoudre le problème (5.3), résumée par l'organigramme de la Figure 5.2, s'exprime comme suit :

**Étape 1 :** Calculer  $\lambda_1^*(0)$  selon (5.14) et initialiser aléatoirement les autres composantes du vecteur d'état adjoint  $\lambda_2^*(0), \lambda_3^*(0), \lambda_4^*(0)$ .

**Étape 2 :** Calculer  $\lambda^*(t) = e^{-A't} \lambda^*(0)$  sur un intervalle  $[0, T]$  suffisamment long.

**Étape 3 :** En utilisant  $\lambda^*(t)$ , calculer la commande  $u^*(t)$  selon (5.12).

**Étape 4 :** Calculer la trajectoire de  $x^*(t)$  pour la commande calculée à l'étape précédente sur l'intervalle  $[0 T]$ .

**Étape 5 :** a) S'il existe un  $t = T_f \in [0 T]$  tel que

$$\frac{\|x_r(T_f)\|}{\|x_{re}\|} \leq \varepsilon \quad (5.15)$$

avec  $\varepsilon$  : un seuil de précision donné et  $x_{re} = [-x_{e1} \ -x_{e4}]$ , alors la solution de (5.3) est donnée par  $T_f$  et  $u^*$  est la commande en temps minimal de type bang-bang.

b) Si non, changer la valeur initiale de  $\lambda^*(0)$  et répéter les étapes précédente jusqu'à la satisfaction du critère d'arrêt (5.15). Le changement de la valeur initiale peut être effectué suivant une méthode de gradient de Newton par exemple.

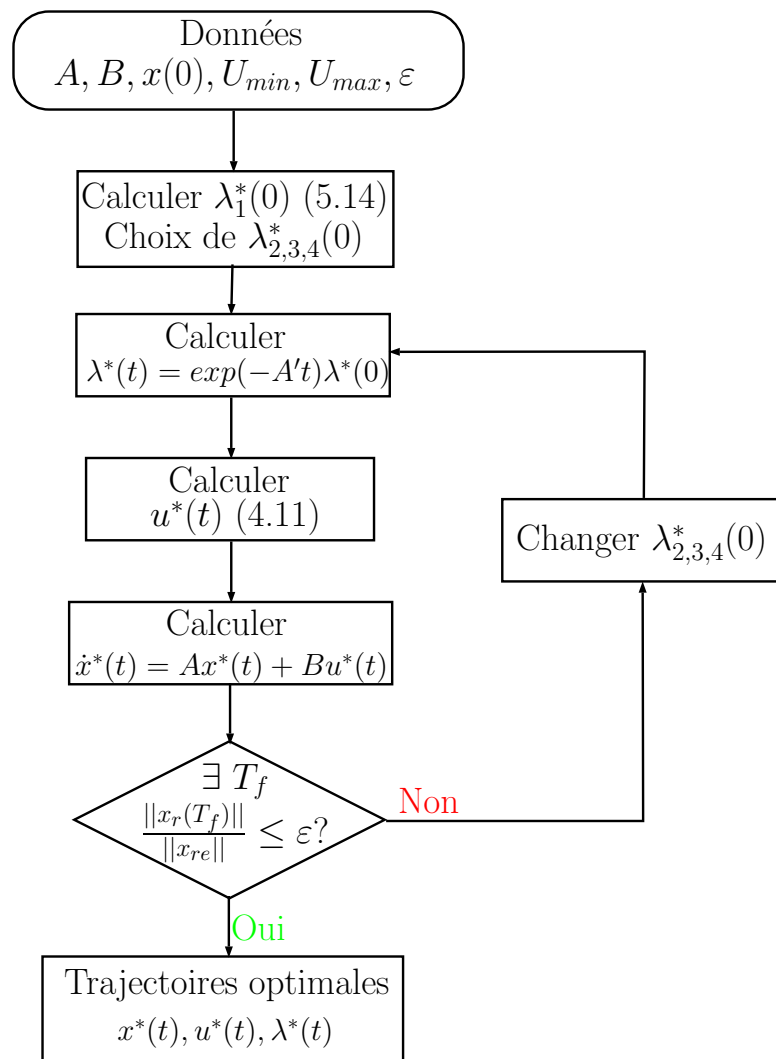


FIGURE 5.2 – Organigramme de calcul de la commande optimale solution au Problème 5.3

**Remarque 5.3** La convergence de l'algorithme ci-dessus dépend de la valeur initiale de  $\lambda^*(0)$  et il n'existe aucune garantie pour obtenir une solution globale.

## 5.6 Illustration numérique

Pour la simulation numérique on reprend le patient type considéré lors de la synthèse de retour d'état dans le chapitre 3 (sous-section 3.3.7) (homme de 53 ans, 177 cm et 77 kg). Le point équilibre et le débit correspondant à un BIS de 50 sont :

$$x_{e1} = 14.51mg, \quad x_{e2} = 64.26mg, \quad x_{e3} = 809.2mg, \quad x_{e4} = 3.4mg/l, \quad u_e = 6.08mg/min$$

Le système (5.1) centré autour de ce point d'équilibre est défini avec

$$A = \begin{bmatrix} -0.9170 & 0.0683 & 0.0035 & 0 \\ 0.3021 & -0.0683 & 0 & 0 \\ 0.1958 & 0 & -0.0035 & 0 \\ 0.1068 & 0 & 0 & -0.4560 \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

et  $u \in [U_{min}, U_{max}]$ ,  $U_{min} = -u_e$ ,  $U_{max} = 100mg/min$ . Dans la suite de l'exemple numérique les deux ensembles  $\mathcal{A}_r$  et  $\mathcal{A}_l$  correspondent, respectivement, aux ensembles  $\mathcal{E}(W^{-1}, \eta)$  et  $\mathcal{E}(Q^{-1}, \delta)$  des Figures 3.2 et 3.3 obtenues pour ce même patient type sujet à un retour d'état.

### 5.6.1 Phase d'induction

On cherche, maintenant, la commande en temps minimal qui permet de ramener le patient de son état de réveil initial  $x = -x_e$  à un état final où les états rapides  $x_r(T_f) = 0$ . Les états lents sont libres.  $\lambda_1^*(0)$  peut être calculé grâce à (5.14) qui donne  $\lambda_1^*(0) = -0.0094$ . Les autres composantes du vecteur d'état adjoint sont calculées par la procédure itérative présentée dans l'organigramme de la Figure 5.2. L'algorithme est programmé sous MATLAB avec l'emploi de la fonction *fsolve*, qui utilise la méthode de gradient de Newton, pour le changement de  $\lambda^*(0)$ . Il est important de noter que la convergence vers une solution s'avère très sensible au choix des valeurs initiales de  $\lambda_2(0)$ ,  $\lambda_3(0)$  et  $\lambda_4(0)$ . En fixant le seuil de précision  $\varepsilon$  à  $10^{-4}$ , La valeur initiale du vecteur d'état adjoint correspondant à la solution optimale est  $\lambda^*(0) = [-0.0094 \quad -0.0019 \quad -0.0450 \quad -0.0400]'$  et le temps minimal est estimé à  $T_f = 1.85 \text{ min}$  lorsque le critère d'arrêt atteint  $\frac{\|x_r(T_f)\|}{\|x_{re}\|} = 1.6810^{-5}$ . La commande en temps minimal et la variation de  $\lambda^{*'}(t)B$  sont reportées sur la Figure 5.3 tandis que la trajectoire correspondante du sous-système rapide est donnée par la Figure 5.4.

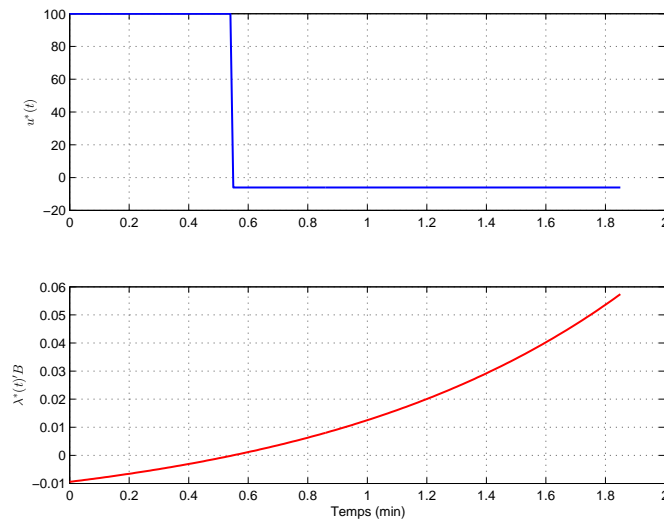


FIGURE 5.3 – La commande en temps minimal,  $u^*(t)$  en  $mg/min$ , solution du problème (5.3) ainsi que la variation de  $\lambda^*(t)B$ .

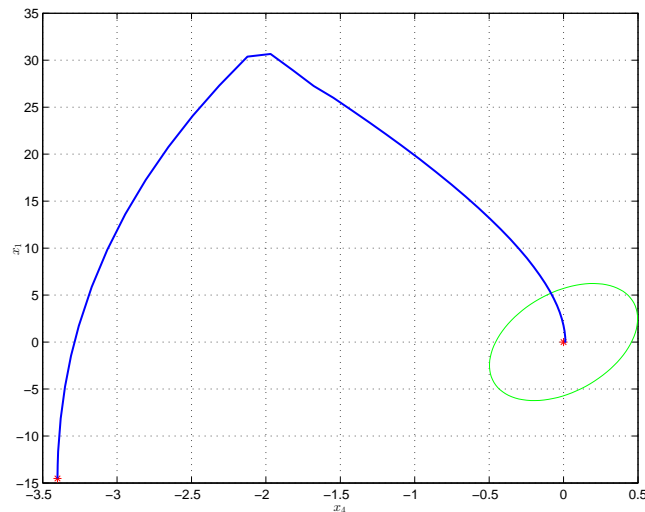


FIGURE 5.4 – La trajectoire optimale pour atteindre  $x_r(T_f) = 0$  correspondant à la commande en temps minimal et l'ensemble invariant  $\mathcal{A}_r$ .

Pour ce patient type, la commande optimale permettant, pour le système d'erreur, d'atteindre l'origine à partir de  $x = -x_e$  i.e., permettant pour le système réel d'atteindre le point d'équilibre  $x_{an} = x_e$  à partir de  $x_{an} = 0$ , consiste à injecter le débit maximal du propofol pendant 0.55 minutes (environ 35 secondes) suivi par un débit nul pendant 1.3 minutes.

La trajectoire optimale montrée sur la Figure 5.4 peut être calculée graphiquement dans le plan de phase  $(x_4, x_1)$ . En effet, étant donné que la commande optimale est donnée par un nombre fini de commutation entre  $U_{min}$  et  $U_{max}$  et que  $u^*(0^+) = U_{max}$ , il suffit de tracer les lignes de niveau correspondant à  $U_{min}$  et de chercher celle qui permet d'atteindre l'origine comme le montre la Figure 5.5.



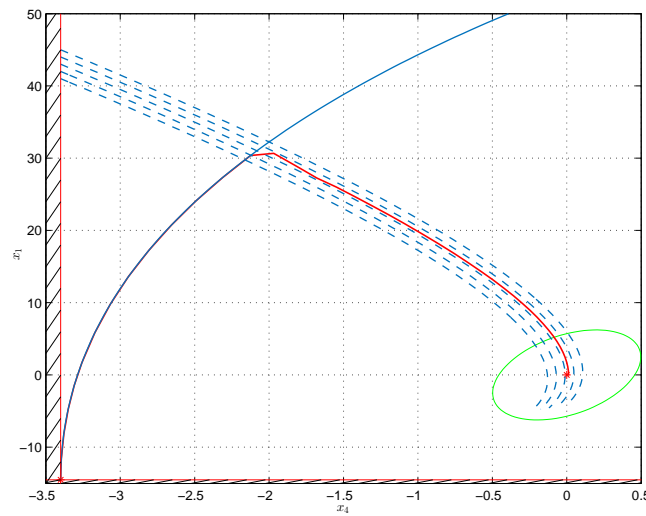


FIGURE 5.5 – Plan de phase des trajectoires pour  $u = U_{max}$  (ligne continue) et  $u = U_{min}$  (lignes discontinues) et la solution optimale calculée analytiquement (en rouge).

L'évolution des états lents suite à cette commande optimale  $u^*(t)$  est rapportée sur la Figure 5.6. On remarque bien que l'état final n'atteint pas l'ensemble  $\mathcal{A}_l$  même si ce dernier touche les limites du plan délimité par  $x_2 = -x_{e2}$  et  $x_3 = -x_{e3}$ . En réalité, l'ensemble  $\mathcal{A}_l$  peut être plus grand que celui de la Figure 5.6 si on enlève les deux contraintes  $x_2 \geq -x_{e2}$  et  $x_3 \geq -x_{e3}$  lors de son calcul. En effet, ces deux contraintes peuvent être enlevées puisqu'à partir de l'état initial  $x_l(0) = [-x_{e2}, -x_{e3}]'$ , elles seront toujours vérifiées étant donné que la commande est supérieure à  $-u_e$  (ce qui correspond à préserver les propriétés du système patient positif décrivant la dynamique de la drogue dans le corps humain)

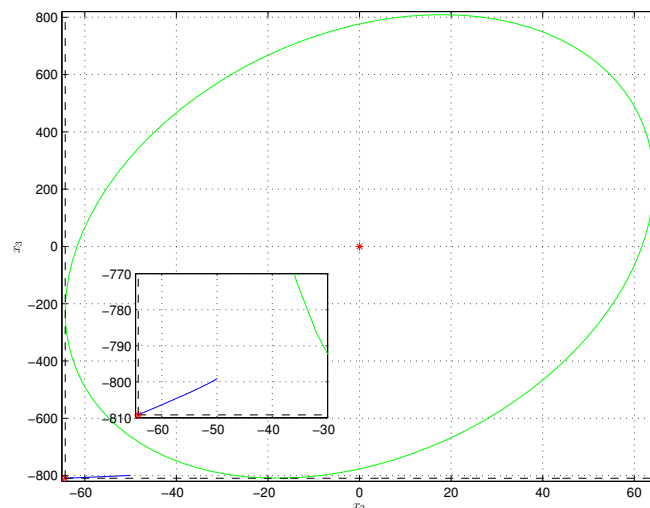


FIGURE 5.6 – La trajectoire du sous-système lent correspondant à la commande en temps minimal  $u^*(t)$  calculée.

Ainsi, on enlevant les deux contraintes lors du calcul de  $\mathcal{A}_l$  (voir la sous-section 3.3.7 du

chapitre 3), on a réussi à avoir un ensemble  $\mathcal{A}_l$  tel que  $x_l(T_f) \in \mathcal{A}_l$  comme le montre la Figure 5.7.

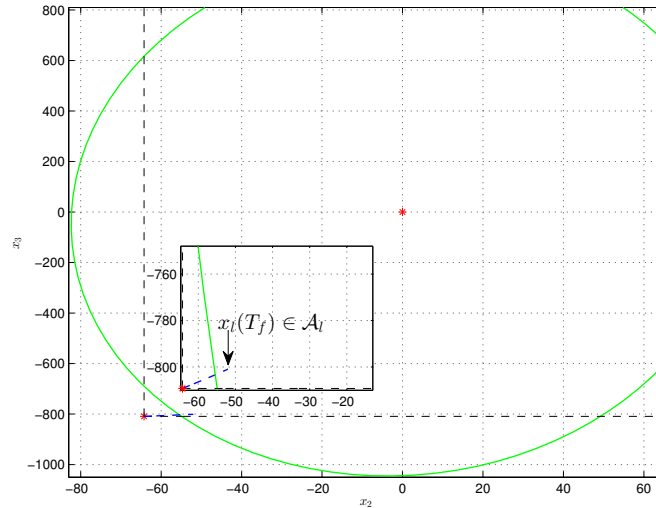


FIGURE 5.7 – La trajectoire du sous-système lent correspondant à la commande en temps minimal  $u^*(t)$  calculée et le nouvel ensemble  $\mathcal{A}_l$  contenant  $x_l(T_f)$ .

### 5.6.2 Commande commutée

La commande en temps minimal pour ramener les états rapides de ce patient type à l'origine étant calculée, on peut appliquer la commande commutée suivante :

$$u(t) = \begin{cases} u^*(t) & \text{si } x_r \notin \mathcal{A}_r \\ Kx & \text{si } x_r \in \mathcal{A}_r \end{cases} \quad (5.16)$$

**Remarque 5.4** Formellement, la deuxième commande ( $u(t) = Kx$ ) ne devrait s'appliquer que quand  $x_r \in \mathcal{A}_r$  et  $x_l \in \mathcal{A}_l$ . Il resterait alors une indétermination pour le cas  $x_r \in \mathcal{A}_r$  et  $x_l \notin \mathcal{A}_l$ . En pratique cependant, les simulations montrent que ce cas ne se produit pas.

Le switch de la commande optimale vers la commande par retour d'état est appliqué lorsque les états rapides arrivent à la limite de l'ensemble  $\mathcal{A}_r$ . La Figure 5.8 montre la trajectoire optimale du sous-système rapide, la Figure 5.9 montre la trajectoire correspondante du sous-système lent et la Figure 5.10 montre la variation de la commande et le BIS pendant les deux phases.

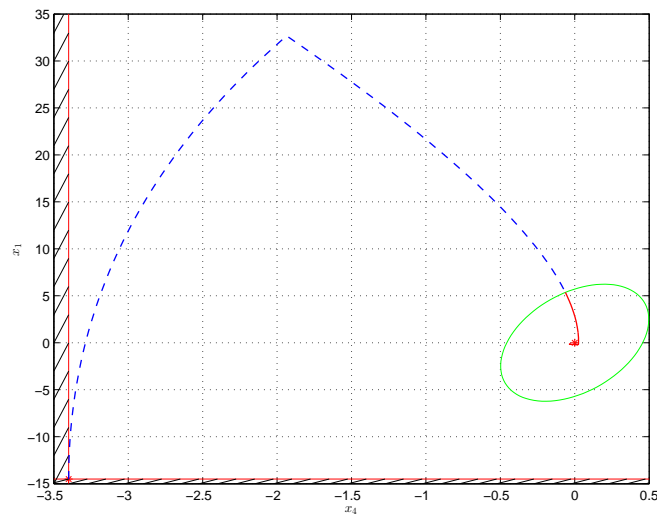


FIGURE 5.8 – Trajectoire du sous-système rapide pendant les deux phases : induction (en ligne discontinue bleue) et maintenance (en ligne continue rouge)

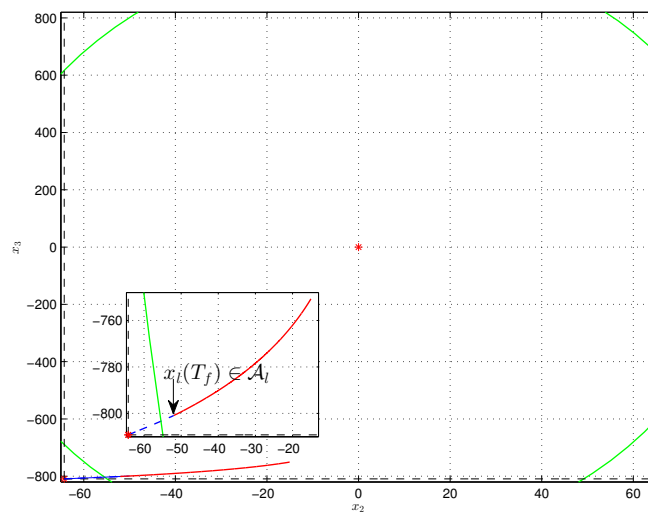


FIGURE 5.9 – Trajectoire du sous-système lent pendant les deux phases : induction (en ligne discontinue bleue) et maintenance (en ligne continue rouge)

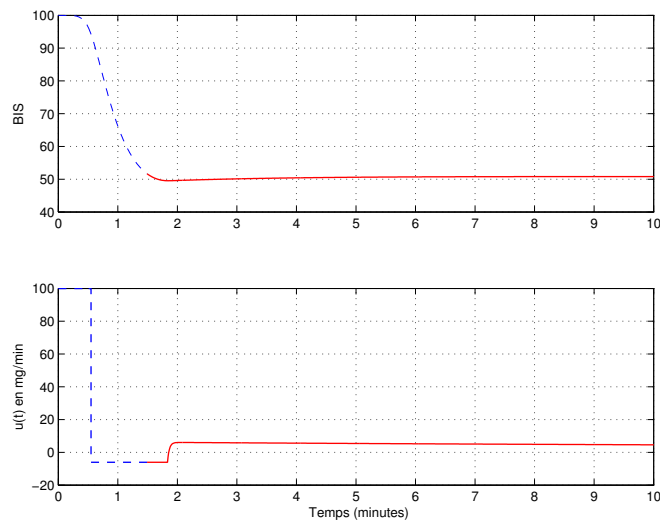


FIGURE 5.10 – L'évolution du BIS et de la commande  $u(t)$  pendant les deux phases : induction (en ligne discontinue bleue) et maintenance (en ligne continue rouge)

### 5.6.3 Variabilité des patients

La commande en temps minimal pour ramener les états rapides du patient à l'origine est la même pour tout les patients (forme bang-bang (5.12)) avec une seule commutation à l'instant  $t = T_{com}$  correspondant au changement de signe de  $\lambda_1^*(t)$ . Néanmoins, il est clair que  $T_f$  et  $T_{com}$  varient d'un patient à un autre suivant ses caractéristiques (âge, poids, taille, sexe). Afin d'illustrer l'influence de ces caractéristiques sur la variation de  $T_{com}$  et  $T_f$ , on cherche la commande en temps minimal en considérant différents patients par le changement d'une seule caractéristique du patient type à la fois. Les résultats sont reportés sur la Table 5.1.

		Caractéristique changée par rapport au patient type						
		Âge		Poids		Taille		Sexe
Patient type		20	80	40	120	140	200	F
$T_{com}(min)$	0.55	0.64	0.49	0.53	0.62	0.54	0.57	0.57
$T_f(min)$	1.85	1.77	2.03	1.90	1.72	1.80	1.85	1.85

TABLE 5.1 – Les paramètres  $T_f$  et  $T_{com}$  pour le patient type avec le changement d'une seule caractéristique à la fois

**Remarque 5.5** Le paramètre  $T_{com}$  est proportionnel à la quantité de drogue qu'il faut injecter pour endormir la patient (ramener  $x_r$  à l'origine). La dynamique de transfert de la drogue entre le compartiment central et celui de la matière grasse est supposée constante par le modèle de Schnider.  $T_{com}$  dépend alors de la dynamique du métabolisme (élimination de la drogue par le corps) et de la dynamique de transfert de la drogue du compartiment central vers le

compartiment du muscle. En effet, plus la dynamique du métabolisme est rapide, i.e., plus  $k_{10}$  est grand, plus la quantité de drogue injectée pour compenser la quantité éliminée doit être grande et donc plus  $T_{com}$  est grand. Le même raisonnement s'applique s'agissant de la dynamique de transfert de la drogue du compartiment central vers le compartiment du muscle représentée par  $k_{12}$ . Plus cette dynamique est rapide, signifiant une fuite plus importante de la drogue qui s'accumule dans les muscles, plus la quantité de la drogue injectée pour compenser la fuite doit être grande et donc plus  $T_{com}$  est grand.

**Remarque 5.6** Le temps final  $T_f$  est fonction de la dynamique du sous-système rapide. Plus la dynamique du sous-système rapide est grande, plus sa convergence vers l'origine est rapide donnant un  $T_f$  plus petit. Étant donné que  $k_{e0}$ ,  $V_1$  et  $k_{13}$  ne dépendent pas des caractéristiques du patient, la rapidité du sous-système rapide dépend donc de  $k_{10}$  et  $k_{12}$  qui, en augmentant, donnent un système plus rapide et donc un  $T_f$  plus petit.

Les résultats de la Table 5.1 montrent une variation inversement proportionnelle de  $T_{com}$  avec l'âge du patient ( $T_{com}$  augmente avec la diminution de l'âge et diminue avec l'avancement de l'âge) et une variation proportionnelle de  $T_f$  avec l'âge. En effet, si  $k_{10}$  ne dépend pas de l'âge et  $k_{21}$  est quasiment constant, la dynamique de transfert de la drogue du compartiment central vers le compartiment muscle  $k_{12}$  diminue avec l'avancement de l'âge (voir le modèle de Schnider, (Table 2.1)). Du coup, pour un patient plus jeune, il faut une quantité de drogue plus importante, et donc un  $T_{com}$  plus grand, pour compenser la fuite de la drogue du compartiment central vers le compartiment des muscles.  $k_{12}$  intervient aussi dans la dynamique du métabolisme du compartiment central qui devient plus rapide lorsque le patient est jeune d'où l'augmentation de  $T_f$  avec l'âge.

Concernant le poids et la taille, le modèle de Schnider montre qu'ils influencent uniquement  $k_{10}$  mais pas de la même façon. Concernant la taille, sa variation ne produit pas de variation importante de  $k_{10}$ . C'est pourquoi on n'observe quasiment pas de variation de  $T_f$  et  $T_{com}$  en fonction à la taille. La variation du poids, quand à elle, produit une variation assez conséquente sur  $k_{10}$  comme le montre la Figure 2.2. La dynamique du métabolisme  $k_{10}$  s'accélère proportionnellement avec le poids signifiant une élimination plus importante de la drogue du corps, d'où le besoin d'une plus grande quantité pour endormir le patient, et donc d'un  $T_{com}$  plus grand. Cette accélération de la dynamique du métabolisme par l'augmentation du poids explique la diminution de  $T_f$  quand on augmente le poids.

Finalement, le sexe a peu d'influence  $T_{com}$  et  $T_f$  car son effet sur  $k_{10}$  est négligeable.

## 5.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré comment construire une stratégie à switch reprenant la pratique médicale. En effet, en utilisant une stratégie de commande optimale, nous retrouvons la stratégie mise en place par le médecin anesthésiste comportant une injection initiale d'une

grande quantité de drogue (bolus) pendant un temps court, suivie d'une phase sans ajout de drogue ( $u = 0$ ) avant de basculer sur un débit non nul, ajouté manuellement, correspondant à la phase de maintenance. Ce type de résultat est aussi retrouvé en utilisant la théorie des ensembles invariants dans [FIACCHINI et al. 2016].

Par ailleurs, pour construire notre commande en temps minimal, nous nous appuyons éventuellement sur la dynamique rapide, sous l'hypothèse, vérifiée à priori, que la dynamique lente est entrée dans son ensemble invariant lorsque la dynamique rapide atteint sa cible. En ayant relâché les contraintes sur la construction du domaine invariant sur le sous-système lent, cette hypothèse est effectivement vérifiée et pourrait être intégrée comme contrainte supplémentaire dans le problème de commande optimale.



## **Troisième partie**

### **Commande de l'analgésie**





# Chapitre 6

## Nouvel indicateur pour la profondeur d'analgésie

### Sommaire

---

<b>6.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>111</b>
<b>6.2</b>	<b>Modélisation de la variation de la surface pupillaire</b>	<b>112</b>
6.2.1	Les données patients . . . . .	112
6.2.2	Modèles proposés . . . . .	113
<b>6.3</b>	<b>Construction d'indicateur pour la profondeur de l'analgésie</b>	<b>115</b>
<b>6.4</b>	<b>Caractéristiques des mesures de la DoA</b>	<b>118</b>
<b>6.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>119</b>

---

### 6.1 Introduction

Dans ce chapitre, on présente un nouvel indicateur pour la profondeur de l'analgésie basé sur l'analyse de la réaction pupillaire. Il s'agit de l'amplitude minimale de stimulation électrique qui induit une variation significative de la surface pupillaire. Le principe général permettant de relier la profondeur de l'analgésie à la réaction pupillaire lors de l'excitation électrique du patient ainsi que le protocole de l'obtention de ce nouvel indicateur sont présentés dans le chapitre 2 (sous-section 2.3.2). À partir de là, on propose un modèle pour l'estimation de la variation de la surface pupillaire dont on identifiera les paramètres avec des données expérimentales d'un patient. Ensuite, on établit l'équation de sortie (non-linéaire) reliant le nouvel indicateur pour la profondeur de l'analgésie à la concentration de la drogue au site effet. Finalement, à partir du protocole d'acquisition de cette

mesure, on énumère les caractéristiques (quantification, échantillonnage) qu'on devra prendre en compte lors de la synthèse de lois de commande.

## 6.2 Modélisation de la variation de la surface pupillaire

Comme expliqué dans le deuxième chapitre, la répartition de la drogue analgésique dans les trois compartiments ainsi que sa concentration au site effet est décrite par le modèle compartimental qu'on rappelle ici :

$$\dot{x}_{an}(t) = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0}/v_1 & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix} x_{an}(t) + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u_{an}(t) \quad (6.1)$$

avec  $x_{an} = [x_{an1} \ x_{an2} \ x_{an3} \ x_{an4}]$ . L'estimation des paramètres de ce modèle dans le cas du rémifentanil est donnée par le modèle de [MINTO et al. 1997]. Afin de mesurer la profondeur de l'analgésie, on utilise l'information concernant la variation de la surface pupillaire pour proposer un nouvel indicateur de l'utilisation de cet indicateur comme mesure de la profondeur de l'analgésie en vue de son utilisation dans une stratégie de commande en boucle fermée. La validation des modèles proposés est basée sur le seul jeu de données expérimentales disponible mais a pour vocation de simplement valider le principe. Des études expérimentales plus poussées devront par la suite être réalisées pour étudier plus précisément les liens entre le patient et la réaction pupillaire. Cette partie concernant la modélisation de la variation de la surface pupillaire s'appuie principalement sur le travail de stage de [COFFY 2010].

### 6.2.1 Les données patients

Pour proposer un modèle pour la variation de la surface pupillaire et faire ensuite l'identification de ses paramètres on se base sur les seules données expérimentales relevées du bloc opératoire, présentées dans la Figure 6.1. Les données concernent la dilatation de la pupille, les impulsions électriques et l'estimation de la concentration au site effet d'un patient homme de 55 ans, 110 kg et 180 cm.

À noter que le morphinique utilisé n'est pas le remifentanil mais le rapifen (base alfentanil). Les données dont on dispose ne contiennent pas le débit de l'injection de cette drogue mais donnent une estimation de la concentration au site effet obtenue en considérant le modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique de [MAITRE et al. 1987]. Il est à noter également que ces estimations sont faites en bloc opératoire grâce au logiciel STANPUMP. Enfin, on suppose que la réponse expérimentale possède la même allure si le rémifentanil est utilisé comme drogue analgésique.

Pour deux impulsions successives de même amplitude  $40mA$  ( $t_1 = 50s$ ,  $t_2 = 250s$ ) la différence de dilatation de la pupille (Figure 6.1) s'explique par la différence de concentration au site effet entre les deux instants. En effet, lors de la deuxième impulsion la concentration au site effet  $x_{an4}$

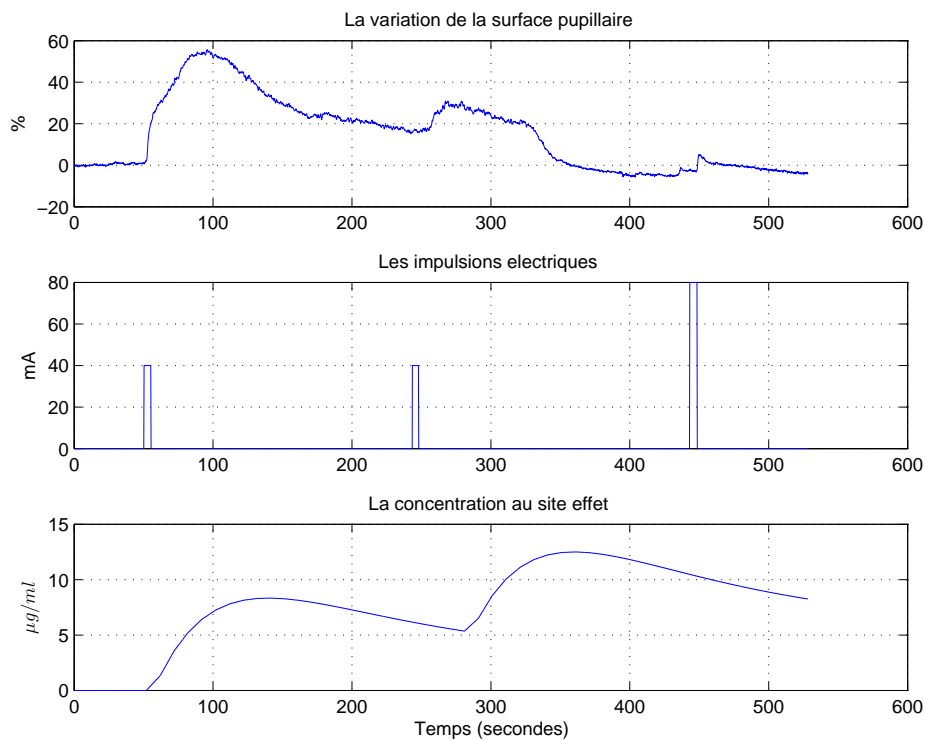


FIGURE 6.1 – Les données expérimentales relevées (impulsions électriques envoyées et la variation de la surface pupillaire) et la concentration du rapifen au site effet estimée en bloc opératoire en considérant le modèle de [MAITRE et al. 1987].

était plus grande, induisant une atténuation plus importante. Pour la même raison, la dilatation de la pupille obtenue avec une impulsion d'une amplitude de  $80mA$  ( $t_3 = 450s$ ) est moins importante que celle obtenue avec la première impulsion de  $40mA$ .

### 6.2.2 Modèles proposés

Deux modèles sont proposés dont les paramètres sont calculés pour minimiser l'erreur au sens des moindres carrés entre la courbe expérimentale de la variation de la surface pupillaire et son estimation par le modèle. Le critère à minimiser est :

$$J = \frac{1}{n} \sqrt{\sum_{i=1}^{i=n} (y_{mes}(i) - y_{mod}(i))^2} \quad (6.2)$$

avec :

- $n$  : le nombre de points de mesures,
- $y_{mes}(i)$  le  $i^{ème}$  point de mesure,
- $y_{mod}(i)$  le  $i^{ème}$  point estimé par le modèle.

### 6.2.2.1 Premier modèle

Le premier modèle proposé est le suivant :

$$V\dot{S}P(t) = a_1 VSP(t) + b_1 \left( 1 - \frac{x_{an4}(t)}{x_{an4_{max}}} \right) \text{impulsion}(t) \quad (6.3)$$

avec VSP (en %) la variation de la surface pupillaire et *impulsion* (en mA) le signal physique qu'envoie la commande d'impulsion, à savoir des signaux rectangulaires d'amplitude fixe pendant 5 secondes. Les paramètres  $a_1$  (en  $\text{min}^{-1}$ ) et  $b_1$  (en  $\% \text{min}^{-1} \text{mA}^{-1}$ ) sont à identifier.

Le terme  $\left( 1 - \frac{x_{an4}(t)}{x_{an4_{max}}} \right)$  qui multiplie le signal d'impulsion est ajouté pour exprimer le fait que l'effet de l'impulsion sur la dilatation de la pupille dépend de la concentration au site effet. En effet, plus la concentration au site effet  $x_{an4}(t)$  s'approche de sa valeur maximale  $x_{an4_{max}}$ , moins la pupille réagit à un signal d'impulsion. La concentration maximale au site effet  $x_{an4_{max}}$  étant fixée à  $12 \mu\text{g/ml}$  (concentration à partir de laquelle on n'observe quasiment pas de réaction pupillaire pour des impulsions de 0 à 100 mA), les paramètres  $a_1$  et  $b_1$  qui minimisent la critère (6.2) sont  $a_1 = -0.5567$ ,  $b_1 = 17.07$ . La variation de la surface pupillaire estimée par notre modèle comparée à sa variation réelle ainsi que l'impulsion atténuée par la concentration au site effet,  $\left( 1 - \frac{x_{an4}(t)}{x_{an4_{max}}} \right) \text{impulsion}(t)$ , sont reportées dans la Figure 6.2.

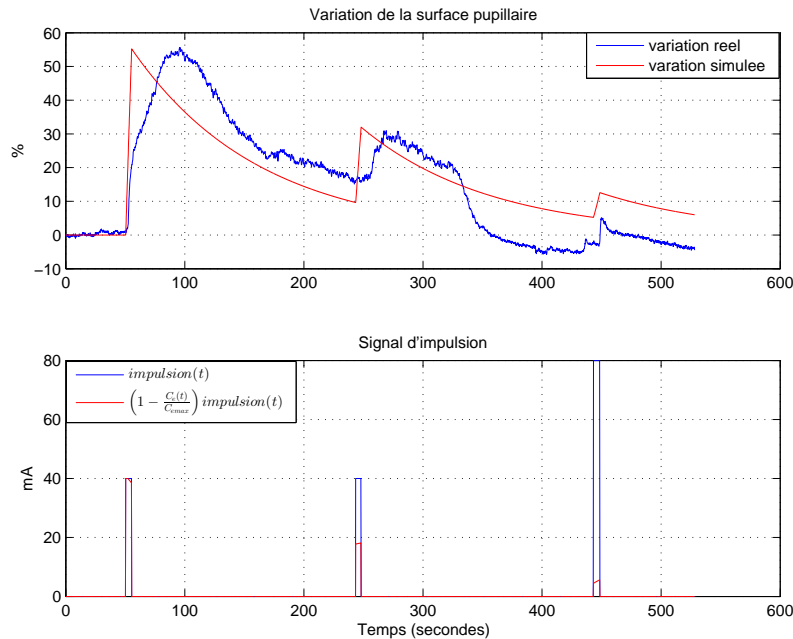


FIGURE 6.2 – Comparaison entre la variation réelle de la surface pupillaire et celle estimée par le modèle (6.3) et entre l'impulsion envoyée et son effet atténué par la concentration au site effet  $\left( 1 - \frac{x_{an4}(t)}{x_{an4_{max}}} \right) \text{impulsion}(t)$

La variation de la surface pupillaire simulée à partir du modèle (6.3) présente une allure semblable à celle des données patient. Néanmoins, on peut noter une différence au niveau du pic des deux courbes. À la fin de chaque impulsion, la variation simulée décroît instantanément

tandis que la variation réelle montre un léger plat. Un deuxième modèle est proposé pour essayer d'imiter au mieux la variation réelle.

### 6.2.2.2 Deuxième modèle

L'idée de ce deuxième modèle est d'ajouter un nouvel état pour représenter la perception de l'impulsion par le corps humain. En effet, si le signal d'impulsion est un signal rectangulaire dont l'amplitude monte instantanément de 0 à 40 mA, par exemple, reste constante pendant 5 secondes puis redescend de la même façon, sa perception par le corps humain n'est pas tout à fait la même. L'impulsion va être perçue aussi rapidement que la montée de son amplitude mais la disparition de la sensation douloureuse qu'elle produit n'est pas aussi immédiate. Le système complet pour la variation de la surface pupillaire est alors exprimé comme suit :

$$\begin{aligned} \dot{x}_p &= \begin{bmatrix} -k_5 & 0 \\ k_{65} \left(1 - \frac{x_{an4}}{x_{an4_{max}}}\right) & -k_6 \end{bmatrix} x_p + \begin{bmatrix} b_5 \\ 0 \end{bmatrix} \text{impulsion} \\ VSP(t) &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \end{bmatrix} x_p \end{aligned} \quad (6.4)$$

avec  $x_p = [Imp \ VSP]$ ,  $Imp$  étant la perception de l'impulsion par le corps humain. La concentration maximale au site effet  $x_{an4_{max}}$  est fixée à  $12\mu g/ml$ , les paramètres  $k_5$ ,  $b_5$ ,  $k_{65}$  et  $k_6$  qui minimisent le critère (6.2) sont donnés dans la Table 6.1. La variation de la surface pupillaire estimée par notre modèle comparée à sa variation réelle ainsi que l'impulsion perçue par le corps du patient sont reportées dans la Figure 6.3.

$k_5(\text{min}^{-1})$	$b_5(\text{min}^{-1})$	$k_{65}(\% \text{min}^{-1} \text{mA}^{-1})$	$k_6(\text{min}^{-1})$
6.323	14.29	10.37	0.7187

TABLE 6.1 – Les paramètres du modèle de la pupille

La courbe de la variation de la surface pupillaire estimée à partir du notre modèle (6.1) affiche une très bonne similitude lorsqu'on la compare à la courbe des données réelles sauf peut être en quelques points où la courbe réelle montre des variations rapides et non prévisibles comme c'est le cas pour la chute qui intervient à  $t \approx 350s$ .

## 6.3 Construction d'indicateur pour la profondeur de l'analgésie

La réaction de la pupille aux stimulations douloureuses pendant une opération donne une information sur l'état de l'analgésie du patient mais ne peut être utilisée directement comme seul indicateur pour la profondeur de l'analgésie car elle dépend de l'intensité de ces stimulations. En effet, une variation de 10% de la surface pupillaire du patient n'implique pas que ce dernier a un état d'analgésie plus profond que si la réaction était de 20% surtout si on sait que la première réaction était suite à une impulsion de  $20mA$  et que la deuxième était suite à une impulsion de

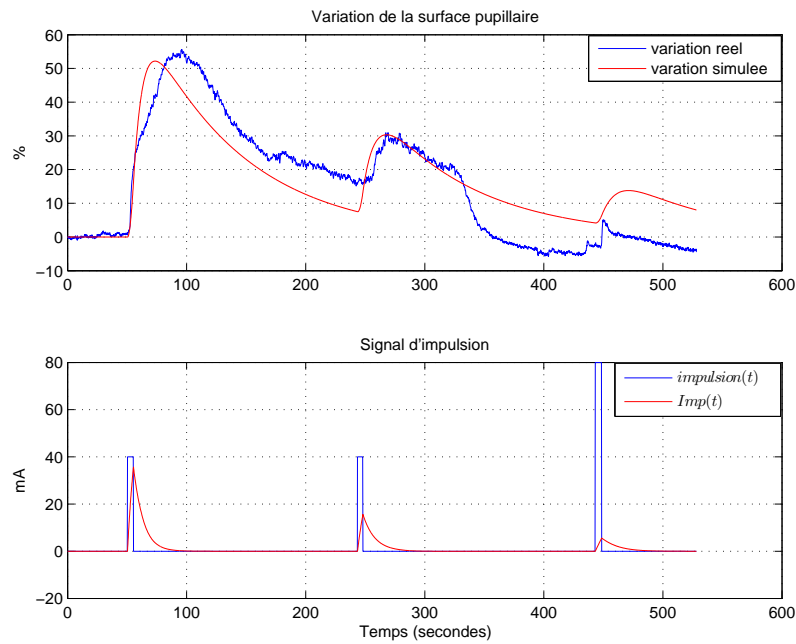


FIGURE 6.3 – Estimation de la variation de la surface pupillaire et l'impulsion comme perçue par le patient

80mA. Ainsi, en utilisant l'information relative à la réaction de la pupille à des stimuli électriques, on définit la mesure de la profondeur de l'analgésie comme la plus petite amplitude du stimulus qui induit une variation significative (une réaction supérieure à un seuil donné  $\Theta$ ) de la surface pupillaire. La profondeur de l'analgésie, qu'on note  $y_p = h(x_{an4}, \Theta)$  peut être calculée par la manipulation du modèle (6.4). À partir du modèle (6.4), on cherche la relation qui exprime la profondeur de l'analgésie  $y_p$  en fonction de la concentration au site effet pour un seuil de réaction pupillaire  $\Theta$ . Le signal d'impulsion considéré est de la forme suivante :

$$impulsion(t) = \begin{cases} IMP & \text{si } t \leq t_1 \\ 0 & \text{si } t > t_1 \end{cases} \quad (6.5)$$

La mesure de la DoA peut être calculée en résolvant le problème d'optimisation suivant :

$$\begin{aligned} & \min IMP \\ & \text{sous conditions} \\ & \text{Modèle de la variation de la surface pupillaire (6.4)} \quad (6.6) \\ & \text{Signal d'impulsion de la forme (6.5)} \\ & VSP(t) = \Theta \end{aligned}$$

La solution à ce problème est donnée par la résolution du système d'équation :

$$\begin{cases} VSP = \Theta \\ V\dot{S}P = 0 \end{cases} \quad (6.7)$$

Pour illustrer la signification de l'ensemble de ces deux équations, on trace la variation de la surface pupillaire pour trois impulsions (25mA, 27mA, 29mA) avec les paramètres trouvés lors de la phase d'identification et résumés dans la Table 6.1 et une concentration au site effet constante  $x_{an4} = x_{an4_{max}}/2$ . Les résultats sont donnés par la Figure 6.4. Si on fixe le seuil de réaction à 20%,

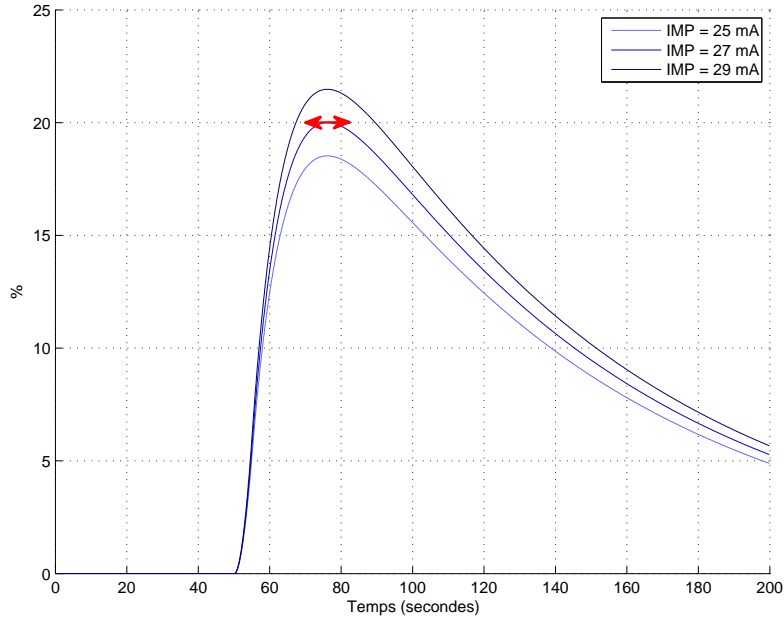


FIGURE 6.4 – La variation de la surface pupillaire pour trois impulsions de magnitudes différentes

on obtient que la profondeur de l'analgésie est d'environ 27mA.

Sous l'hypothèse que  $VSP(0) = 0$ , i.e, l'impulsion est appliquée seulement lorsque la pupille est au repos, la variation de la surface pupillaire suite à une impulsion entre 0 et  $t_1$  ainsi que sa dérivée par rapport au temps sont données comme suit :

$$VSP(t) = \frac{k_{65}(x_{an4_{max}} - x_{an4})IMP}{(k_5 - k_6)x_{an4_{max}}} \left( \frac{1}{k_5}(e^{-k_5 t} - e^{k_5(t_1-t)}) + \frac{1}{k_6}(e^{k_6(t_1-t)} - e^{-k_6 t}) \right)$$

$$V\dot{S}P(t) = \frac{k_{65}(x_{an4_{max}} - x_{an4})IMP}{(k_5 - k_6)x_{an4_{max}}} \left( (-e^{-k_5 t} + e^{k_5(t_1-t)}) + (-e^{k_6(t_1-t)} + e^{-k_6 t}) \right)$$

Pour le seuil de réaction  $\Theta$  et une durée d'impulsion  $t_1$ , la DoA est donnée par :

$$y_{DOA} = h(x_{an4}) = \frac{(k_5 - k_6)x_{an4_{max}}\Theta}{k_{65}(x_{an4_{max}} - x_{an4}) \left( \frac{1}{k_5}(e^{-k_5 t^*} - e^{k_5(t_1-t^*)}) + \frac{1}{k_6}(e^{k_6(t_1-t^*)} - e^{-k_6 t^*}) \right)} \quad (6.8)$$

$$\text{avec } t^* = \frac{\ln(1 - e^{k_5 t_1}) - \ln(-1 + e^{k_6 t_1})}{k_5 - k_6}.$$



Avec les paramètres de la Table 6.1, la Figure 6.5 illustre la forme de cette fonction,  $y_{DOA} = h(x_4)$ .

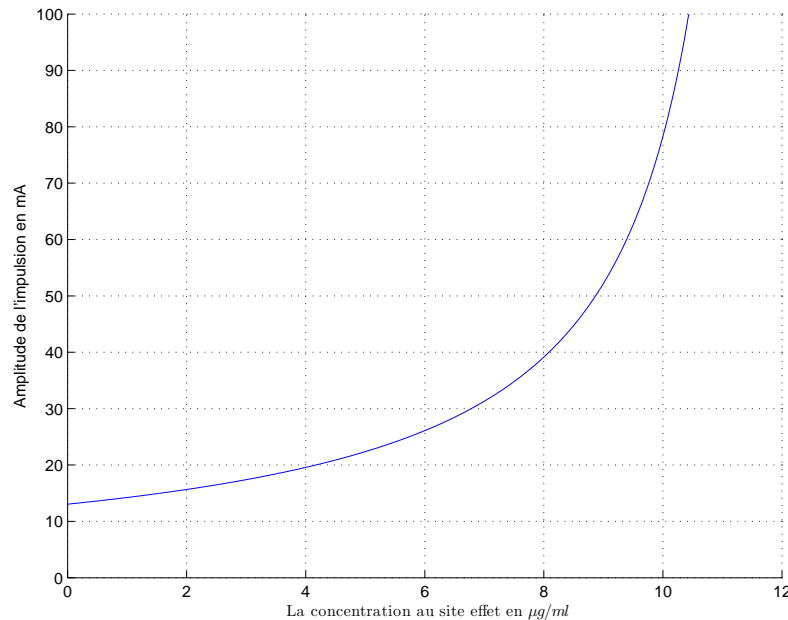


FIGURE 6.5 – La profondeur de l’analgésie ( $y_{DOA}$ ) en fonction de la concentration au site effet

Le seuil de réaction  $\Theta$  est fixé ici à 20%. Ce choix peut être fonction de la sensibilité du patient et de la précision de l’outil mesurant la dilatation pupillaire. La figure ci-dessus présente une saturation de la DoA lorsque  $x_{an4}$  tends vers  $x_{an4_{max}}$  et suppose qu’à l’état initial, sans drogue injectée, la surface pupillaire commence à varier significativement à partir d’une amplitude d’environ 13mA.

## 6.4 Caractéristiques des mesures de la DoA

Comme expliqué dans le chapitre 2 (sous-section 2.3.2), le protocole permettant d’estimer la profondeur de l’analgésie consiste à envoyer des impulsions successives d’amplitudes croissantes jusqu’à ce que la variation de la surface pupillaire dépasse le seuil  $\Theta$ . L’amplitude de cette dernière impulsion correspond à la valeur de la DOA du patient. La concentration d’analgésique au site effet correspondante peut alors être déduite à partir de la Figure 6.5. Ainsi, contrairement aux mesures de la profondeur de l’hypnose, données par le moniteur du BIS, continues et disponibles à tout instant, les mesures de la profondeur de l’analgésie définies dans la section précédente sont :

1. **Quantifiées** puisqu’elles ne sont que des multiples d’une constante. En effet, si on choisit, par exemple, un pas d’amplitude de stimulation de 5mA, les mesures qu’on peut obtenir ne peuvent être que des multiples de 5mA, à savoir, 5mA, 10mA, 15mA, 20mA, 25mA, ....
2. **Échantillonnées** puisqu’il faut enclencher le protocole d’acquisition des mesures à chaque fois qu’on veut estimer la profondeur de l’analgésie et ceci prend du temps. De plus, cet

échantillonnage est aperiodique parce que l'intervalle entre deux mesures successives n'est pas régulier. Cela dépend de l'état du patient et du pas de quantification. Plus le patient est analgésié, plus il faut de temps pour déterminer sa DoA et donc plus l'intervalle entre deux mesures est grand.

Ces deux caractéristiques des mesures de notre nouvel indicateur (quantification et échantillonnage) présentent un compromis dans le sens où si on veut avoir une estimation précise de la DOA, il faut choisir un pas de quantification plus petit, mais cela nécessitera plus de temps pour obtenir une nouvelle mesure i.e., des périodes d'échantillonnage beaucoup plus grandes. Supposons, par exemple, que la DOA du patient soit égale à 32.5 mA. Sachant que la dilatation maximale de la pupille suite à impulsion se produit au bout de 10 secondes (c'est à dire que l'on attend 10 secondes entre deux impulsions pour savoir si une réaction pupillaire significative va se produire), avec un pas de quantification :

- $\Delta = 1mA$ , la mesure quantifiée est de 33 mA, le temps nécessaire pour l'obtenir est égal à  $33 \times 10 = 330$  secondes (5.5 minutes) et l'erreur moyenne est de 0.5 mA.
- $\Delta = 5mA$ , la mesure quantifiée est de 35 mA, le temps nécessaire pour l'obtenir est égal à  $7 \times 10 = 70$  secondes et l'erreur moyenne est de 2.5 mA.
- $\Delta = 10mA$ , la mesure quantifiée est de 40 mA, le temps nécessaire pour l'obtenir est égal à  $4 \times 10 = 40$  secondes et l'erreur moyenne est de 5 mA.

## 6.5 Conclusion

Dans ce chapitre, on a introduit un nouvel indicateur permettant de mesurer la profondeur de l'analgésie des patients en exploitant l'information de la variation de la surface pupillaire. Un modèle à deux états dont les paramètres sont identifiés avec les données expérimentales pour le cas d'un patient est proposé afin d'estimer la dilatation de la pupille. Pour adapter le modèle proposé à chaque patient et établir les paramètres en fonction des caractéristique du patient (âge, poids, sexe, taille), il faudrait réaliser une étude sur une plus large proportion de la population.

Les mesures du nouvel indicateur sont à la fois échantillonnées par rapport au temps et quantifiées. Ces deux caractéristiques devront être prise en compte dans la synthèse de lois de commande pour l'analgésie qui va être abordée dans le prochain chapitre.



# Chapitre 7

## Analyse et Synthèse de commandes pour l'analgésie

### Sommaire

---

<b>7.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>121</b>
<b>7.2</b>	<b>Quantification de la sortie</b>	<b>122</b>
7.2.1	Point d'équilibre, système d'erreur . . . . .	122
7.2.2	La quantification de la mesure de la DOA . . . . .	123
7.2.3	Formulation du problème . . . . .	124
7.2.4	Synthèse de contrôleur . . . . .	127
7.2.5	Illustration numérique . . . . .	135
<b>7.3</b>	<b>Échantillonnage de la sortie</b>	<b>139</b>
7.3.1	Formulation du problème . . . . .	139
7.3.2	Analyse de stabilité . . . . .	141
7.3.3	Problème d'optimisation . . . . .	147
7.3.4	Illustration numérique . . . . .	148
<b>7.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>152</b>

---

### 7.1 Introduction

Ce chapitre concerne la commande de la deuxième composante de l'anesthésie : l'analgésie, avec l'hypothèse qu'elle est réalisée sans interaction avec la commande de l'hypnose. Le cadre

général adopté est celui des systèmes linéaires sujets à la saturation de la commande, à la quantification et l'échantillonnage de la sortie. La profondeur de l'analgésie (DOA) cible correspondant à un point d'équilibre unique, un changement de variables est fait pour prendre ce point comme origine et ainsi définir un système d'erreur. Les objectifs de commande et les contraintes sur le système sont rappelés et ré-écrits dans la nouvelle base.

Sous l'hypothèse que la mesure de la DOA est continue dans le temps, i.e., non échantillonnée, on commence par présenter une stratégie pour la synthèse de contrôleur par retour de sortie dynamique prenant en compte la saturation de la commande et la quantification de la sortie. L'échantillonnage est ensuite considéré dans la section 7.3 où on évalue l'effet de l'échantillonnage aperiodique sur la stabilité du système en boucle fermée.

## 7.2 Quantification de la sortie

Considérons le modèle PK/PD suivant qui exprime les masses ( $x_{an1}$ ,  $x_{an2}$  et  $x_{an3}$ ) de la drogue analgésique dans les trois compartiments (sang, muscle et matière grasse), sa concentration au site effet ( $x_{an4}$ ) et la mesure de la DOA ( $y_{DOA}$ ) correspondant à l'amplitude minimale d'impulsion induisant une variation significative de la surface pupillaire

$$\dot{x}_{an}(t) = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0}/v_1 & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix} x_{an}(t) + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u_{an}(t), \quad (7.1)$$

$$y_{DOA}(t) = h(c_4)$$

Comme pour le cas de l'hypnose, l'objectif de l'analgésie est de ramener puis maintenir le patient subissant une chirurgie dans un état d'analgésie convenable. Selon l'intensité et la nature des interventions (incision, intubation, ...) le niveau d'analgésie cible peut varier de 40 à 80 mA. Soit le niveau cible fixé à 40 mA, cet objectif est caractérisé dans le modèle (7.1) par un point d'équilibre qu'on cherche à stabiliser.

### 7.2.1 Point d'équilibre, système d'erreur

Considérons donc une valeur pour la DOA cible égale à 40 mA, la concentration au site effet devra donc être égale à  $x_{an4} = h^{-1}(40)$ . Fixant cette valeur de  $x_{an4}$ , on peut ensuite déduire les valeurs des autres variables en cherchant le point d'équilibre du système (7.1). De la même façon que dans la section 3.2.1, on peut déduire la valeur des variables d'état à l'équilibre

$$x_{4e} = h^{-1}(40), \quad x_{e1} = x_{4e}v_1, \quad x_{e2} = \frac{k_{12}}{k_{21}}x_{e1}, \quad x_{e3} = \frac{k_{13}}{k_{31}}x_{e1} \quad (7.2)$$

et la valeur de la commande correspondant à cet équilibre est donnée par

$$u_e = k_{10}x_{e1} \quad (7.3)$$

À partir du système (7.1) et du point d'équilibre cible  $x_e$  qu'on veut stabiliser on définit le changement de variables suivant :  $x = x_{an} - x_e$  et  $u = u_{an} - u_e$ . Le système (7.1) linéarisé autour du point d'équilibre  $x_e$  s'écrit alors :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu \\ y &= Cx \end{aligned} \quad (7.4)$$

avec  $x \in \mathbb{R}^n, u \in \mathbb{R}^p$  et  $y \in \mathbb{R}^m$ .  $y$  représente la variation du  $y_{DOA}$  autour de 40 mA et  $C = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \beta \end{bmatrix}$  avec  $\beta$  la tangente de la courbe de  $y_{DOA}$  au point d'équilibre  $x_e$ . Les conditions de positivité sur  $u_{an}$  et  $x_{an}$  se traduisent par des contraintes sur  $u$  et  $x$ , à savoir :

$$\begin{aligned} x_{an} \geq 0 &\Rightarrow x \geq -x_e \\ u_{an} \geq 0 &\Rightarrow u \geq -u_e \end{aligned} \quad (7.5)$$

Dans ce modèle d'erreur, on ne considère plus le système comme étant positif puisque  $u$  et  $x$  peuvent prendre des valeurs négatives. Par contre, on va traiter le problème sous l'angle des systèmes contraints. On identifie deux types de contraintes : les contraintes physiques sur les états (concentrations et masses de la drogue) qu'on doit absolument vérifier lors de synthèse d'un contrôleur et la contrainte sur la saturation de la commande qu'on peut autoriser. Des contraintes d'objectifs peuvent être aussi considérées.

### 7.2.2 La quantification de la mesure de la DOA

D'un point de vue pratique, des impulsions successives d'amplitude croissante sont envoyées jusqu'à ce que la variation de la taille de la réaction dépasse le seuil  $\Theta$ . Ceci signifie que le signal de sortie est un signal quantifié. On définit la quantification autour du point d'équilibre établi ci-dessus. L'équation de sortie s'exprime alors :

$$y = q(Cx) \quad (7.6)$$

$q(\cdot)$  représente le quantificateur uniforme, ayant une erreur de quantification  $\Delta > 0$ , défini par [FERRANTE et al. 2015] (voir Figure 7.1) :

$$q : \begin{cases} \mathbb{R} \rightarrow \Delta\mathbb{Z} \\ z \mapsto \Delta \text{sign}(z) \left\lfloor \frac{|z|}{\Delta} \right\rfloor \end{cases} \quad (7.7)$$

**Remarque 7.1** Le quantificateur considéré (7.7), contrairement au quantificateur standard [CERAGIOLI et al. 2011] n'est uniforme que pour  $\mathbb{R}_{\geq 0}$ . Ce quantificateur semble plus brut car pour  $\Delta > 0$  l'erreur de quantification est bornée par  $\Delta$  tandis que pour le quantificateur standard elle est bornée par  $\frac{\Delta}{2}$ . Néanmoins, ce quantificateur semble mieux adapté pour notre cas possédant

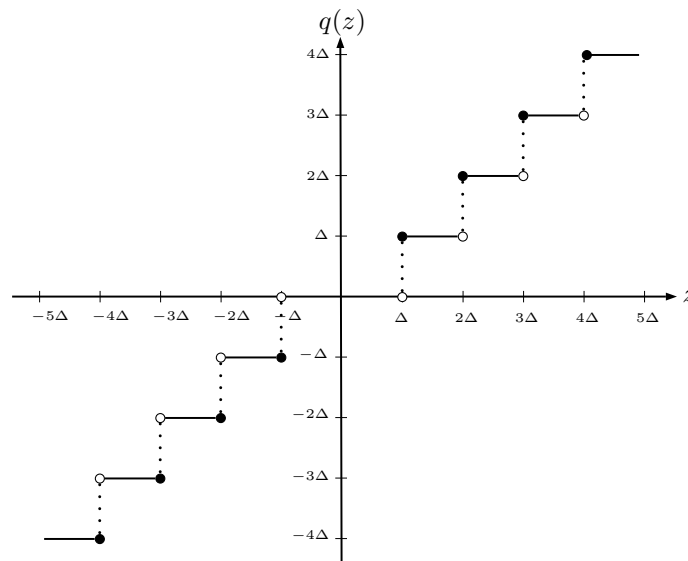
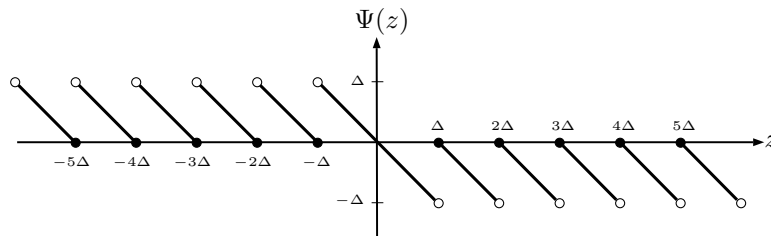


FIGURE 7.1 – Le quantificateur uniforme

une zone symétrique de deux fois le pas de quantification  $[-\Delta, \Delta]$  autour de zéro.

L'erreur de quantification, bornée par  $\Delta$ , est définie par la fonction  $\psi$  et donnée par la Figure 7.2.

$$\psi : \begin{cases} \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R} \\ z \mapsto q(z) - z \end{cases} \quad (7.8)$$

FIGURE 7.2 – La fonction  $\psi$  représentant l'erreur de quantification

### 7.2.3 Formulation du problème

Comme évoqué dans le cas de l'hypnose, le système (7.4) contient des dynamiques rapides et lentes avec la particularité que l'action de contrôle agit sur la dynamique rapide qui est la dynamique clé dans la régulation de la DoA. Ainsi, dans ce qui suit, grâce à la structure particulière du système, on peut le scinder en deux sous-systèmes, à savoir un sous-système rapide (compartiment central (sang), site d'effet), sur lequel agit l'entrée de commande, et un sous-système lent (muscles et matière grasse) dont la dynamique est influencée seulement par l'état du sous-système rapide. Le sous-système lent est alors considéré comme une perturbation simple pour le sous-système rapide.

Ainsi, soit  $x_r = [x_1 \ x_4]^\prime \in \mathbb{R}^{n_r}$  les états rapides,  $x_l = [x_2 \ x_3]^\prime \in \mathbb{R}^{n_l}$  les états lents,  $y_r \in \mathbb{R}^p$  et  $u \in \mathbb{R}^m$ . Le système (7.4) avec la sortie quantifiée (7.6) peut être ré-écrit sous la forme :

$$\begin{aligned}\dot{x}_r &= A_r x_r + A_{r_l} x_l + B_r u \\ \dot{x}_l &= A_{l_r} x_r + A_l x_l \\ y_r &= q(C_r x_r)\end{aligned}\quad (7.9)$$

$q(\cdot)$  représente le quantificateur uniforme défini dans (7.7). On considère un contrôleur par retour de sortie dynamique, du même ordre que le sous système rapide, incluant une action anti-windup :

$$\begin{aligned}\dot{x}_c &= A_c x_c + B_c u_c + E_c \phi(y_c) \\ y_c &= C_c x_c + D_c u_c\end{aligned}\quad (7.10)$$

où  $x_c \in \mathbb{R}^{n_r}$ ,  $u_c \in \mathbb{R}^p$ ,  $y_c \in \mathbb{R}^m$  sont, respectivement, l'état, l'entrée et la sortie du contrôleur. Le terme  $E_c \phi(y_c) \in \mathbb{R}^m$ , correspondant à une action anti-windup, permet de réduire les effets indésirables provoqués par la saturation de l'actionneur. Les matrices  $A_c$ ,  $B_c$ ,  $C_c$ ,  $D_c$  et  $E_c$  sont des matrices constantes de dimensions appropriées à déterminer. L'interconnexion entre le système (7.9) et le contrôleur (7.10) est réalisée comme suit :

$$\begin{aligned}u &= \text{sat}(y_c) \\ u_c &= y_r \\ \phi(y_c) &= \text{sat}(y_c) - y_c\end{aligned}\quad (7.11)$$

avec  $\text{sat}(\cdot)$  la fonction de saturation définie par

$$\text{sat}(y_{c(i)}) = \text{sign}(y_{c(i)}) \min\{u_{0(i)}, |y_{c(i)}|\}, \quad i = 1, \dots, m$$

$u_{0(i)} > 0$  étant la borne de saturation de la  $i^{\text{ème}}$  composante de  $y_c$ . Selon les contraintes (7.5), la borne de saturation symétrique est fixée à  $u_0 = u_e$ . Ensuite, compte tenu de (7.9)-(7.10)-(7.11) on obtient le système en boucle fermée suivant :

$$\begin{aligned}\dot{x}_r &= A_r x_r + B_r \text{sat}(C_c x_c + D_c q(C_r x_r)) + A_{r_l} x_l \\ \dot{x}_c &= A_c x_c + B_c q(C_r x_r) + E_c \phi(C_c x_c + D_c q(C_r x_r)) \\ \dot{x}_l &= A_l x_s + A_{l_r} x_r\end{aligned}\quad (7.12)$$

Soit  $x = [x_r', x_c']^\prime \in \mathbb{R}^{2n_r}$ , le système en boucle fermée (7.12) s'écrit :

$$\dot{x} = \tilde{A}x + B_\phi \phi(Kx + D_c \psi(\tilde{C}x)) + B_\psi \psi(\tilde{C}x) + B_l x_l \quad (7.13a)$$

$$\dot{x}_l = A_l x_l + B_x x \quad (7.13b)$$



avec

$$\tilde{A} = \begin{bmatrix} A_r + B_r D_c C_r & B_r C_c \\ B_c C_r & A_c \end{bmatrix}; \quad B_\phi = \begin{bmatrix} B_r \\ E_c \end{bmatrix}; \quad B_\psi = \begin{bmatrix} B_r D_c \\ B_c \end{bmatrix}; \quad B_l = \begin{bmatrix} A_{rl} \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$K = \begin{bmatrix} D_c C_r & C_c \end{bmatrix}; \quad \tilde{C} = \begin{bmatrix} C_r & 0 \end{bmatrix} \quad B_x = \begin{bmatrix} A_{lr} & 0 \end{bmatrix}$$

Le problème qu'on cherche à résoudre peut alors être formulé comme suit :

**Problème 7.1** Déterminer les matrices  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  et caractériser des ensembles  $\mathcal{A}_0, \mathcal{A}_l$  tel que :

1. Les trajectoires des systèmes bouclés (7.13a) et (7.13b) sont confinées dans les ensembles  $\mathcal{A}_0$  et  $\mathcal{A}_l$  respectivement ;
2. Pour toute condition initiale  $x(0) \in \mathcal{A}_0 \setminus \mathcal{A}_\infty$ , les trajectoires du système (7.13a) convergent vers  $\mathcal{A}_\infty \subset \mathcal{A}_0$ .

**Remarque 7.2** Il est à noter que, en raison de la présence du quantificateur uniforme, la partie droite de l'équation (7.13a) comporte une discontinuité. De ce fait, il n'y a aucune garantie quant à l'existence de solutions dans le sens classique pour le système en boucle fermée, i.e., des fonctions différentiables partout qui satisfont la dynamique du système bouclé en chaque point de leur domaine de définition [CORTES 2008]. La notion de solution doit alors être correctement redéfinie. À cette fin, de manière similaire à [TARBOURIECH et GOUAISBAUT 2012], nous supposons que les solutions de Caratheodory, définies ci-dessous, pour le système (7.13a) existent. Une étude plus générale pourrait être fait en tenant compte des solutions de Krasovskii (qui comprend les solutions de Caratheodory) grâce à l'utilisation d'inclusions différentielles : pour plus de détails, voir [FERRANTE et al. 2015], [FERRANTE 2015].

**Définition 7.1** Soit un système dynamique de la forme générale suivante :

$$\dot{z} = Z(z) \tag{7.14}$$

avec  $z \in \mathbb{R}^n, Z : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  et  $\mathbb{I} \subset \mathbb{R}_{>0}$  un intervalle. La fonction  $\varphi : \mathbb{I} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une solution de Caratheodory pour (7.14) si  $\varphi$  est continue sur  $\mathbb{I}$  et

$$\dot{\varphi}(t) = Z(\varphi(t)) \quad \text{pour presque tout } t \in \mathbb{I}.$$

La définition ci-dessus n'insiste pas sur la différentiabilité de  $\varphi$  et sur le fait que (7.14) doit être satisfaite sur tout le domaine de définition de la solution. Cette relaxation par rapport à la notion de solution classique est plus adaptée à notre domaine du contrôle des systèmes dynamiques.

## 7.2.4 Synthèse de contrôleur

### 7.2.4.1 Résultats préliminaires

Le système (7.13) contient une non-linéarité imbriquée puisque  $\phi$  dépend de  $\psi$ . Pour résoudre le problème 7.1, nous exploitons les conditions de secteur aussi bien pour  $\psi$  tel que présentées dans [FERRANTE et al. 2015] que pour  $\phi$  en adaptant le résultat du Lemme 3.1. S'agissant de la non-linéarité  $\psi$ , on utilise les conditions de secteur du lemme suivant :

**Lemme 7.1** [FERRANTE et al. 2015] Soient  $z \in \mathbb{R}^p$  et  $S_1, S_2 \in \mathbb{R}^{p \times p}$  deux matrices diagonales définies positives. Alors la paire  $(\psi(z), z)$  satisfait les conditions suivantes :

$$\psi'(z)S_1\psi(z) - \text{trace}(S_1)\Delta^2 \leq 0 \quad (7.15)$$

$$\psi'(z)S_2(\psi(z) + z) \leq 0 \quad (7.16)$$

Ensuite, on propose un lemme, qui est une extension du Lemme 3.1 pour le cas de la non-linéarité  $\phi(y_c) = \text{sat}(Kx + D_c\psi(\tilde{C}x)) - (Kx + D_c\psi(\tilde{C}x))$  :

**Lemme 7.2** Soit  $G \in \mathbb{R}^{m \times 2n}$ , la non-linéarité  $\phi(y_c)$  satisfait

$$\phi(y_c)'T(\phi(y_c) + D_c\psi(\tilde{C}x) + Gx) \leq 0 \quad (7.17)$$

pour n'importe quelle matrice diagonale définie positive  $T \in \mathbb{R}^{m \times m}$  si  $x \in \mathcal{S}(K - G, u_0)$  avec

$$\mathcal{S}(K - G, u_0) = \left\{ x \in \mathbb{R}^n; \forall i \in \{1, \dots, m\}, -u_{0(i)} \leq (K_{(i)} - G_{(i)})x \leq u_{0(i)} \right\} \quad (7.18)$$

*Preuve* : Rappelons la définition de  $\phi(y_c) = \phi(Kx + D_c\psi(\tilde{C}x))$  :

$$\phi(y_c) : \begin{cases} u_0 - Kx - D_c\psi(\tilde{C}x) & \text{si } Kx + D_c\psi(\tilde{C}x) > u_0 \\ 0 & \text{si } |Kx + D_c\psi(\tilde{C}x)| \leq u_0 \\ -u_0 - Kx - D_c\psi(\tilde{C}x) & \text{si } Kx + D_c\psi(\tilde{C}x) < -u_0 \end{cases}$$

Considérons le premier cas, i.e.,  $\phi(y_c) = u_0 - Kx - D_c\psi(\tilde{C}x)$ , qui est négative par définition, il suffit de vérifier que  $\phi(y_c) + D_c\psi(\tilde{C}x) + Gx \geq 0$  pour satisfaire  $\phi(y_c)'T(\phi(y_c) + D_c\psi(\tilde{C}x) + Gx) \leq 0$ . Or,  $\phi(y_c) + D_c\psi(\tilde{C}x) + Gx = u_0 - Kx - \overline{D_c\psi(\tilde{C}x)} + \underline{D_c\psi(\tilde{C}x)} + Gx = u_0 - Kx + Gx \geq 0$ . Cette dernière partie est positive si  $x \in \mathcal{S}(K - G, u_0)$ . Ainsi, on a la satisfaction de la relation (7.17) pour le premier cas. Pour les deux autres cas, le même raisonnement peut être utilisé. ■

Sous forme de conditions d'inégalités matricielles, la proposition suivante donne un premier pas de solution au problème 7.1.

**Proposition 7.1** S'il existe deux matrices symétriques définies positives  $P \in \mathbb{R}^{2n_r \times 2n_r}$ ,  $Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , trois matrices diagonales définies positives  $S_1, S_2 \in \mathbb{R}^{p \times p}$ ,  $T \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , une matrice

$G \in \mathbb{R}^{m \times 2n}$ , des matrices  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  et des scalaires positifs  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \eta, \delta$  tels que :

$$\begin{bmatrix} He(P\tilde{A}) + (\tau_1 - \tau_2)P & PB_\psi - \tilde{C}'S_2 & PB_\phi - G'T & PB_l \\ \star & -S_1 - 2S_2 & -D_c'T & 0 \\ \star & \star & -2T & 0 \\ \star & \star & \star' & -\tau_3Q \end{bmatrix} < 0 \quad (7.19)$$

$$\begin{bmatrix} He(QA_s) + \tau_4Q & QB_x \\ \star & -\tau_5P \end{bmatrix} < 0 \quad (7.20)$$

$$\begin{bmatrix} P & K'_{(i)} - G'_{(i)} \\ \star & \eta u_{0(i)}^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad i = 1, \dots, m. \quad (7.21)$$

$$\eta(\tau_3 + \delta(\Delta^2 \text{trace}(S_1) - \tau_1)) + \tau_2\delta \leq 0 \quad (7.22)$$

$$\eta \leq 1 \quad (7.23)$$

$$-\tau_4\eta + \tau_5\delta \leq 0 \quad (7.24)$$

alors

$$A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$$

$$\mathcal{A}_0 = \mathcal{E}(P, \eta) := \{x \in \mathbb{R}^{2n} : x'Px \leq \eta^{-1}\}$$

$$\mathcal{A}_\infty = \mathcal{E}(P) := \{x \in \mathbb{R}^{2n} : x'Px \leq 1\}$$

$$\mathcal{A}_l = \mathcal{E}(Q, \delta) := \{x_s \in \mathbb{R}^n : x'_l Q x_l \leq \delta^{-1}\}$$

sont solution du problème 7.1.

*Peuve* : Il s'agit de prouver que les trajectoires du sous-système (7.13a) restent confinées dans un ensemble invariant  $\mathcal{E}(P, \eta)$  tant que les trajectoires du sous-système lent (7.13b) sont dans  $\mathcal{E}(Q, \delta)$ . Par ailleurs, il faut aussi prouver que les trajectoires du sous-système rapide en boucle fermée (7.13a) convergent vers un ensemble invariant  $\mathcal{E}(P) \subset \mathcal{E}(P, \eta)$ .

Pour le sous-système rapide en boucle fermée (7.13a), on considère la fonction quadratique de Lyapunov  $V(x) = x'Px, P = P' > 0$ . Il faut prouver que  $\dot{V}(x) < -\alpha(V(x))$ ,  $\alpha$  étant une  $\mathcal{K}$ -fonction, quelque soit  $x$  tel que  $x'Px \leq \eta^{-1}$  et  $x'Px \geq 1$ , et pour n'importe quel  $x_l \in \mathcal{E}(Q, \delta)$ . Autrement dit, on doit vérifier en utilisant la S-procédure l'inégalité suivante :

$$\dot{V}(x) + \tau_1(x'Px - 1) + \tau_2(\eta^{-1} - x'Px) + \tau_3(\delta^{-1} - x'_l Q x_l) < -\alpha(V(x)) \quad (7.25)$$

De plus, en utilisant les conditions de secteur (Lemmes 7.1 et 7.2), une condition suffisante pour vérifier (7.25) est que

$$\begin{aligned} \dot{V}(x) + \tau_1 x'Px - \tau_2 x'Px - \tau_3 x'_l Q x_l - \psi' S_1 \psi - 2\psi' S_2 (\psi + \tilde{C}x) \\ - 2\phi'T(\phi + D_c \psi + Gx) < -\alpha(V(x)) \end{aligned} \quad (7.26)$$

et

$$\text{trace}(S_1)\Delta^2 - \tau_1 + \tau_2\eta^{-1} + \tau_3\delta^{-1} < 0 \quad (7.27)$$

pourvu que  $\mathcal{E}(P, \eta) \subseteq S(K - G, u_0)$ , ce qui est garanti par la satisfaction de la condition (7.21). L'inégalité (7.26) peut être écrite sous la forme  $\zeta' \mathcal{L} \zeta < -\alpha(V(x))$ , avec  $\zeta = [x' \ \psi' \ \phi' \ x_l']'$  et  $\mathcal{L}$  est la matrice à gauche de l'inégalité (7.19). Ainsi, la satisfaction des inégalités (7.19) et (7.22) impliquent la satisfaction de (7.26). Par ailleurs, il faut prouver que l'ensemble  $\mathcal{A}_0 = \mathcal{E}(P, \eta)$  contient l'ensemble  $\mathcal{A}_\infty = \mathcal{E}(P)$  ce qui est garanti si  $\eta \leq 1$ .

De manière similaire ([ZABI et al. 2015a], [TARBOURIECH et al. 2011]), la satisfaction des relations (7.20) et (7.24) assure l'invariance de l'ellipsoïde  $\mathcal{E}(Q, \delta)$  du sous système lent (7.13b), pour n'importe  $x \in \mathcal{E}(P, \eta)$ . ■

#### 7.2.4.2 Conditions pour la synthèse

La proposition 7.1 donne une condition suffisante en termes d'inégalités matricielles pour résoudre le problème 4.1. Néanmoins, certaines inégalités matricielles de la proposition ne sont pas linéaires puisqu'elles comportent des produits entre les variables de décision, impliquant notamment les matrices  $A_c, B_c, C_c, D_c$  et  $E_c$  et la matrice de Lyapunov  $P$ . Par ailleurs, ces conditions sont difficiles à résoudre d'un point de vue numérique, ce qui rend impossible la synthèse d'un contrôleur directement à partir de la proposition 7.1. Afin de linéariser, du moins partiellement, les conditions de la proposition 7.1, nous utilisons la transformation de congruence proposée dans [SCHERER et al. 1997] pour établir des conditions numériquement plus adaptées pour résoudre le problème 7.1.

**Proposition 7.2** S'il existe trois matrices symétriques définies positives  $X, Y \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}, Q \in \mathbb{R}^{n_l \times n_l}$ , trois matrices diagonales définies positives  $S_1, S_2 \in \mathbb{R}^{p \times p}, S \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , des matrices  $W \in \mathbb{R}^{n_r \times n_r}, R \in \mathbb{R}^{n_r \times m}, L \in \mathbb{R}^{n_r \times p}, M \in \mathbb{R}^{m \times n_r}, N \in \mathbb{R}^{m \times p}, Z \in \mathbb{R}^{m \times n_r}, Z_1 \in \mathbb{R}^{m \times n_r}$  et des scalaires positifs  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \eta, \delta$  tels que

$$\begin{bmatrix} He(H_1) + (\tau_1 - \tau_2)H_2 & H_3 & H_6 & H_4 \\ \star & -S_1 - 2S_2 & -N' & 0 \\ \star & \star & -2S & 0 \\ \star & \star & \star & -\tau_3 Q \end{bmatrix} < 0 \quad (7.28)$$

$$\begin{bmatrix} He(QA_l) + \tau_4 Q & QH_5 \\ \star & -\tau_5 H_2 \end{bmatrix} < 0 \quad (7.29)$$

$$\begin{bmatrix} H_2 & H_7 \\ \star & \eta u_{0(i)}^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad i = 1, \dots, m \quad (7.30)$$

et les conditions scalaires (7.22), (7.23) and (7.24), où

$$H_1 = \begin{bmatrix} A_r Y + B_r M & A_r + B_r N C_r \\ W & X A_r + L C_r \end{bmatrix}, H_2 = \begin{bmatrix} Y & I \\ \star & X \end{bmatrix}, H_3 = \begin{bmatrix} B_r N - Y C_r' S_2 \\ L - C_r' S_2 \end{bmatrix}$$

$$H_4 = \begin{bmatrix} A_{rl} \\ X A_{rl} \end{bmatrix}, H_5 = \begin{bmatrix} A_{lr} Y & A_{lr} \end{bmatrix}, H_6 = \begin{bmatrix} B_r S - Z' \\ R - Z_1' \end{bmatrix}, H_7 = \begin{bmatrix} M_{(i)'} - Z_{(i)'} \\ C_r' N_{(i)'} - Z_{1(i)'} \end{bmatrix}$$

$$i = 1, \dots, m$$

alors

$$E_c = U^{-1}(R - X B_r S) S^{-1}$$

$$D_c = N$$

$$C_c = (M - N C_r Y)(V')^{-1}$$

$$B_c = U^{-1}(L - X B_r N)$$

$$A_c = U^{-1}(W - X A_r Y - X B_r M - U B_c C_r Y)(V')^{-1}$$

et les ensembles  $\mathcal{A}_0 = \mathcal{E}(P, \eta) := \{x \in \mathbb{R}^{2nr} : x' P x \leq \eta^{-1}\}$ ,  $\mathcal{A}_\infty = \mathcal{E}(P) := \{x \in \mathbb{R}^{2nr} : x' P x \leq 1\}$ ,  $\mathcal{A}_l = \{x_l \in \mathbb{R}_l^n : x_l' Q x_l \leq \delta^{-1}\}$  avec  $U, V \in \mathbb{R}^n$  des matrices non singulières telles que  $UV' = I - XY$  et

$$P = \begin{bmatrix} X & U \\ U' & \hat{X} \end{bmatrix} \text{ avec } \hat{X} = U'((X - Y^{-1})^{-1})U \quad (7.31)$$

sont solution du problème 7.1.

*Preuve :* Soit la matrice  $P$  définie dans (7.31), on définit

$$J = \begin{bmatrix} Y & V \\ I & 0 \end{bmatrix} \quad (7.32)$$

qui est une matrice non singulière puisque  $U$  et  $V$  sont supposées non singulières. L'objectif est de réorganiser les conditions de la proposition 7.1 par un changement de variables assez judicieux. Du coup, par la multiplication à droite et à gauche de la condition (7.19) par  $\text{diag}\{J, I, S, I\}$  et  $\text{diag}\{J', I, S, I\}$  respectivement, avec  $S = T^{-1}$ , on obtient

$$\begin{bmatrix} He(JP\tilde{A}J') + (\tau_1 - \tau_2)JPJ' & \star & \star & \star \\ B_\psi'PJ' - S_2\tilde{C}J' & -S_1 - 2S_2 & \star & \star \\ SB_\phi'PJ' - GJ' & -D_c & -2S & \star \\ B_lPJ' & 0 & 0 & -\tau_3Q \end{bmatrix} < 0$$

Soit le changement de variables suivant :

$$\begin{bmatrix} W & L \\ M & N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X A_r Y & 0 \\ \star & 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} U & X B_r \\ 0 & I \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_c & B_c \\ C_c & D_c \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V' & 0 \\ C_r Y & I \end{bmatrix},$$

$$Z_1 = G_1, Z = G_1 Y + G_2 V', R = X B_r S + U E_c S.$$

avec  $G = [G_1 \ G_2]$ .

Après calculs, on trouve que

$$\begin{aligned} H_1 &= \mathbb{J} P \tilde{A} \mathbb{J}' \\ H_2 &= \mathbb{J} P \mathbb{J}' \\ H_2 &= \mathbb{J} P B_\psi - \mathbb{J} \tilde{C}' S_2 \\ H_6 &= \mathbb{J} P B_\phi S - \mathbb{J} G' \\ H_4 &= \mathbb{J} P B_s \end{aligned}$$

Ainsi, on obtient la condition (7.28). De la même façon, la condition (7.29) peut être obtenue par la multiplication à gauche et à droite de (7.20) par  $\text{diag}\{I, \mathbb{J}\}$  et  $\text{diag}\{I, \mathbb{J}'\}$  et en posant que  $B_x \mathbb{J}' = H_5$ . La condition (7.30) est obtenue par la multiplication à gauche et à droite de (7.21)  $\text{diag}\{\mathbb{J}, I\}$  et  $\text{diag}\{\mathbb{J}', I\}$  et en posant que  $\mathbb{J}(K'_{(i)} - G'_{(i)}) = H_7$ . ■

**Remarque 7.3** Étant donné que la matrice  $A_c$  solution au problème 7.1 dépend de  $A_r$  qui est patient dépendante, la variabilité des patients ne peut pas être prise en compte en l'état actuel de la proposition 7.2. Il faudra proposer une solution patient-indépendante comme cela a été fait dans le cas de l'hypnose (section 4.2.3).

### 7.2.4.3 Algorithme de synthèse

L'objectif implicite du problème 7.1 est d'obtenir l'ensemble  $\mathcal{A}_0$  aussi grand que possible par rapport à certaines contraintes pratiques et un ensemble  $\mathcal{A}_\infty$  le plus petit possible. Ces deux ensembles sont caractérisés par la même matrice  $P$  et le rapport entre eux est directement lié à  $\eta$ . Alors on peut considérer un problème d'optimisation minimisant à la fois  $\text{trace}(P^{-1})$  et  $\eta$  (voir, par exemple [BOYD et al. 1994] ou [TARBOURIECH et al. 2011]). À partir de la définition de  $P$  dans (7.31), il résulte que :

$$P^{-1} = \begin{bmatrix} Y & V \\ V' & \hat{Y} \end{bmatrix}$$

avec  $\hat{Y} = -U^{-1}X(I - XY)'U'^{-1}$ . La matrice  $U$  peut être arbitrairement choisie inversible sans aucune influence sur la faisabilité des conditions données dans la proposition 7.2. En particulier, en choisissant  $U = X$ , il en découle que :  $\text{trace}(P^{-1}) = \text{trace}(Y) + \text{trace}(\hat{Y}) = 2 \text{trace}(Y) - \text{trace}(X^{-1})$ . Du coup, le critère d'optimisation considéré est le suivant

$$\min \text{trace}(X + Y) + \eta \tag{7.33}$$

Alternativement, au lieu de minimiser l'ensemble  $\mathcal{A}_\infty$ , on peut imposer qu'il soit inclus dans un ensemble correspondant à maintenir le DOA dans un intervalle  $[-l\Delta, +l\Delta]$ ,  $l$  étant un entier à

choisir. Cette contrainte peut être écrite sous la forme :

$$\mathcal{P} = \{x \in \mathbb{R}^{2n_r} : |a'_1 x| \leq 1\}$$

avec  $a'_1 = [0 \ \beta/l\Delta \ 0 \ 0]$ . L'inclusion de  $\mathcal{A}_0$  dans  $\mathcal{P}$  est assurée par la condition :

$$\begin{bmatrix} P & a'_k \\ \star & 1 \end{bmatrix} \geq 0$$

Par la multiplication à gauche et à droite par  $\text{diag}\{1, \mathbb{J}\}$  et  $\text{diag}\{1, \mathbb{J}'\}$  respectivement, on trouve la condition :

$$\begin{bmatrix} H_2 & H_8 \\ \star & 1 \end{bmatrix} \geq 0 \quad (7.34)$$

avec  $H_8 = \mathbb{J}a_1 = [a'_{11} Y \ a'_{11}]'$ ,  $a'_{11} = [0 \ \beta/l\Delta]$ .

Par ailleurs, les conditions de la proposition 7.2 contiennent encore certains produits entre les variables de décision, notamment les termes  $(\tau_1 - \tau_2)H_2$ ,  $\tau_3 Q$ ,  $\tau_4 Q$ ,  $\tau_5 H_2$ ,  $YC'_r S_2$ ,  $QH_5$  dans (7.28) et (7.29), ou encore  $\eta(\tau_3 - \tau_1)$ ,  $\eta \text{trace}(S_1)$  dans (7.22) et  $\tau_4 \eta$  dans (7.24). Néanmoins, en fixant  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $\tau_3$ ,  $\tau_4$ ,  $\tau_5$ ,  $S_1$ ,  $S_2$  et  $Q$ , ces conditions deviennent linéaires. Du coup, à l'exception de  $Q$ , elles peuvent être sélectionnées en effectuant un balayage sur un intervalle donné. En ce qui concerne le terme  $QH_5$ , on peut procéder en trois étapes comme explicité par l'algorithme suivant :

**Algorithme 7.1** [ZABI et al. 2016b]

**Étape 1 :** Tout d'abord, en considérant une matrice symétrique définie positive  $Q_0$  et un scalaire positif  $\delta_0$  (qui correspond à un ensemble de perturbation donné), on calcule une solution aux conditions LMI du sous-système rapide seulement (7.22), (7.23), (7.28) et (7.30) avec comme objectif d'accélérer les dynamiques rapides par le placement des pôles.

**Étape 2 :** Ensuite, considérant  $X$ ,  $Y$  solutions de la première étape, on cherche le plus grand ensemble invariant  $\mathcal{E}(Q, \delta) \subset \mathcal{E}(Q_0, \delta_0)$  qui satisfait les inégalités (7.24) et (7.29) associées au sous-système lent.

**Étape 3 :** Enfin, considérant la matrice  $Q$  et  $\delta$  solution de la deuxième étape, on résout le problème d'optimisation suivant :

$$\begin{aligned} \min & \quad -\text{trace}(X + Y) + \eta \\ \text{sous} & \quad (7.28) - (7.30), (7.22) - (7.24), (7.34) \end{aligned} \quad (7.35)$$

Comme expliqué précédemment pour le cas de l'hypnose, l'intérêt de scinder le système (7.1) en deux sous-systèmes rapide et lent et de considérer le sous-système lent comme une perturbation du sous-système rapide est de pouvoir faire la synthèse de contrôleurs ayant des gains réalistes et assurant des performances que nous ne pouvons pas satisfaire si on considère le système global. Cependant, cela introduit un certain conservatisme en supposant que les perturbations peuvent évoluer de manière aléatoire dans l'ensemble  $\mathcal{A}_l$  et, ainsi, affecte la faisabilité ou les performances

des conditions de synthèse de la proposition 7.2 par rapport au pas de quantification.

Face à ce conservatisme on propose une stratégie alternative considérant à d'abord faire la synthèse du contrôleur en considérant le sous-système rapide sans perturbation. Ensuite, on effectue l'analyse du système global en boucle fermée pour établir des domaines de fonctionnement sûrs pour le système complet. Cette stratégie peut être résumée dans l'algorithme suivant :

**Algorithme 7.2** [ZABI et al. 2016a]

**Étape 1 :** Considérer le sous-système rapide sans la perturbation du sous système lent (la partie droite de l'équation (7.13a) sans le terme  $B_l x_l$ ) et faire la synthèse d'un contrôleur par retour de sortie dynamique en cherchant une solution aux conditions (7.28) sans la dernière ligne et colonne, (7.30), (7.22), (7.23). Dans cette première étape, le contrôleur est synthétisé dans le but d'améliorer les performances comme par exemple le temps de réponse du sous-système rapide par un placement de pôles à gauche du plan délimité par  $Re(p) \leq -\alpha$  :

$$He(H_1) + 2\alpha H_2 < 0 \quad (7.36)$$

**Étape 2 :** Soit le contrôleur synthétisé lors de la première étape, afin de vérifier qu'il est solution du problème 7.1, on peut vérifier qu'il satisfait les conditions de la proposition 4.1. L'intérêt de scinder l'état du système en rapide et lent est de faire la synthèse du contrôleur pour améliorer les performances du sous-système rapide. Cependant, une fois le contrôleur connu, pour éviter le conservatisme, il est préférable d'effectuer une analyse du système global en boucle fermée, avec  $z = [x', x'_s]' \in \mathbb{R}^n$  et  $n = 2n_r + n_l$ ,

$$\dot{z} = \mathbf{A}z + \mathbf{B}_\phi \phi(\mathbf{K}z + D_c \psi(\mathbf{C}z)) + \mathbf{B}_\psi \psi(\mathbf{C}z) \quad (7.37)$$

avec

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \tilde{A} & B_l \\ B_x & A_l \end{bmatrix}, \quad \mathbf{B}_\phi = \begin{bmatrix} B_\phi \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{B}_\psi = \begin{bmatrix} B_\psi \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{K} = \begin{bmatrix} K & 0 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{C} = \begin{bmatrix} \tilde{C} & 0 \end{bmatrix}$$

La proposition suivante donne les conditions pour résoudre ce problème d'analyse du système global :

**Proposition 7.3** S'il existe une matrice symétrique définie positive  $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , trois matrices diagonales définies positives  $S_1, S_2 \in \mathbb{R}^{p \times p}$ ,  $T \in \mathbb{R}^{m \times m}$ , une matrice  $G \in \mathbb{R}^{m \times n}$  et des scalaires positifs  $\tau_1, \tau_2, \eta$  tels que

$$\begin{bmatrix} He(PA) + (\tau_1 - \tau_2)P & PB_\psi - C'S_2 & PB_\phi - G'T \\ \star & -S_1 - 2S_2 & -D_c'T \\ \star & \star & -2T \end{bmatrix} < 0 \quad (7.38)$$



$$\begin{bmatrix} P & \mathbf{K}'_{(i)} - G'_{(i)} \\ \star & \eta u_{0(i)}^2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad i = 1, \dots, m. \quad (7.39)$$

$$\eta(\Delta^2 \text{trace}(S_1) - \tau_1) + \tau_2 \leq 0 \quad (7.40)$$

$$\eta \leq 1 \quad (7.41)$$

alors le système global en boucle fermée (7.37) est tel que, pour n'importe quelle condition initiale  $z(0) \in \mathcal{A}_0 \setminus \mathcal{A}_\infty$ , ses trajectoires convergent vers  $\mathcal{A}_\infty \subset \mathcal{A}_0$ , avec

$$\mathcal{A}_0 = \mathcal{E}(P, \eta) := \{z \in \mathbb{R}^n : z'Pz \leq \eta^{-1}\}$$

$$\mathcal{A}_\infty = \mathcal{E}(P) := \{z \in \mathbb{R}^n : z'Pz \leq 1\}$$

*Preuve* : La preuve de cette proposition suit exactement celle de la proposition 7.1 avec la seule différence que les états de dynamique lente ne sont plus considérés comme perturbation. ■

**Remarque 7.4** Il faut bien noter que les ensembles  $\mathcal{A}_0$  et  $\mathcal{A}_\infty$  de la Proposition 7.3 n'ont pas la même signification que dans le cas découplé (Proposition 7.2) étant donné que la dimension que la matrice  $P$  n'est pas la même.

Jusqu'à présent, les résultats de stabilité ont été établis dans le cadre local en vérifiant que  $\mathcal{E}(P, \eta) \subseteq S(K - G, u_0)$ . Ce choix peut être justifié dans le cas de l'hypnose par le fait que la boucle fermée était prévue pour la phase de maintenance uniquement après une approche d'induction réalisée avec une commande en temps minimal, ce qui n'est pas le cas pour l'analgésie. Du coup, pour pouvoir employer les contrôleurs synthétisés dans un cadre global, le corollaire suivant peut être utilisé. Il donne les conditions suffisantes pour la stabilité asymptotique globale de l'ensemble  $\mathcal{A}_\infty$  pour le système (7.37).

**Corollaire 7.1** S'il existe une matrice symétrique définie positive  $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , trois matrices diagonales définies positives  $S_1, S_2 \in \mathbb{R}^{p \times p}, T \in \mathbb{R}^{m \times m}$  et un scalaire positif  $\tau_1$  tels que

$$\begin{bmatrix} He(PA) + (\tau_1)P & PB_\psi - C'S_2 & PB_\phi - K'T \\ \star & -S_1 - 2S_2 & -D'_c T \\ \star & \star & -2T \end{bmatrix} < 0 \quad (7.42)$$

$$\Delta^2 \text{trace}(S_1) - \tau_1 \leq 0 \quad (7.43)$$

alors, pour n'importe quelle condition initiale  $z(0) \in \mathbb{R}^n \setminus \mathcal{A}_\infty$  les trajectoires du système global en boucle fermée (7.37) convergent vers  $\mathcal{A}_\infty$

*Preuve* : La preuve est similaire à celle de la proposition 7.3 à la différence que  $G = \mathbf{K}$  et

que  $\dot{V}(z) < -\alpha(V(z))$  quelque soit  $z$  tel que  $z'Pz \geq 1$ . ■

L'objectif dans cette étape d'analyse est de maximiser  $\mathcal{A}_0$  et minimiser  $\mathcal{A}_\infty$ . Dans le contexte global  $\mathcal{A}_0 = \mathbb{R}^n$ , l'objectif est seulement de minimiser  $\mathcal{A}_\infty$  en considérant le problème d'optimisation suivant :

$$\begin{aligned} \min \quad & -\text{trace}(P) \\ \text{sous} \quad & (7.42) - (7.43) \end{aligned} \tag{7.44}$$

Dans la deuxième étape de l'algorithme 7.2, le problème d'analyse locale est généralement faisable (éventuellement avec des ensembles plus petits qu'espéré). À l'inverse, il n'y a aucune garantie a priori que le problème global soit faisable.

### 7.2.5 Illustration numérique

Soit un patient nominal, homme, âgé de 53 ans, 77 kg, 177 cm. Le point d'équilibre (7.2)-(7.3) du système (7.1) correspondant à un DOA cible de 40 mA est :

$$x_{4e} = 2.04mg/l, \quad x_{e1} = 10.67mg, \quad x_{e2} = 19.08mg, \quad x_{e3} = 11.05mg, \quad u_e = 5.08mg/min.$$

Les matrices du système patient (7.9) à dynamiques découplées et centré autour du point d'équilibre dont les paramètres sont calculés par le modèle de Minto sont ainsi :

$$\begin{aligned} A_r &= \begin{bmatrix} -0.8053 & 0 \\ 0.0963 & -0.5040 \end{bmatrix}, \quad A_{rl} = \begin{bmatrix} 0.1773 & 0.0113 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad B_r = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}. \\ A_{lr} &= \begin{bmatrix} 0.3170 & 0 \\ 0.0117 & 0 \end{bmatrix}, \quad A_l = \begin{bmatrix} -0.1773 & 0 \\ 0 & -0.0113 \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

et la matrice de sortie  $C_r = \begin{bmatrix} 0 & \beta \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 13.5 \end{bmatrix}$ .

### Synthèse de contrôleur suivant l'algorithme 7.1

Le premier objectif est de faire la synthèse d'un contrôleur par retour de sortie dynamique en considérant l'algorithme 7.1. Comme expliqué dans le chapitre 6 (section 6.4), le pas de quantification qui offre un bon compromis entre précision et disponibilité (plus courte période entre deux mesures) de la DOA pour notre cas d'application est  $\Delta = 5mA$ . Cependant, en utilisant l'algorithme 7.1, compte tenu du conservatisme de l'approche et des multiples non-linéarités à gérer, il est très difficile de trouver une solution au problème pour des pas de quantification  $\Delta > 1$ . On résout donc ce problème dans un premier temps pour  $\Delta = 1$ , ce qui signifie que les mesures de la DoA sont des multiples de 1 mA. On applique l'algorithme 7.1 avec  $u_0 = 5$ , l'objectif d'accélérer deux fois les dynamiques rapides et le choix, en première étape, de

$$Q_0 = \begin{bmatrix} 3.28 & 0 \\ 0 & 3.28 \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad \delta_0 = 0.3306$$

Ensuite en fixant  $\tau_1 = 1.23$ ,  $\tau_2 = 0.1$ ,  $\tau_3 = 0.3$ ,  $\tau_4 = 0.02$ ,  $\tau_5 = 0.0485$ ,  $\eta = 0.8261$ ,  $\delta = 0.3306$  et  $S_2 = 0.002$ , la résolution du problème d'optimisation (7.35) donne le contrôleur suivant :

$$\text{Contrôleur 1 : } \begin{aligned} A_c &= \begin{bmatrix} -24.78 & -29.19 \\ -0.38 & -3.15 \end{bmatrix}, B_c = \begin{bmatrix} 0.18 \\ -0.14 \end{bmatrix}, E_c = \begin{bmatrix} -0.11 \\ 0.08 \end{bmatrix} \\ C_c &= [22.88 \quad 19.34], D_c = -0.78 \end{aligned}$$

Avec l'hypothèse que, à l'état initial (patient réveillé), la DOA est égale à 12.5 mA, la Figure 7.3 montre l'évolution de la DOA du système en boucle fermée comparée à son évolution en boucle ouverte et la Figure 7.4 montre le débit de rémifentanyl  $u_{an}$  à injecter.

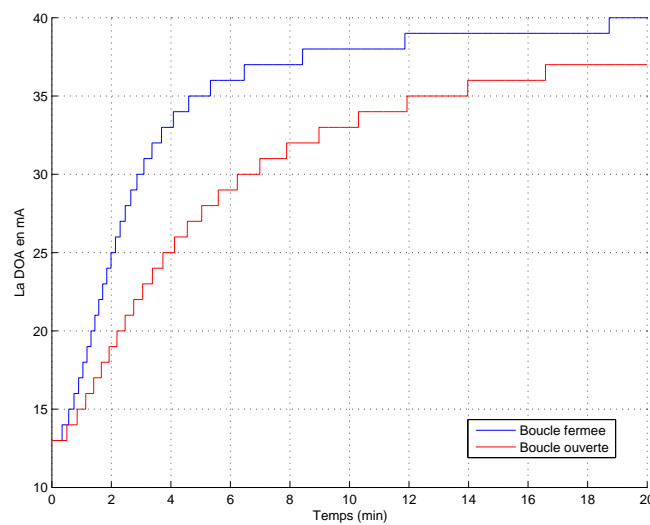


FIGURE 7.3 – L'évolution de la DOA en boucle fermée avec le Contrôleur 1 vs en boucle ouverte ( $\Delta = 1$ ).

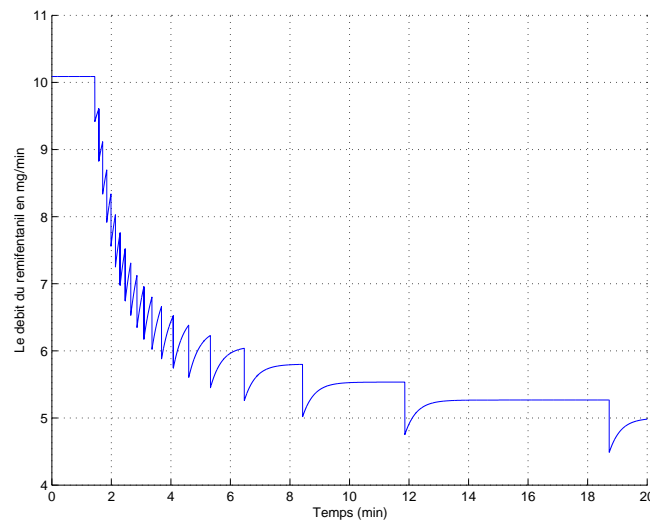


FIGURE 7.4 – Le débit de rémifentanyl injecté en boucle fermée avec le Contrôleur 1 ( $\Delta = 1$ )

Dans la simulation ci-dessus, la commande en boucle fermée avec ce contrôleur a été appliquée sur le patient bien réveillé et donne un système plus rapide que la boucle ouverte ( $u_{an} = u_e$ ). En effet, la Figure 7.3 montre que le temps de réponse pour que la DOA atteigne l'intervalle  $[35, 45]$ , par exemple, est égal à 4.35 minutes en boucle fermée et à 12 minutes en boucle ouverte.

### Synthèse de contrôleur suivant l'algorithme 7.2

La synthèse de contrôleur, avec un  $\Delta = 5$ , n'étant pas facile à réaliser considérant les perturbations du sous-système lent, la solution consiste à faire la synthèse en négligeant ces perturbations puis à faire une analyse du système global comme proposé par l'algorithme 7.2. L'amélioration du temps de réponse est réalisé par le placement de pôles comme proposé par la condition (7.36) avec  $\alpha = 1$ , de manière à obtenir le système en boucle fermée deux fois plus rapide qu'en boucle ouverte. En fixant  $\tau_1 = 2$ ,  $\tau_2 = 0.002$ ,  $\eta = 0.2$  and  $S_2 = 0.002$ , l'exécution de la première étape de l'algorithme 7.2 donne le contrôleur suivant :

$$\text{Contrôleur 2 : } \begin{aligned} A_c &= \begin{bmatrix} -4.75 & -19.36 \\ 0.09 & -1.92 \end{bmatrix}, B_c = \begin{bmatrix} 1.10 \\ -0.11 \end{bmatrix}, E_c = \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \end{bmatrix} \\ C_c &= [3.94 \quad 16.48], D_c = -1.32 \end{aligned}$$

Ensuite, l'exécution de la deuxième étape (Problème d'optimisation (7.44)) donne les domaines  $\mathcal{A}_0$  et  $\mathcal{A}_\infty$  reportés par la Figure 7.5. Il faut remarquer que même si  $\mathcal{A}_0$  correspond à  $\mathbb{R}^{2n}$ , les contraintes physiques liées aux contraintes de positivité du système de l'analgésie garantissent que  $x \geq -x_e$  aussitôt que  $u \geq -u_e$ . Les rayures de la Figure 7.5 correspondent à cette frontière physique, d'où la trajectoire démarrante du point  $x = -x_e$  ( $x_{an} = 0$ ) est initiée et qui converge bien vers  $\mathcal{A}_\infty$ .

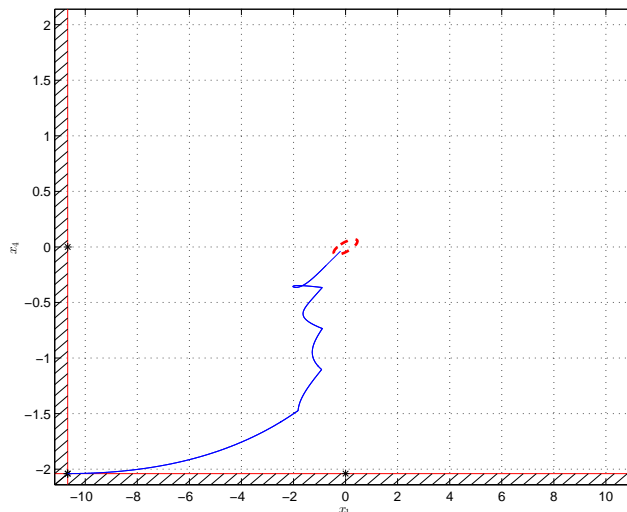


FIGURE 7.5 – Les deux domaines  $\mathcal{A}_0$  et  $\mathcal{A}_\infty$ , issus de l'analyse globale du système bouclé avec le Contrôleur 2, projetés dans le plan du sous-système rapide.

Les Figures 7.6 et 7.7 montrent, respectivement, l'évolution de la DOA du système en boucle

fermée comparée à son évolution en boucle ouverte et du débit du rémifentanyl à injecter.

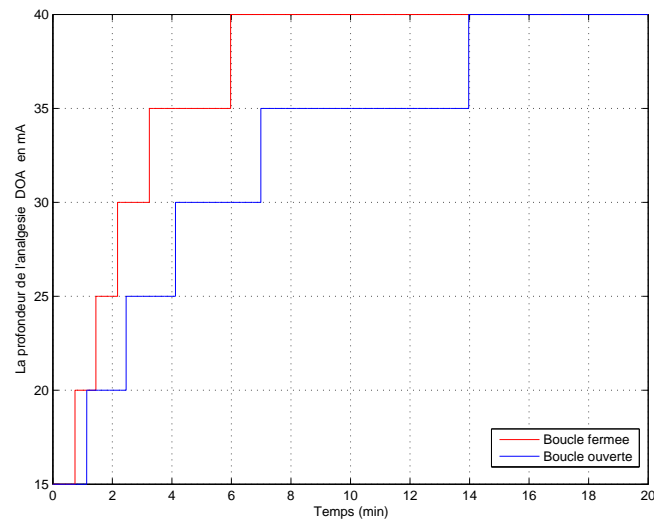


FIGURE 7.6 – L'évolution de la profondeur de l'analgésie (DOA) du système en boucle fermée avec le Contrôleur 2 vs en boucle ouverte avec un  $\Delta = 5$

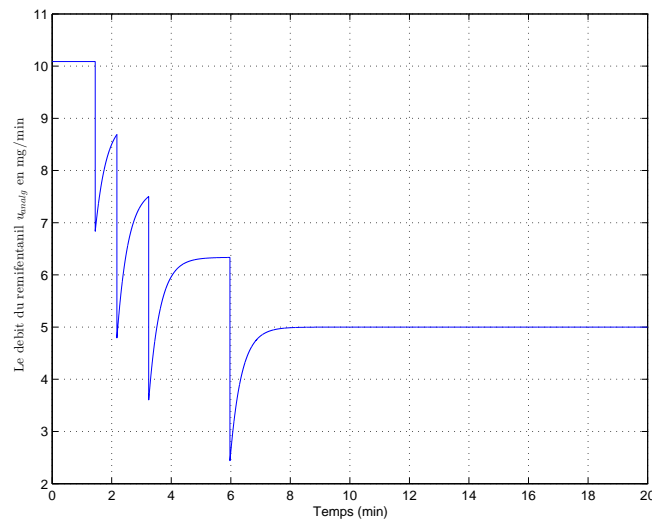


FIGURE 7.7 – Le débit de rémifentanyl injecté en boucle fermée avec le Contrôleur 2 ( $\Delta = 5$ ).

Finalement, pour évaluer l'impact de la quantification sur la commande du système, on compare la réponse du système sans et avec quantification de la sortie ainsi que les deux débits injectés. La Figure 7.8 présente l'évolution de la DOA et du débit de rémifentanyl à injecter dans les deux cas.

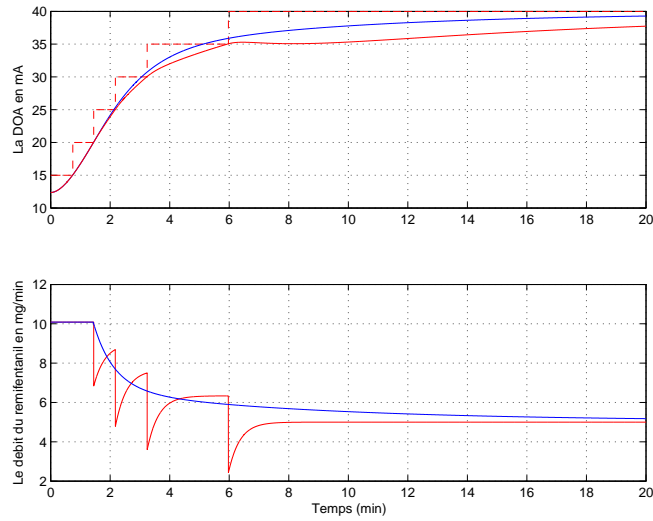


FIGURE 7.8 – L’effet de la quantification de la DOA sur la commande et la réponse du système ; en rouge, le système est commandé avec la sortie quantifiée (continue  $C_r x_r$ , discontinue  $q(C_r x_r)$ ) et en bleu le système est commandé avec la sortie non quantifiée.

La réponse du système avec une sortie (DOA) quantifiée montre un léger retard par rapport à celle sans quantification. Mais le plus grand inconvénient est au niveau de la commande qui montre des variations abruptes en raison de la quantification de la sortie (entrée du contrôleur).

### 7.3 Échantillonnage de la sortie

Outre le fait qu’elle est échantillonnée dans l’espace de mesure, à savoir quantifiée, la DOA est également échantillonnée par rapport au temps car elle n’est disponible que de temps en temps et apériodique parce que l’intervalle entre deux mesures successives n’est pas régulier. Dans cette section on évalue la stabilité du système en boucle fermée considérant la quantification et l’échantillonnage de la sortie et la saturation de la commande et on essaye d’estimer le plus grand intervalle admissible entre deux mesures.

#### 7.3.1 Formulation du problème

##### 7.3.1.1 Modèle patient

D’une manière générale, soit le système patient autour du point d’équilibre décrit par le modèle linéaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_p(t) = A_p x_p(t) + B_p \text{sat}(u(t_k)) \\ y(t) = q(C_p x_p(t_k)), \end{cases} \quad \forall t \in [t_k, t_{k+1}), k \in \mathbb{N} \quad (7.45)$$

avec  $x_p \in \mathbb{R}^{n_p}$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$  et  $y \in \mathbb{R}^p$  représentant l’état, l’entrée et la sortie du système, respectivement. On note par  $t_k$  le  $k^{\text{ème}}$  instant d’échantillonnage et l’entrée de commande est maintenue constante avec une valeur  $u(t_k)$ ,  $\forall t \in [t_k, t_{k+1})$ . Par conséquent, la série  $\{t_k\}_{k \in \mathbb{N}}$  est une série

croissante de scalaires positifs tel que  $\bigcup_{k \in \mathbb{N}} [t_k, t_{k+1}) = [0, +\infty)$ . Nous supposons qu'il existe deux scalaires positifs  $\mathcal{T}_1 \leq \mathcal{T}_2$  tels que la différence entre deux instants d'échantillonnage successifs  $T_k = t_{k+1} - t_k$  satisfait

$$\forall k \in \mathbb{N}, \quad 0 \leq \mathcal{T}_1 \leq T_k \leq \mathcal{T}_2. \quad (7.46)$$

Par ailleurs, afin d'éviter la solution Zeno on suppose que  $\{t_k\}_{k \in \mathbb{N}}$  n'a pas de point d'accumulation. Notez que le temps  $T_k$  entre deux échantillons peut être variable, ce qui permet de modéliser un échantillonnage apériodique. Le cas particulier des échantillonnages périodiques correspond à  $T_k = \mathcal{T}_1 = \mathcal{T}_2 = T, \forall k \in \mathbb{N}$ .

### 7.3.1.2 Contrôleur discret

Étant donné que les mesures de la DOA sont discrètes, on doit passer, logiquement, à un contrôleur à temps discret qui peut aussi être considéré dans une perspective d'implémentation réelle. Il s'agit d'un contrôleur par retour de sortie dynamique de la forme :

$$\begin{cases} x_c(t_{k+1}) &= A_c x_c(t_k) + B_c y(t_k) + E_c \phi(u(t_k)), \\ u(t_k) &= C_c x_c(t_k) + D_c y(t_k), \end{cases} \quad \forall k \in \mathbb{N} \quad (7.47)$$

où  $x_c \in \mathbb{R}^{n_c}$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$  et  $u \in \mathbb{R}^m$  sont, respectivement, l'état, l'entrée et la sortie du contrôleur. Les matrices du contrôleur  $A_c, B_c, C_c, D_c, E_c$  sont supposées constantes et de dimensions appropriées.  $E_c$  est le gain statique de l'anti-windup et  $\phi(\cdot)$  est la zone morte définie dans (3.11).

### 7.3.1.3 Interconnexion dans le cadre des systèmes hybrides

On considère que l'interconnexion entre le système patient continu et le contrôleur de retour de sortie dynamique à temps discret est réalisée de la manière suivante : à chaque fois qu'une nouvelle mesure de la DOA est disponible, elle est envoyée au contrôleur à temps discret qui calcule la nouvelle valeur de commande devant être injectée dans l'entrée du système. Cette valeur de commande est ensuite maintenue constante jusqu'au prochain instant d'échantillonnage grâce à un bloqueur d'ordre zéro (ZOH). À partir des hypothèses précédentes, la dynamique du système en boucle fermée peut être représentée par un système hybride décrit comme suit :

$$\begin{cases} \dot{x}_p(t) = A_p x_p(t) + B_p D_c C_p x_m(t) + B_p C_c x_c(t) + B_p \phi(u(t)) + B_p D_c \psi(C_p x_m(t)), \\ \dot{x}_m(t) = 0, \\ \dot{x}_c(t) = 0, \end{cases} \quad \forall t \in \mathbb{R} \setminus \{t_k\}_{k \in \mathbb{N}} \quad (7.48)$$

$$\begin{cases} x_p(t^+) = x_p(t), \\ x_m(t^+) = x_p(t), \\ x_c(t^+) = A_c x_c(t) + B_c C_p x_m(t) + E_c \phi(u(t)) + B_c \psi(C_p x_m(t)), \end{cases} \quad \forall t \in \{t_k\}_{k \in \mathbb{N}}$$

À chaque instant d'échantillonnage  $t = t_k$ , les variables sont réinitialisées impulsivement. Bien sûr, étant donné que la dynamique du système évolue de façon continue, on a que  $x_p(t^+) = x_p(t)$ . D'autre part,  $x_m$  est une variable auxiliaire ajoutée pour mémoriser la valeur échantillonnée de la

sortie du système et ainsi coupler les dynamiques continues et à temps discret via le signal de commande  $u(t_k) = C_c x_c(t_k) + D_c y(t_k) = C_c x_c(t_k) + D_c q(C_p x_m(t_k))$ .

### 7.3.1.4 Énoncé du problème

Pour le système en boucle fermée donné par (7.48) on s'intéresse à analyser à la fois l'influence de la saturation de la commande, de la quantification et de l'échantillonnage apériodique de la sortie sur la stabilité asymptotique du système en boucle fermée. En particulier, si on considère notre cas d'analgésie où la matrice  $A_p$  est Hurwitz, on se focalise sur l'analyse de la stabilité asymptotique globale vers un ensemble compact  $\mathcal{A}_\infty$  autour de l'origine. Le problème considéré est formulé ainsi :

**Problème 7.2** Soient  $\mathcal{T}_1$  et  $\mathcal{T}_2$ , tels que  $\mathcal{T}_1 < \mathcal{T}_2$  :

1. Déterminer un ensemble compact  $\mathcal{A}_\infty$  contenant l'origine et établir les conditions garantissant que  $\mathcal{A}_\infty$  est globalement asymptotiquement stable pour le système (7.48) ;
2. Estimer la plus grande valeur admissible de  $\mathcal{T}_2$ , pour laquelle la stabilité asymptotique globale de  $\mathcal{A}_\infty$  est garantie pour le système (7.48).

### 7.3.2 Analyse de stabilité

Au lieu de considérer le cadre hybride classique [TEEL et al. 2012] pour étudier ce type de système, on utilise une autre direction en adaptant la technique basée sur une fonctionnelle telle que développée dans [BRIAT et SEURET 2012], [GOMES DA SILVA JR et al. 2016]. Par conséquent, on considère l'ensemble de la trajectoire d'état du système en boucle fermée comme une séquence de fonctions  $(x_p(t_k + \tau), x_m(t_k + \tau), x_c(t_k + \tau))$ , pour tout  $\tau \in [0, T_k]_{k \in \mathbb{N}}$ . Afin d'exprimer cette notion, on définit  $\chi_{p,k}(\tau) = x_p(t_k + \tau)$ ,  $\chi_{m,k}(\tau) = x_m(t_k + \tau)$ ,  $\chi_{c,k}(\tau) = x_c(t_k + \tau)$ ,  $\phi_k(\tau) = \phi(t_k + \tau)$  et  $\psi_k(\tau) = \psi(t_k + \tau)$  avec  $\chi_{p,k}(0) = \lim_{s \rightarrow t_k} x_p(s)$ ,  $\chi_{m,k}(0) = \lim_{s \rightarrow t_k} x_m(s)$ ,  $\chi_{c,k}(0) = \lim_{s \rightarrow t_k} x_c(s)$ ,  $\phi_k(0) = \lim_{s \rightarrow t_k} \phi(s)$  et  $\psi_k(0) = \lim_{s \rightarrow t_k} \psi(s)$ . On définit aussi l'état augmenté  $\chi_k = \begin{bmatrix} \chi'_{p,k} & \chi'_{m,k} & \chi'_{c,k} \end{bmatrix}' \in \mathbb{R}^n$ , avec  $n = 2n_p + n_c$ . Alors, le système en boucle fermée peut être écrit comme :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{\chi}_{p,k}(\tau) = A_p \chi_{p,k}(\tau) + B_p D_c C_p \chi_{m,k}(\tau) + B_p C_c \chi_{c,k}(\tau) + B_p \phi_k(\tau) + B_p D_c \psi_k(\tau), \\ \dot{\chi}_{m,k}(\tau) = 0, \\ \dot{\chi}_{c,k}(\tau) = 0, \\ \dot{\phi}_k(\tau) = 0, \\ \dot{\psi}_k(\tau) = 0, \\ \chi_{p,k+1}(0) = \chi_{p,k}(T_k), \\ \chi_{m,k+1}(0) = \chi_{p,k}(T_k), \\ \chi_{c,k+1}(0) = A_c \chi_{c,k}(T_k) + B_c C_p \chi_{m,k}(T_k) + E_c \phi_k(T_k) + B_c \psi_k(T_k), \\ \phi_{k+1}(0) = \phi_k(T_k), \\ \psi_{k+1}(0) = \psi_k(T_k). \end{array} \right. \quad (7.49)$$



Afin de développer les conditions pour la stabilité asymptotique globale du système (7.49) en utilisant une fonctionnelle, on commence par rappeler le lemme suivant :

**Lemme 7.3** [BRIAT et SEURET 2012] Considérons le système (7.49), deux scalaires positifs  $\mathcal{T}_1$  et  $\mathcal{T}_2$ ,  $\mathcal{T}_1 < \mathcal{T}_2$   $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^+$  une fonction quadratique pour laquelle il existe des scalaires réels  $0 < \mu_1 < \mu_2$  tels que

$$\forall x \in \mathbb{R}^n, \quad \mu_1|x|^2 \leq V(x) \leq \mu_2|x|^2. \quad (7.50)$$

Alors, les deux affirmations suivantes sont équivalentes :

- (i) Pour tout  $k \in \mathbb{N}$ ,  $T_k \in [\mathcal{T}_1, \mathcal{T}_2]$ , la différence de la fonction de Lyapunov entre deux instants d'échantillonnage satisfait :

$$\Delta V(k) < 0;$$

où  $\Delta V(k) = V(\chi_{k+1}(0)) - V(\chi_k(0))$

- (ii) Il existe une fonctionnelle continue  $\mathcal{V}_0 : [0, \mathcal{T}_2] \times \mathbb{K} \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $\mathbb{K}$  étant l'ensemble des fonctions continues de  $[0, T]$  à  $\mathbb{R}^n$  avec  $\mathcal{T}_1 < T < \mathcal{T}_2$  qui satisfait pour tout  $z \in \mathbb{K}$

$$\forall T_k \in [\mathcal{T}_1, \mathcal{T}_2] \quad \mathcal{V}_0(T_k, z) = \mathcal{V}_0(0, z). \quad (7.51)$$

et telle que pour tout  $k \in \mathbb{N}$ ,  $T_k \in [\mathcal{T}_1, \mathcal{T}_2]$  et  $\tau \in [0, T_k]$  et

$$\dot{\mathcal{W}}(\tau, \chi_k) = \frac{\Lambda_k}{T_k} + \frac{d}{d\tau} [V(\chi_k(\tau)) + \mathcal{V}_0(\tau, \chi_k)] < 0, \quad (7.52)$$

avec  $\Lambda_k = V(\chi_{k+1}(0)) - V(\chi_k(T_k))$ .

De plus, si une des affirmations est vérifiée, alors le système (7.49) est asymptotiquement stable pour n'importe quel  $T_k$  satisfaisant (7.46).

En utilisant le Lemme 7.3, le théorème suivant donne une solution au problème d'analyse de la stabilité du système (7.49).

**Théorème 7.1** Pour deux scalaires positifs  $\mathcal{T}_1 < \mathcal{T}_2$ , s'il existe deux matrices symétriques définies positives  $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ,  $R \in \mathbb{R}^{n_p \times n_p}$ , deux matrices symétriques  $X \in \mathbb{R}^{(n_p+m+p) \times (n_p+m+p)}$ ,  $S_1 \in \mathbb{R}^{n_p \times n_p}$ , trois matrices diagonales définies positives  $U \in \mathbb{R}^{m \times m}$ ,  $U_1 \in \mathbb{R}^{p \times p}$ ,  $U_2 \in \mathbb{R}^{p \times p}$ , des matrices  $S_2 \in \mathbb{R}^{n_p \times n_p}$ ,  $N \in \mathbb{R}^{n_\zeta \times n_p}$ ,  $n_\zeta = 3n_p + n_c + m + p$ , et un scalaire positif  $\eta$  satisfaisant, pour  $i = 1, 2$ ,

$$\Psi_1(\mathcal{T}_i) = \begin{bmatrix} \Pi_1 + \mathcal{T}_i(\Pi_3 + \Pi_4) & \mathcal{T}_i N \\ * & -\mathcal{T}_i R \end{bmatrix} < 0, \quad (7.53)$$

$$\Psi_2(\mathcal{T}_i) = \Pi_1 + \mathcal{T}_i(\Pi_2 - \Pi_3 + \Pi_4) < 0, \quad (7.54)$$

$$\Psi_3(\mathcal{T}_i) = \Delta^2 \text{trace}(U_1) - \eta \mathcal{T}_i < 0, \quad (7.55)$$

avec

$$\begin{aligned} \Pi_1 &= M^{+'}PM^+ - M^{-'}PM^- + \Pi_{10} \\ &\quad - \text{He} \left\{ M_5'U \left( M_5' + D_c M_6 + K \begin{bmatrix} M_3 \\ M_4 \end{bmatrix} \right) \right\} \\ &\quad - \text{He} \left\{ M_6'U_2 (M_6 + C_p M_3) \right\} - M_6'U_1 M_6, \\ \Pi_{10} &= M_{12}'S_1 M_{12} + \text{He} \{ M_{12}'S_2 M_2 + N M_{12} \} \\ \Pi_2 &= M_c' R M_c + \text{He} \{ M_c' (S_1 M_{12} + S_2 M_2) \} \\ \Pi_3 &= \begin{bmatrix} M_2 \\ M_5 \\ M_6 \end{bmatrix}' X \begin{bmatrix} M_2 \\ M_5 \\ M_6 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (7.56)$$

$$\Pi_4 = \text{He} \left\{ \begin{bmatrix} M_c \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}' P \begin{bmatrix} M_1 \\ M_3 \\ M_4 \end{bmatrix} \right\} + \eta \begin{bmatrix} M_1 \\ M_3 \\ M_4 \end{bmatrix}' P \begin{bmatrix} M_1 \\ M_3 \\ M_4 \end{bmatrix}$$

où

$$\begin{aligned} M_1 &= \begin{bmatrix} I & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad M_2 = \begin{bmatrix} 0 & I & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ M_3 &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & I & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad M_4 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & I & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ M_5 &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & I & 0 \end{bmatrix}, \quad M_6 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & I \end{bmatrix} \\ M_{12} &= M_1 - M_2, \quad M_c = \begin{bmatrix} A_p & 0 & B_p D_c C_p & B_p C_c & B_p & B_p D_c \end{bmatrix} \\ K &= \begin{bmatrix} D_c C_p & C_c \end{bmatrix} \\ M^+ &= \begin{bmatrix} 0 & I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & B_c C_p & A_c & E_c & B_c \end{bmatrix}, \quad M^- = \begin{bmatrix} 0 & I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & I & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & I & 0 & 0 \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Alors, l'ensemble  $\mathcal{A}_\infty = \mathcal{E}(P)$  est globalement asymptotiquement stable pour le système (7.49) pour n'importe quel échantillonnage aperiodique satisfaisant (7.46).

*Preuve* : Soit la fonction de transfert  $V(\chi_k) = \chi_k' P \chi_k$ , avec  $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$  symétrique définie positive, qui satisfait (7.50).

Soit la fonctionnelle  $\mathcal{V}_0$  définie pour tout  $\tau \in [0, T_k]$ , comme suit :

$$\begin{aligned} \mathcal{V}_0(\tau, \chi_k) &= \frac{\tau}{T_k} (\chi_{p,k}(\tau) - \chi_{p,k}(T_k))' S_1 (\chi_{p,k}(\tau) - \chi_{p,k}(T_k)) \\ &+ 2 \frac{\tau}{T_k} (\chi_{p,k}(\tau) - \chi_{p,k}(T_k))' S_2 \chi_{p,k}(T_k) \\ &+ \frac{(T_k - \tau)}{T_k} \tau \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(T_k) \\ \phi_k(0) \\ \psi_k(0) \end{bmatrix}' X \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(T_k) \\ \phi_k(0) \\ \psi_k(0) \end{bmatrix} \\ &- \frac{\tau}{T_k} \int_{\tau}^{T_k} \dot{\chi}'_{p,k}(\theta) R \dot{\chi}_{p,k}(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

avec  $S_1 \in \mathbb{R}^{n_p \times n_p}$ ,  $X \in \mathbb{R}^{(n_p + m + p) \times (n_p + m + p)}$ ,  $R \in \mathbb{R}^{n_p \times n_p}$  des matrices symétriques et  $S_2 \in \mathbb{R}^{n_p \times n_p}$  et  $R > 0$ . La fonctionnelle  $\mathcal{V}_0(\tau, \chi_k)$  est nulle pour  $\tau = 0$  et  $\tau = T_k$ , satisfaisant la condition (7.51). De plus, elle est continue et dérivable sur  $[0, T_k]$ .

Selon le Lemme 7.3, si on prouve que  $\dot{\mathcal{W}}(\tau, \chi_k)$ , définie à partir de  $V(x)$  et  $\mathcal{V}_0$ , est telle que  $\dot{\mathcal{W}}(\tau, \chi_k) < 0$  pour n'importe quel  $\chi_k$  tel que  $\chi'_k P \chi_k \geq 1$ , alors on peut conclure que  $\Delta V(k) < 0$ , ce qui garantit que les trajectoires convergent uniformément asymptotiquement vers  $\mathcal{A}$ . Autrement dit, on doit vérifier, en utilisant la S-procédure l'inégalité suivante :

$$\dot{\mathcal{W}}(\tau, \chi_k) + \eta(\chi'_k P \chi_k - 1) < 0 \quad (7.57)$$

D'autre part, la fonctionnelle  $\mathcal{W}$  dépend des non-linéarités  $\phi_k$  et  $\psi_k$ . La première non-linéarité vérifie globalement la condition de secteur suivante (cf. Lemme 7.2 avec  $G = K$ )

$$\mathcal{W}_s(\chi_k, \phi_k) := 2\phi'_k(0)U \left( \phi_k(0) + K \begin{bmatrix} \chi_{m,k}(0) \\ \chi_{c,k}(0) \end{bmatrix} + D_c \Psi(0) \right) < 0,$$

tandis que la seconde vérifie (cf. Lemme 7.1)

$$\mathcal{W}_{q1}(\chi_k, \psi_k) := \psi'_k(0)U_1 \psi_k(0) - \text{trace}(U_1) \Delta^2 < 0,$$

$$\mathcal{W}_{q2}(\chi_k, \psi_k) := 2\psi'_k(0)U_2 (\psi_k(0) + C_p \chi_{m,k}(0)) < 0,$$

pour n'importe quelles matrices diagonales définies positives  $U \in \mathbb{R}^{m \times m}$ ,  $U_1, U_2 \in \mathbb{R}^{p \times p}$ . Afin d'inclure ces contraintes dans l'analyse de la stabilité, on définit la fonctionnelle :

$$\begin{aligned} \dot{\mathcal{W}}_g(\tau, \chi_k) &:= \frac{\Lambda_k}{T_k} + \dot{V}(\chi_k) + \dot{\mathcal{V}}_0(\tau, \chi_k) + \eta(\chi'_k P \chi_k - 1) \\ &- \frac{\mathcal{W}_s(\chi_k, \phi_k) + \mathcal{W}_{q1}(\chi_k, \psi_k) + \mathcal{W}_{q2}(\chi_k, \psi_k)}{T_k}. \end{aligned} \quad (7.58)$$

Notons que si  $\dot{\mathcal{W}}_g(\tau, \chi_k) < 0$ , il en résulte que  $\dot{\mathcal{W}}(\tau, \chi_k) < 0$ . Afin de majorer la fonctionnelle  $\dot{\mathcal{W}}_g(\tau, \chi_k)$ , on définit le vecteur

$$\zeta_k(\tau) = [\chi_{p,k}(\tau)' \chi_{p,k}(T_k)' \chi_{m,k}(0)' \chi_{c,k}(0)' \phi_k(0)' \psi_k(0)']'$$

et on procède au calcul de  $\dot{W}_g(\tau, \chi_k)$  par morceaux. On commence par  $\Lambda_k$ . À partir de sa définition, on a

$$\Lambda_k = \begin{bmatrix} \chi_{p,k+1}(0) \\ \chi_{m,k+1}(0) \\ \chi_{c,k+1}(0) \end{bmatrix}' P \begin{bmatrix} \chi_{p,k+1}(0) \\ \chi_{m,k+1}(0) \\ \chi_{c,k+1}(0) \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(T_k) \\ \chi_{m,k}(T_k) \\ \chi_{c,k}(T_k) \end{bmatrix}' P \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(T_k) \\ \chi_{m,k}(T_k) \\ \chi_{c,k}(T_k) \end{bmatrix}.$$

De plus, à partir de l'équation (7.49), on peut écrire :

$$\begin{bmatrix} \chi_{p,k+1}(0) \\ \chi_{m,k+1}(0) \\ \chi_{c,k+1}(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(T_k) \\ \chi_{p,k}(T_k) \\ A_c \chi_{c,k}(T_k) + B_c C_p \chi_{m,k}(T_k) \\ + E_c \phi_k(T_k) + B_c \psi_k(T_k) \end{bmatrix} = M^+ \zeta_k(\tau),$$

et

$$\begin{bmatrix} \chi_{p,k}(T_k) \\ \chi_{m,k}(T_k) \\ \chi_{c,k}(T_k) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(T_k) \\ \chi_{m,k}(0) \\ \chi_{c,k}(0) \end{bmatrix} = M^- \zeta_k(\tau).$$

ce qui implique que

$$\Lambda_k = \zeta_k(\tau)' [M^{+'} P M^+ - M^{-'} P M^-] \zeta_k(\tau). \quad (7.59)$$

Le deuxième terme de  $\dot{W}_g$  est donné par  $\frac{d}{d\tau} V(\chi_k(\tau)) = 2 \dot{\chi}_k(\tau)' P \chi_k(\tau)$ . Ce terme peut également être exprimé en utilisant le vecteur  $\zeta_k$  en observant que

$$\dot{\chi}_k(\tau) = \begin{bmatrix} \dot{\chi}_{p,k}(\tau) \\ \dot{\chi}_{m,k}(\tau) \\ \dot{\chi}_{c,k}(\tau) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} M_c \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \zeta_k(\tau),$$

et

$$\chi_k(\tau) = \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(\tau) \\ \chi_{m,k}(\tau) \\ \chi_{c,k}(\tau) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(\tau) \\ \chi_{m,k}(0) \\ \chi_{c,k}(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} M_1 \\ M_3 \\ M_4 \end{bmatrix} \zeta_k(\tau).$$

Alors, on peut écrire :

$$\frac{dV(\chi_k(\tau))}{d\tau} = \zeta_k(\tau)' \left[ \text{He} \left\{ \begin{bmatrix} M_c \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}' P \begin{bmatrix} M_1 \\ M_3 \\ M_4 \end{bmatrix} \right\} \right] \zeta_k(\tau).$$

En ce qui concerne les conditions de secteur des non-linéarités  $\phi_k$  et  $\psi_k$ , la même formulation peut être obtenue en écrivant que

$$\begin{aligned}\phi_k(0) &= M_5 \zeta_k(\tau), \\ \psi_k(0) &= M_6 \zeta_k(\tau), \\ \begin{bmatrix} \chi_{m,k}(0) \\ \chi_{c,k}(0) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} M_3 \\ M_4 \end{bmatrix} \zeta_k(\tau),\end{aligned}$$

ce qui mène à

$$\begin{aligned}\mathcal{W}_s &= \zeta_k(\tau)' \left[ \text{He} \left\{ M_5' U \left( M_5 + K \begin{bmatrix} M_3 \\ M_4 \end{bmatrix} + D_c M_6 \right) \right\} \right] \zeta_k(\tau), \\ \mathcal{W}_{q1} &= \zeta_k(\tau)' [M_6' U_1 M_6] \zeta_k(\tau) - \text{trace}(U_1) \Delta^2, \\ \mathcal{W}_{q2} &= \zeta_k(\tau)' \left[ \text{He} \left\{ M_6' U_2 (M_6 + C_p M_3) \right\} \right] \zeta_k(\tau).\end{aligned}\tag{7.60}$$

Finalement, on calcule le terme  $\dot{\mathcal{V}}_0$  :

$$\begin{aligned}\dot{\mathcal{V}}_0(\tau, \chi_k) &= T_k^{-1} \left( 2\tau \dot{\chi}'_{p,k}(\tau) S_1 (\chi_{p,k}(\tau) - \chi_{p,k}(T_k)) \right. \\ &\quad + 2\tau \dot{\chi}'_{p,k}(\tau) S_2 \chi_{p,k}(T_k) + \tau \dot{\chi}'_{p,k}(\tau) R \dot{\chi}_{p,k}(\tau) \\ &\quad + (\chi_{p,k}(\tau) - \chi_{p,k}(T_k))' S_1 (\chi_{p,k}(\tau) - \chi_{p,k}(T_k)) \\ &\quad + 2(\chi_{p,k}(\tau) - \chi_{p,k}(T_k))' S_2 \chi_{p,k}(T_k) \\ &\quad + (T_k - 2\tau) \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(T_k) \\ \phi_k(0) \\ \psi_k(0) \end{bmatrix}' X \begin{bmatrix} \chi_{p,k}(T_k) \\ \phi_k(0) \\ \psi_k(0) \end{bmatrix} \\ &\quad \left. - \int_{\tau}^{T_k} \dot{\chi}'_{p,k}(\theta) R \dot{\chi}_{p,k}(\theta) d\theta \right).\end{aligned}$$

Maintenant, il faut borner le dernier terme. L'inégalité suivante est valable pour toute matrice  $N \in \mathbb{R}^{n_\zeta \times n_p}$  et  $R \in \mathbb{R}^{n_p \times n_p}$  symétrique définie positive :

$$\left( \zeta_k(\tau)' N R^{-1} - \dot{\chi}'_{p,k}(\theta) \right) R \left( R^{-1} N' \zeta_k(\tau) - \dot{\chi}_{p,k}(\theta) \right) \geq 0$$

Après développement de l'expression et intégration sur  $\theta$ , on obtient

$$- \int_{\tau}^{T_k} \dot{\chi}_{p,k}(\theta)' R \dot{\chi}_{p,k}(\theta) d\theta \leq 2\zeta_k(\tau)' N (\chi_{p,k}(\tau) - \chi_{p,k}(T_k)) + (T_k - \tau) \zeta_k(\tau)' N R^{-1} N' \zeta_k(\tau).$$

En utilisant le vecteur  $\zeta_k$  on trouve :

$$\dot{\mathcal{V}}_0(\tau, \chi_k) \leq \zeta_k(\tau)' \left[ \Pi_{10} + \tau \Pi_2 + (T_k - 2\tau) \Pi_3 + \tau N R^{-1} N' \right] \zeta_k(\tau).\tag{7.61}$$

En utilisant les expressions précédentes, on trouve :

$$\begin{aligned} \dot{\mathcal{W}}_g(\tau, \chi_k) &\leq \frac{1}{T_k} \zeta_k(\tau)' [\Pi_1 + \tau \Pi_2 + T_k \Pi_4 \\ &\quad + \tau N R^{-1} N' + (T_k - 2\tau) \Pi_3] \zeta_k(\tau) \\ &\quad + \frac{1}{T_k} (\text{trace}(U_1) \Delta^2) - \eta \end{aligned} \quad (7.62)$$

avec  $\Pi_1, \Pi_2, \Pi_3$  et  $\Pi_4$  définies dans (7.56). Une condition suffisante pour garantir que  $\dot{\mathcal{W}}_g < 0$  revient à garantir que :

$$\begin{aligned} &\Pi_1 + \tau \Pi_2 + (T_k - 2\tau) \Pi_3 + T_k \Pi_4 \\ &\quad + (T_k - \tau) N R^{-1} N' < 0, \\ &\text{trace}(U_1) \Delta^2 - \eta T_k < 0 \end{aligned} \quad (7.63)$$

L'inégalité (7.63) est affine par rapport à  $\tau \in [0, T_k]$ . Du coup, il suffit de vérifier que (7.63) est négative pour  $\tau = 0$  and  $\tau = T_k$ . Ainsi,  $\dot{\mathcal{W}}_g < 0$  si les inégalités suivantes

$$\begin{aligned} &\Pi_1 + T_k (\Pi_3 + \Pi_4 + N R^{-1} N') < 0, \\ &\Pi_1 + T_k (\Pi_2 - \Pi_3 + \Pi_4) < 0, \\ &\text{trace}(U_1) \Delta^2 - \eta T_k < 0, \end{aligned}$$

sont satisfaites. Le même argument peut être appliqué pour  $T_k$  dans l'intervalle  $[\mathcal{T}_1, \mathcal{T}_2]$ . En utilisant le complément de Schur, les conditions  $\Psi_1(\mathcal{T}_i) < 0, \Psi_2(\mathcal{T}_i) < 0$  et  $\Psi_3(\mathcal{T}_i) < 0$ , pour  $i = 1, 2$ , données par (7.53) et (7.54), sont obtenues. ■

Le Théorème 7.1 fournit donc des conditions suffisantes pour assurer la stabilité asymptotique globale de  $\mathcal{A}$  pour le système (7.49) pour tout échantillonnage aperiodique satisfaisant (7.46).

### 7.3.3 Problème d'optimisation

Considérant  $\mathcal{T}_1$  et  $\mathcal{T}_2$  donné, un objectif implicite dans la résolution du problème 7.2-1 consiste à avoir l'ensemble  $\mathcal{A}$  le plus petit possible, de sorte que les trajectoires en boucle fermée convergent vers un ensemble suffisamment proche de la cible. Ainsi, cela peut être effectué en minimisant le critère  $\text{trace}(P)$ . La non-linéarité dans (7.56) due au produit  $\eta P$  (7.56) peut être facilement gérée en sélectionnant  $\eta$  sur un certain intervalle. Le problème d'optimisation est le suivant :

$$\begin{aligned} &\min \text{trace}(P) \\ &\text{sous (7.53), (7.54), (7.55)} \end{aligned} \quad (7.64)$$

Par ailleurs, si l'objectif est seulement de garantir que la sortie quantifiée converge puis reste dans l'ensemble  $[-\Delta, +\Delta]$ , on peut remplacer la minimisation de  $\mathcal{A}_\infty$  par une contrainte

supplémentaire imposant qu'il soit inclus dans un ensemble

$$\mathcal{P} = \{\chi \in \mathbb{R}^n : |\gamma' \chi| \leq 1\}$$

L'inclusion de  $\mathcal{A}_\infty$  dans  $\mathcal{P}$  s'écrit :

$$\begin{bmatrix} P & \gamma' \\ \star & 1 \end{bmatrix} \geq 0, \quad (7.65)$$

Un autre objectif peut être d'évaluer, pour un  $\mathcal{T}_1$  donné, la valeur maximale admissible de  $\mathcal{T}_2$  pour laquelle la stabilité asymptotique globale de  $\mathcal{A}$  pour le système en boucle fermée sous échantillonnage aperiodique est assurée. Ceci correspond au problème 7.2-2 et peut être formulé comme suit :

$$\begin{aligned} & \max \mathcal{T}_2 \\ & \text{sous (7.53), (7.54), (7.55), (7.65)} \end{aligned} \quad (7.66)$$

Ce problème est non-linéaire. Du coup, pour un  $\mathcal{T}_1$  donné, le problème (7.66) peut être résolu en augmentant  $\mathcal{T}_2$  et en testant la faisabilité des LMI ci-dessus.

### 7.3.4 Illustration numérique

Considérons le même patient nominal, homme, âgé de 53 ans, 77 kg, 177 cm pour lequel le Contrôleur 1 et le Contrôleur 2 ont été synthétisés dans la section précédente. On peut montrer que le Contrôleur 1 est aussi solution du Problème 7.1 pour un pas de quantification  $\Delta = 5$  et une borne de saturation de l'actionneur  $u_0 = 5$  en résolvant le problème d'analyse donné par le Corollaire 7.1. Étant donné que la réponse de la pupille prend environ 10 secondes pour atteindre son maximum, soit le temps minimum pour obtenir l'information DoA (cas où la pupille affiche une réaction significative dès la première impulsion), la discrétisation de ces deux contrôleurs considérant une période d'échantillonnage égale à  $\frac{1}{6}$  (temps mesuré en minutes) est :

$$\begin{aligned} \text{Contrôleur 1 :} \quad & A_c = \begin{bmatrix} 0.12 & -1.16 \\ 0.01 & 0.35 \end{bmatrix}, B_c = \begin{bmatrix} 0.23 \\ -0.03 \end{bmatrix}, E_c = \begin{bmatrix} -0.01 \\ 0.01 \end{bmatrix} \\ & C_c = [3.07 \quad 6.93], D_c = -1.07 \\ \\ \text{Contrôleur 2 :} \quad & A_c = \begin{bmatrix} 0.46 & -1.89 \\ 0.01 & 0.74 \end{bmatrix}, B_c = \begin{bmatrix} 0.15 \\ -0.02 \end{bmatrix}, E_c = \begin{bmatrix} -0.11 \\ 0 \end{bmatrix} \\ & C_c = [3.94 \quad 16.50], D_c = -1.32 \end{aligned}$$

$\mathcal{T}_1$  est choisi fixé à  $\frac{1}{6} \text{min}$ , correspondant au pas de discrétisation du contrôleur. On considère le problème d'estimation de la valeur maximale  $\mathcal{T}_2$ . La résolution du problème d'optimisation 7.2-2 montre que la valeur maximale admissible de  $\mathcal{T}_2$  est de 0.5 minute pour le Contrôleur 1 et de 0.25 minute pour le Contrôleur 2.

Ces limites restent tout de même très conservatives car, par simulation, on peut voir que

même si la  $y_{DOA}$  dépasse la cible de 40 mA, le système patient converge toujours vers le point d'équilibre (le système d'erreur converge vers l'origine) pour tout  $T_k < 12.3$  minutes pour le Contrôleur 1 et pour tout  $T_k < 4.8$  minutes pour le Contrôleur 2. Néanmoins, si on veut que  $y_{DOA}$  ne dépasse pas 45 mA, la période d'échantillonnage  $T_k$  doit être inférieure à 5.3 minutes pour le Contrôleur 1 et inférieure à 2.8 minutes pour le Contrôleur 2.

Pour un échantillonnage périodique  $T_k$ , les Figures 7.9 et 7.10 reportent l'évolution de  $y_{DOA}$  dans le temps considérant le Contrôleur 1 et le Contrôleur 2 respectivement. Les trajectoires du sous-système rapide sont reportées dans les Figures 7.11 et 7.12.

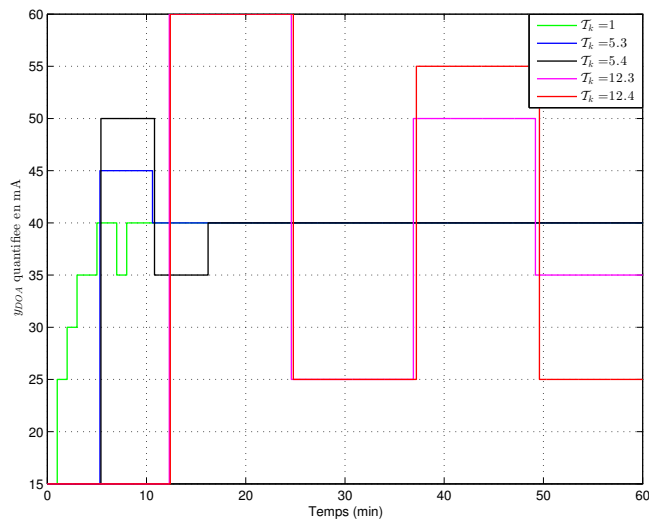


FIGURE 7.9 – L'évolution de  $y_{DOA}$  en boucle fermée avec le Contrôleur 1 pour différentes périodes d'échantillonnage.

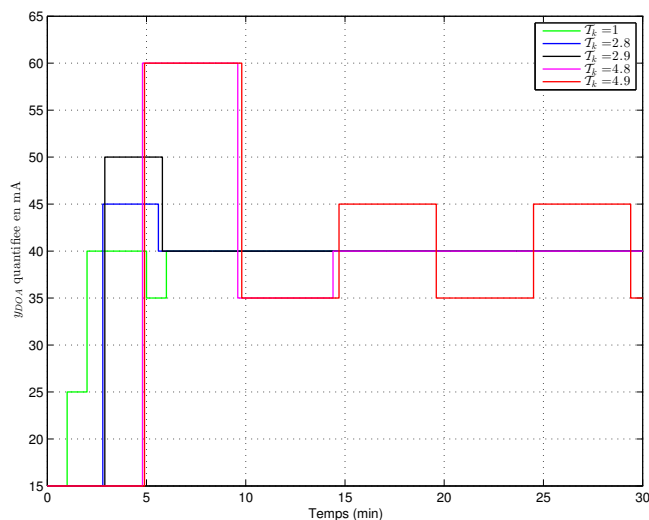


FIGURE 7.10 – L'évolution de  $y_{DOA}$  en boucle fermée avec le Contrôleur 2 pour différentes périodes d'échantillonnage.



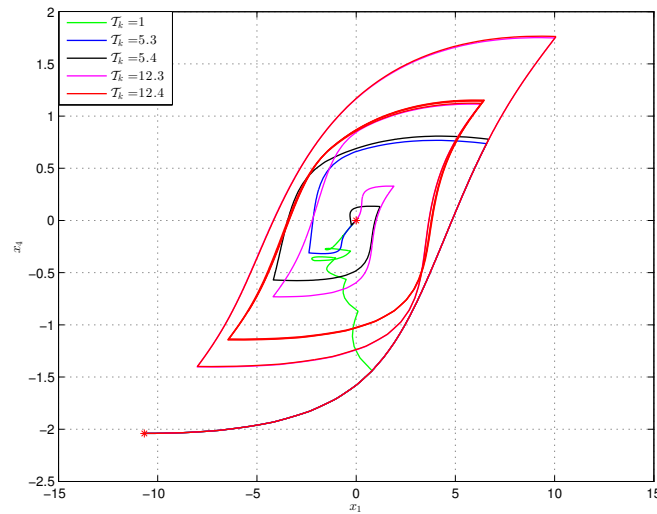


FIGURE 7.11 – Les trajectoires du sous-système rapide en boucle fermée avec le Contrôleur 1 pour différentes périodes d'échantillonnage.

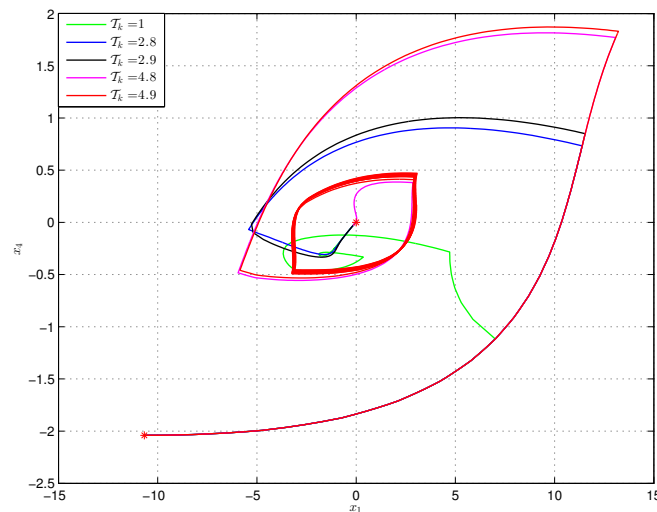


FIGURE 7.12 – Les trajectoire du sous-système rapide en boucle fermée avec le Contrôleur 2 pour différentes périodes d'échantillonnage.

On peut noter que plus le contrôleur est rapide plus la période d'échantillonnage doit être petite pour que  $y_{DOA}$  converge vers la cible 40 mA et que les trajectoires du système ne finissent pas sur un cycle limite.

Finalement, pour montrer l'apport de notre méthode par rapport aux méthodes de commande classiques et la nécessité de prendre en compte l'échantillonnage et la quantification de la sortie lors de la conception des lois de commande, on considère un contrôleur basique de type PID dont les paramètres sont réglés sur le système patient sans considérer les contraintes de saturation, de quantification et d'échantillonnage.

$$u_{an}(t) = k_p \left( e(t) + I \int e(t) dt + D \frac{de}{dt} \right) \quad (7.67)$$

avec  $k_p = 1.5$ ,  $I = 0.35$ ,  $D = 0.75$  et  $e = 40 - y_r$ . Dans ce cas, l'évolution de la DOA est reportée sur la Figure 7.13. Si, à présent, on considère ces contraintes, la Figure 7.14 montre l'évolution de la DOA ainsi que le débit injecté considérant le PID et le contrôleur discret ci-dessus.

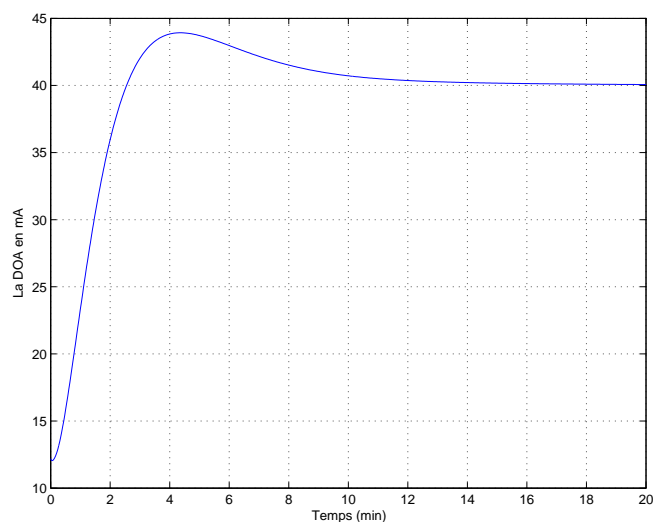


FIGURE 7.13 – L'évolution de la DOA utilisant un PID et sans les contraintes.

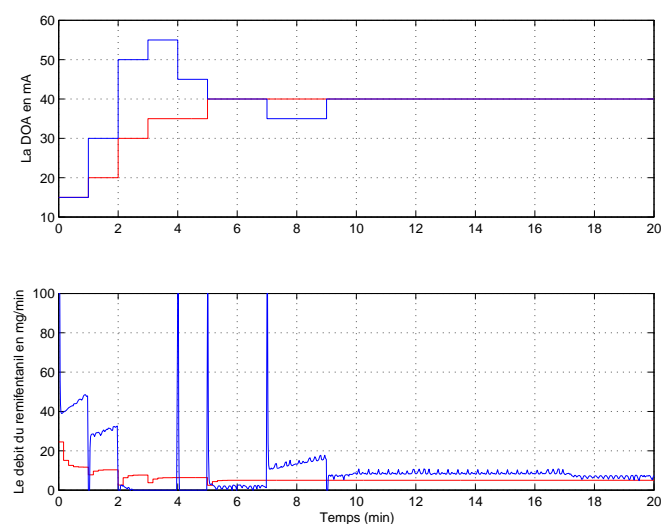


FIGURE 7.14 – L'évolution de la DOA pour le cas d'un PID (bleu) et de notre contrôleur (rouge) ainsi que le débit du remifentanyl injecté.

Outre le fait que la réponse dépasse de beaucoup la référence, le débit à injecter pour le cas du PID affiche des variations très abruptes et donc non réalistes.

## 7.4 Conclusion

La commande de l'analgésie nécessite la prise en compte de trois contraintes : saturation de la commande, quantification et échantillonnage de la sortie. Dans ce chapitre on a proposé la synthèse de contrôleur par retour de sortie dynamique par une approche LMI considérant les deux premières contraintes. Compte tenu de la dispersion des dynamiques, l'approche proposée est similaire à ce qu'on a fait auparavant pour l'hypnose. Elle consiste à scinder le système en deux sous-systèmes rapide et lent permettant de focaliser la synthèse du contrôleur sur l'amélioration des performances du sous-système rapide. Cette approche induit du conservatisme, d'où l'algorithme proposé de négliger l'effet du sous-système lent lors de la synthèse.

Ensuite, des conditions pour une analyse de stabilité du contrôleur synthétisé considérant l'échantillonnage aperiodique de la sortie ont été développées. Les estimations de la période d'échantillonnage maximale garantissant la stabilité du système complet en utilisant ces conditions restent pessimistes. Ce conservatisme est la conséquence de l'emploi des conditions de secteurs de la saturation et de la quantification. L'amélioration de ces estimations peut constituer une perspective de ce travail.

## Conclusion et perspectives

Dans cette thèse, la commande de l'anesthésie a été abordée dans un cadre théorique et formel, en se basant sur des modèles empiriques existants dans la littérature. Les résultats obtenus, sous forme d'ensembles de conditions LMI, permettent de faire la synthèse et l'analyse des lois de commande pour les deux composantes principales de l'anesthésie, à savoir, l'hypnose et l'analgésie, en prenant en compte différentes caractéristiques (positivité du système, variabilité des patients, dispersion des dynamiques), différentes contraintes (saturation de l'actionneur, quantification et échantillonnage de la sortie) et en garantissant des propriétés de convergence, de stabilité et de suivi de références constantes.

L'originalité de ces travaux peut se résumer en deux points :

- Le premier concerne la commande de l'état d'hypnose du patient où une loi de commande à switch est proposée permettant d'automatiser la procédure pratiquée réellement en bloc opératoire. Une première commande doit amener le patient depuis un état initial de réveil au voisinage d'un point d'équilibre cible correspondant à un objectif du BIS en un minimum de temps, correspondant à ce qui est réalisé manuellement par le médecin anesthésiste par l'injection de bolus. La commande optimale calculée consiste à injecter la drogue hypnotique avec le débit maximal pendant un intervalle de temps  $[0 \ T_{com}]$  suivi par un débit nul pendant l'intervalle  $[T_{com} \ T_f]$ . La durée d'application de chaque débit (maximum ou nul) dépend des caractéristiques du patient. Une fois l'état du patient au voisinage de la cible, la deuxième commande est réalisée en boucle fermée. elle consiste à maintenir le patient dans un ensemble invariant garantissant que le BIS reste dans un intervalle  $[40 \ 60]$  ou éventuellement suivre des références constantes répondant aux exigences de l'intervention chirurgicale. Les commandes en boucle fermée sont de type retour d'état ou retour de sortie dynamique avec la présence d'un intégrateur pour assurer le suivi des références constantes. Sur le système complet, la synthèse de ces commandes pose de nombreux

problèmes numériques et conduit généralement à des problèmes de conditionnement étant donné que le système patient présente une dispersion importante des dynamiques. L'approche proposée a consisté à scinder le système patient en deux sous-systèmes, rapide et lent, et à focaliser la synthèse des contrôleurs sur le sous-système rapide (l'action du sous-système lent est considérée comme une perturbation) puisque la profondeur de l'hypnose (mesurée par le BIS) est directement reliée aux dynamiques rapides.

- Le deuxième point concerne l'utilisation d'un nouvel indicateur pour l'analgésie dont les mesures sont quantifiées et échantillonnées et la synthèse de contrôleurs par retour de sortie dynamique pour la commande de la profondeur de l'analgésie tenant compte de ces caractéristiques. Cette mesure est donnée par l'amplitude maximale de l'impulsion qui induit une variation significative de la surface pupillaire. Ainsi, pour l'obtenir, le protocole consiste à envoyer des impulsions successives d'amplitude croissante jusqu'à l'observation d'une réponse pupillaire, d'où la quantification et l'échantillonnage de ces mesures. Un modèle mathématique est proposé pour exprimer la variation de l'indicateur en fonction de la concentration au site effet de la drogue analgésique. Ensuite, la synthèse des contrôleurs par retour de sortie dynamique est proposée prenant en compte la quantification de la sortie. L'effet de l'échantillonnage sur la stabilité du système est aussi étudié.

## Perspectives futures

Les travaux de cette thèse ont permis de répondre à plusieurs problèmes et d'en soulever d'autres qui pourront être traités dans les perspectives futures. Ces perspectives peuvent aller dans deux grandes directions :

- (I) Ce travail a été essentiellement axé sur les apports méthodologiques au problème de la commande de l'anesthésie. Il est désormais nécessaire d'aborder le problème d'un point de vue expérimental avec deux objectifs principaux :
  - ★ Améliorer les modèles : on a pu constater dans la bibliographie le manque d'études concernant la variabilité des paramètres de la fonction du BIS ( $\gamma$  et  $EC_{50}$ ) en fonction des caractéristiques des patients. Quelques récents travaux ont cependant commencé à s'intéresser à ce problème [COPPENS et al. 2011] , [DUMONT et al. 2009]. Un travail de modélisation peut être considéré pour mettre en évidence ces variabilités qui peuvent alors être prises en compte dans la synthèse de lois de commande. Un travail de modélisation est à entreprendre aussi concernant le nouvel indicateur proposé pour l'analgésie en collectant plus de données patients pour d'une part valider le modèle proposé et d'autre part établir la variabilité de ces paramètres en fonction des caractéristiques des patients.
  - ★ Confronter nos contrôleurs à la réalité, en passant à l'étape de tests réels des stratégies de commande proposées sur des patients en bloc opératoire.
- (II) Du point de vue méthodologique, de nombreux problèmes restent ouverts, voici les plus importants :

- ★ La commande de chaque composante de l'anesthésie est faite sous l'hypothèse qu'elle est réalisée seule ou du moins sans interaction avec l'autre composante si elles sont effectuées simultanément. Cette hypothèse peut être levée, en partie, en considérant par exemple pour le cas de l'hypnose que la variation du BIS est aussi fonction de la concentration au site effet des drogues analgésiques comme proposé par [CAIADO et al. 2013].
- ★ Comme expliqué à maintes reprises tout au long du manuscrit, l'approche de scinder le système patient en deux sous-systèmes, rapide et lent, a permis de focaliser la synthèse des commandes sur l'amélioration des performances du sous-système d'intérêt : le rapide. Néanmoins elle introduit un conservatisme qui limite l'amélioration des performances et l'estimation des ensembles d'invariance des deux sous-systèmes quand elle suppose que le sous-système lent, considéré comme perturbation, peut évoluer aléatoirement dans un ensemble. Or, on sait bien que son état converge vers l'origine (du système d'erreur), ce qui correspond à une perturbation évanescence. Cet aspect serait à prendre en compte afin de réduire ce conservatisme qui, pour le cas des commutations entre commande optimale et commande de régulation en boucle fermée, ne permet pas d'établir des ensembles garantissant formellement la stabilité du problème global considérant le switch.
- ★ Parmi les pistes qui restent à explorer, on peut citer celle qui consiste à chercher un moyen pour prendre en compte l'incertitude dans l'équation de sortie et en particulier ré-écrire les conditions de secteur de la quantification. La variabilité des patients (matrice dynamique  $A$ ) n'a pas été prise en compte lors de la synthèse de contrôleur par retour de sortie dynamique avec intégrateur (chapitre 4).
- ★ Les estimations de la période d'échantillonnage maximale garantissant la stabilité du système complet en utilisant les conditions proposées restent pessimistes. L'amélioration de ces estimations peut être envisagée en considérant le cas d'un échantillonnage périodique où l'actualisation de la commande ne se fait plus au moment de l'obtention d'une nouvelle mesure mais au prochain instant d'échantillonnage. Dans ce cas, cependant, il faudra prendre en compte le retard qui résulte du fait qu'on doit attendre le prochain instant d'échantillonnage pour actualiser la commande avec une mesure obtenue avant.
- ★ Finalement, la saturation en vitesse de l'actionneur (limitant les variations rapides du débit d'injection des drogues) peut aussi être introduite dans l'analyse et la synthèse des contrôleurs.



# Bibliographie

- ABSALOM, A. et M. M. R. F. STRUYS (2007). *An overview of TCI & TIVA*. 2nd ed. Academica presss. ISBN : 978-90-382-1107-7.
- ABSALOM, a. R., V. MANI, T. DE SMET et M. M. R. F. STRUYS (2009). « Pharmacokinetic models for propofol- Defining and illuminating the devil in the detail ». In : *British Journal of Anaesthesia* 103.1, p. 26–37.
- ABSALOM, A. R. et G. N. C. KENNY (2003). « Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index : Performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanil infusions for minor surgery ». In : *British Journal of Anaesthesia* 90, p. 737–741.
- ABSALOM, A. R., N. SUTCLIFFE et G. N. KENNY (2002). « Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index : performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. » In : *Anesthesiology* 96.10, p. 67–73.
- ABSALOM, A. R., R. DE KEYSER et M. STRUYS (2011). *Closed loop anesthesia : are we getting close to finding the Holy Grail ?*
- ATHANS, M. et P. L. FALB (2013). *Optimal control : an introduction to the theory and its applications*. Courier Corporation.
- BALOCCHI, R., M. VARANINI, D. MENICUCCI, E. SANTARCANGELO, S. MIGLIORINI, G. FONTANI et G. CARLI (2005). « Heart rate variability in subjects with different hypnotic susceptibility receiving nociceptive stimulation and suggestions of analgesia. » In :



- Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*. T. 7. Shanghai, China, p. 6996–6999.
- BARASH, P., B. CULLEN, R. STOELTING, M. CAHALAN et M. STOCK (2011). *Clinical Anesthesia*. Wolters Kluwer Health. ISBN : 9781451122978.
- BARVAIS, L., E. ENGELMAN, J. M. EBA, E. COUSSAERT, F. CANTRAINED et G. N. KENNY (2003). « Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation ». In : *British Journal of Anaesthesia* 91.3, p. 347–352.
- BECK, C. L. (2015). « Modeling and control of pharmacodynamics ». In : *European Journal of Control* 24, p. 33–49.
- BIBIAN, S (2006). « Automation in Clinical Anesthesia ». Thèse de doct. University of British Columbia, Vancouver, Canada.
- BOYD, S., L. EL GHAOU, E. FERON et V. BALAKRISHNAN (1994). *Linear Matrix Inequalities In System And Control Theory*. Siam Philadelphia.
- BRIAT, C. et A. SEURET (2012). « A looped-functional approach for robust stability analysis of linear impulsive systems ». In : *Systems & Control Letters* 61.10, p. 980 –988.
- BROUSE, C. J., W. KARLEN, D. MYERS, E. COOKE, J. STINSON, J. LIM, G. A. DUMONT et J. M. ANSERMINO (2011). « Wavelet transform cardiorespiratory coherence detects patient movement during general anesthesia ». In : *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, p. 6114–6117.
- CAIADO, D. V., J. M. LEMOS et B. A. COSTA (2013). « Robust control of depth of anesthesia based on  $H_\infty$  design ». In : *Archives of Control Sciences* 23.1, p. 41–59.
- CERAGIOLI, F., C. D. PERSIS et P. FRASCA (2011). « Discontinuities and hysteresis in quantized average consensus ». In : *Automatica* 47.9, p. 1916 –1928.
- COFFY, M (2010). « Modélisation de la variation de la surface pupillaire pour le contrôle du niveau de l’analgésie ». Mém.de mast. Université de Toulouse.
- COPPENS, M., D. ELEVELD, J. PROOST, L. MARKS, J. V. BOCXLAER, H.VEREECKE, A. ABSALOM et M. STRUYS (2011). « An evaluation of using population pharmacokinetic models to estimate pharmacodynamic parameters for propofol and bispectral index in children ». In : *Anesthesiology* 115.1, p. 83–93.
- CORTES, J. (2008). « Discontinuous dynamical systems ». In : *IEEE Control Systems Magazine* 28.3, p. 36–73.
- CORTES, P. A., S. M. KRISHNAN, I. LEE et J. M. GOLDMAN (2007). « Improving the Safety of Patient-Controlled Analgesia Infusions with Safety Interlocks and Closed-Loop Control ». In : *Joint Workshop on High Confidence Medical Devices, Software, and Systems and Medical Device Plug-and-Play Interoperability, 2007*, p. 149–150.
- CUMMINGS, G. C., J. DIXON, N. H. KAY, J. P. W. WINDSOR, E. MAJOR, M. MORGAN, J. W. SEAR, A. A. SPENCE et D. K. STEPHENSON (1984). « Dose requirements of ICI 35,868 (Propofol,

- ‘Diprivan’) in a new formulation for induction of anaesthesia ». In : *Anaesthesia* 39.12, p. 1168–1171.
- DE JONCKHEERE, J., D. ROMMEL, J. NANDRINO, M. JEANNE et R. LOGIER (2012). « Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes : Interest of the Analgesia Nociception Index (ANI) ». In : *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*. San Diego, USA, p. 3432–3435.
- DE JONCKHEERE, J., M. DELECROIX, M. JEANNE, a. KERIBEDJ, N. COUTURIER et R. LOGIER (2013). *Automated analgesic drugs delivery guided by vagal tone evaluation : Interest of the Analgesia Nociception Index (ANI)*.
- DERENDORF, H. et B. MEIBOHM (1999). « Modeling of Pharmacokinetic / Pharmacodynamic (PK/PD) Relationships : Concepts and Perspectives ». English. In : *Pharmaceutical Research* 16.2, p. 176–185.
- DIAZ, J. C., A. FRANCO, D. R. BACON, J. RUPREHT et J. ALVAREZ (2001). « The History of Anesthesia ». In : *the 5th International Symposium on the History of Anesthesia*. Santiago, Spain.
- DUMONT, G. A., A. MARTINEZ et J. M. ANSERMINO (2009). « Robust control of depth of anesthesia ». In : *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing* 23.5, p. 435–454.
- FERRANTE, F (2015). « On quantization and sporadic measurements in control systems : stability, stabilization and observer design ». Thèse de doct. Université de Toulouse, France.
- FERRANTE, F., F. GOUAISBAUT et S. TARBOURIECH (2015). « Stabilization of continuous-time linear systems subject to input quantization ». In : *Automatica* 58, p. 167–172. ISSN : 0005-1098.
- FIACCHINI, M., I. QUEINNEC, S. TARBOURIECH et M. MAZEROLLES (2016). « Invariant based control of induction and maintenance phases for anesthesia ». In : *6th IFAC Conference on Foundations of Systems Biology in Engineering*. Magdeburg, Germany.
- FLORES, J., D.ECKHARD et J. GOMES DA SILVA JR. (2008). « On the Tracking Problem for Linear Systems Subject to Control Saturation ». In : *Proceedings of the 17th world congress 1*, p. 14168–14173.
- FURUTANI, E., Y. SAWAGUCHI, G. SHIRAKAMI, M. ARAKI et K. FUKUDA (2005). « A hypnosis control system using a model predictive controller with online identification of individual parameters ». In : *Proceedings of 2005 IEEE Conference on Control Applications, 2005. CCA 2005*.
- FURUTANI, E. et K. TSURUOKA (2010). « A Hypnosis and Analgesia Control System Using a Model Predictive Controller in Total Intravenous Anesthesia During Day-case Surgery ». In : *Stress : The International Journal on the Biology of Stress*, p. 223–226.

- GENTILINI, A., C. SCHANIEL, M. MORARI, C. BIENIOK, R. WYMANN et T. SCHNIDER (2002). « A new paradigm for the closed-loop intraoperative administration of analgesics in humans ». In : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 49.4, p. 289–299.
- GEROMEL, J. C., R. H. KOROGUI et J. BERNUSSOU (2007). «  $\mathcal{H}_2$  and  $\mathcal{H}_\infty$  robust output feedback control for continuous time polytopic systems ». In : *IET Control Theory & Applications* 1.5, p. 1541–1549.
- GLASS, P. S., D. K. GOODMAN, B. GINSBERG, J. G. REVES et J. R. JACOBS (1989). « Accuracy of Pharmacokinetic Model-Driven Infusion of Propofol ». In : *Anesthesiology* 71.3A, A277.
- GLEN, J. B. (1998). « The development of ‘Diprifusor’ : a TCI system for propofol ». In : *Anaesthesia* 53, p. 13–21.
- GOMES DA SILVA JR, J. M., I. QUEINNEC, A. SEURET et S. TARBOURIECH (2016). « Regional Stability Analysis of Discrete-Time Dynamic Output Feedback Under Aperiodic Sampling and Input Saturation ». In : *IEEE Transactions on Automatic Control*. online. DOI : 10.1109/TAC.2016.2553365.
- HADDAD, W., K. Y. VOLYANSKY, J. BAILEY et J. J. IM (2011). « Neuroadaptive Output Feedback Control for Automated Anesthesia with Noisy EEG Measurements ». In : *IEEE Transaction On Control Systems Technology* 19.2, p. 311–326.
- HADDAD, W. M., T. HAYAKAWA et J. M. BAILEY (2003). « Adaptive control for non-negative and compartmental dynamical systems with applications to general anesthesia ». In : *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing* 17.3, p. 209–235.
- HADDAD, W. M., V. CHELLABOINA et Q. HUI (2010). *Nonnegative and compartmental dynamical systems*. Princeton University Press.
- HADDAD, W. M., J. M. BAILEY, B. GHOLAMI et A. R. TANNENBAUM (2013). « Clinical decision support and closed-loop control for intensive care unit sedation ». In : *Asian Journal of Control* 15.5, p. 317–339.
- HEUSDEN, K. van, G. DUMONT, K. SOLTESZ, C. PETERSEN, A. UMEDALY, N. WEST et J. ANSERNIMO (2014). « Design and clinical evaluation of robust PID control of propofol anesthesia in children ». In : *IEEE Transactions on Control Systems Technology* 22.2, p. 491–501.
- HILL, A. V. (1910). « The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves ». In : *Journal of Physiology* 40, p. iv–vii.
- HUIKU, M., K. UUTELA, M. van GILS, I. KORHONEN, M. KYMÄLÄINEN, P. MERILÄINEN, M. PALOHEIMO, M. RANTANEN, P. TAKALA, H. VIERTIÖ-OJA et A. YLI-HANKALA (2007). « Assessment of surgical stress during general anaesthesia. » In : *British journal of anaesthesia* 98, p. 447–455.

- IONESCU, C. M., R. D. KEYSER, B. C. TORRICO, T. D. SMET, M. M. R. F. STRUYS et J. E. NORMEY-RICO (2008). « Robust predictive control strategy applied for propofol dosing using BIS as a controlled variable during anesthesia ». In : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55.9, p. 2161–2170.
- JAMES, W. (1976). *Research on obesity*. Her majesty's stationary office.
- JOHANSEN, J. W. et P. S. SEBEL (2000). « Development and Clinical Application of Electroencephalographic Bispectrum Monitoring ». In : *Anesthesiology* 93.5, p. 1336–1344.
- KATOH, T, S KOBAYASHI, a SUZUKI, T IWAMOTO, H BITO et K IKEDA (1999). « The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. » In : *Anesthesiology* 90.2, p. 398–405.
- KENDALL, M. J. et R. C. HORTON (1990). « Clinical pharmacology and therapeutics. » In : *Postgraduate medical journal* 66.1, p. 166–185.
- KEYS, T. E (1978). *The History of Surgical Anesthesia*. 1st ed. R.E. Krieger. ISBN : 978-0882755700.
- KHALIL, H. K. (1985). « Output Feedback Control of Linear Two Time Scale Systems ». In : *American Control Conference* 32.9, p. 784–792.
- KOKOTOVIC, P. V., H. K. KHALIL et J. O'REILLY (1987). *Singular perturbation methods in control : analysis and design*. T. 29. New York : Academic, p. 323–324.
- LARSON, M. (1995). « More on the Language of Anesthesia ». In : *Anesthesiology* 83.3, p. 640–641.
- LEMOIS, J. M., D. V. CAIADO, B. A. COSTA, L. A. PAZ, T. F. MENDONCA, S. ESTEVES et M. SEABRA (2014). « Robust control of maintenance-phase anesthesia ». In : *IEEE Control Systems Magazine* 34.6, p. 24–38.
- LIBERZON, D. (2012). *Calculus of variations and optimal control theory : a concise introduction*. Princeton University Press.
- LILEY, D. T. J., N. C. SINCLAIR, T. LIPPING, B. HEYSE, H. E. M. VEREECKE et M. R. F. STRUYS (2010). « Propofol and Remifentanyl Differentially Modulate Frontal Electroencephalographic Activity ». In : *Anesthesiology* 113.2, p. 292–304.
- MACKEY, D. C. (2012). « Can We Finally Conquer the Problem of Medical Quality? » In : *Anesthesiology* 117.2, p. 225–226.
- MAITRE, P. O., S. VOZEH, J. HEYKANTS, D. A. THOMSON et D. R. STANSKI (1987). « Population Pharmacokinetics of Alfentanil The Average Dose-Plasma Concentration Relationship and Interindividual Variability in Patients ». In : *Anesthesiology* 66.1, p. 3–12.
- MARSH, B, M WHITE, N MORTON et G. N. KENNY (1991). « Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. » In : *British journal of anaesthesia* 67, p. 41–48.

- MATHEWS, D. M., P. M. CIRULLO, M. M. R. F. STRUYS, T. DE SMET, R. J. MALIK, C. L. CHANG et G. G. NEUMAN (2007). « Feasibility study for the administration of remifentanil based on the difference between response entropy and state entropy ». In : *British Journal of Anaesthesia* 98, p. 785–791.
- MAZEROLLES, M. (2009). « La pupillométrie permet-elle de mesurer la profondeur d'anesthésie ? » In : *Praticien en Anesthésie Réanimation* 13.2, p. 109–115.
- MENDONÇA, T., H. MAGALHAES, P. LAGO et S. ESTEVES (2004). « Hipocrates : a robust system for the control of neuromuscular blockade ». In : *Journal of clinical monitoring and computing* 18.4, p. 265–273.
- MILLER, R. et R. STOELTING (2007). *Basics of Anesthesia*. Churchill Livingstone. ISBN : 9780443068010.
- MILNE, S. E., G. N. C. KENNY et S. SCHRAAG (2003). « Propofol sparing effect of remifentanil using closed-loop anaesthesia ». In : *British Journal of Anaesthesia* 90.5, p. 623–629.
- MINTO, C. F., T. W. SCHNEIDER et S. L. SHAFER (1997). « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Model application ». In : *Anesthesiology* 86.1, p. 24–33.
- NAIDU, D. S. (2002). *Optimal control systems*. CRC press.
- O'REILLY, J. (1983). *Observers for linear systems*. T. 170. Academic Press.
- PAWADE, D. Y., T. S. DIWASE et T. R. PAWADE (2013). « Designing and implementation of fuzzy logic based automatic system to estimate dose of anesthesia ». In : *The next Generation inforlation Technology Summit, 95-102*.
- RIGBY-JONES, A. E., M. J. PRISTON, J. R. SNEYD, A. P. MCCABE, G. I. DAVIS, M. A. TOOLEY, G. C. THORNE et A. R. WOLF (2007). « Remifentanil–midazolam sedation for paediatric patients receiving mechanical ventilation after cardiac surgery† ». In : *British Journal of Anaesthesia* 99.2, p. 252–261.
- ROBAYO, F., D. SENDOYA, R. HODREA, C. IONESCU et R. D. KEYSER (2010). « Estimating the time-delay for predictive control in general anesthesia ». In : *Control and Decision Conference (CCDC), 2010 Chinese*.
- RUDOLPH, H., J. S. PACKER, J. F. CADE, B LEE et P MORLEY (1999). « Pain relief using smart technology : an overview of a new patient-controlled analgesia device. » In : *IEEE transactions on information technology in biomedicine : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 3.1, p. 20–27.
- SCHANIEL, C., A. GENTILINI, M. MORARI, C. BIENIOK, R. WYMANN et T. W. SCHNIDER (2001). « Perioperative closed-loop control of analgesia in humans ». In : *Annual Reports of the Research Reactor Institute, Kyoto University* 1, p. 449.
- SCHERER, C., P. GAHINET et M. CHILALI (1997). « Multiobjective output-feedback control via LMI optimization ». In : *IEEE Transactions on Automatic Control* 42, p. 896–911.

- SCHNIDER, T. W., M. C. F. et S. D. R. (1994). « The effect compartment concept in pharmacodynamic modelling ». In : *Anesthetic Pharmacology Review* 2, p. 204–219.
- SCHNIDER, T. W., C. F. MINTO, P. L. GAMBUS, C. ANDRESEN, D. B. GOODALE, S. L. SHAFER et E. J. YOUNGS (1998). « The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. » In : *Anesthesiology* 88.5, p. 1170–1182.
- SEBEL, P., E. LANG, I. RAMPIL, P. WHITE, R. CORK, M. JOPLING, N. SMITH, P. GLASS et P. MANBERG (1997). « A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect ». In : *Anesthesia & Analgesia* 84.4, p. 891–899.
- SERVIN, F. (2001). « Interactions entre hypnotiques et morphiniques : conséquences pour la pratique ». In : *Conférences d'actualisation de la Sfar*, p. 349–368.
- SHEINER, L., D. STANSKI, S. VOZEH, R. MILLER et J. HAM (1979). « Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics : application to d-tubocurarine ». In : *Clinical pharmacology and therapeutics* 25.3, 358–371.
- SHIEH, J. S., Y. R. WEN, C. Y. DAI et W. Z. SUN (2008). « Fuzzy pain demand index from an i-pain system for assessment of postoperative pain via patient-controlled analgesia using a multilayer hierarchical structure ». In : *Proceedings of the 2nd International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare 2008, PervasiveHealth*, p. 152–155.
- SHÜTTLER, J. et I. IHMSEN (2000). « Population pharmacokinetic of propofol - A multicenter study ». In : *Anesthesiology* 92.3, p. 727–738.
- SILVA, M. M., T. MENDONÇA et T. WIGREN (2011). « Nonlinear adaptive control of the NeuroMuscular Blockade in anesthesia ». In : *2011 50th IEEE Conference on Decision and Control and European Control Conference*, p. 41–46.
- SOLTERO, D. E., A. J. FAULCONER et R. G. BICKFORD (1951). « Anesthesiology ». In : *The clinical application of automatic anesthesia* 12.5, p. 574,582.
- SOLTÉSZ, K. (2013). « On Automation in Anesthesia ». Thèse de doct. Lund University, Sweden.
- SOLTESZ, K., J. O. HAHN, G. A. DUMONT et J. M. ANSERMINO (2011). « Individualized PID control of depth of anesthesia based on patient model identification during the induction phase of anesthesia ». In : *IEEE Conference on Decision and Control*. Orlando, USA, p. 855–860.
- SOLTESZ, K., K. V. HEUSDEN, G. A. DUMONT, H. TORE, L. P. NICHOLAS et J. M. ANSERMINO (2012a). « Closed-Loop Anesthesia in Children using a PID controller : A Pilot Study ». In : *IFAC Conference on advances in PID Control. Brescia, Italy* 22.2, p. 3–8.
- SOLTESZ, K., G. a. DUMONT, K. VAN HEUSDEN, T. HAGGLUND et J. M. ANSERMINO (2012b). « Simulated mid-ranging control of propofol and remifentanil using EEG-measured

- hypnotic depth of anesthesia ». In : *IEEE Conference on Decision and Control*, p. 356–361.
- STRUYS, M. M., T DE SMET, L. F. VERSICHELEN, S VAN DE VELDE, R VAN DEN BROECKE et E. P. MORTIER (2001). « Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. » In : *Anesthesiology* 95.1, p. 6–17.
- STRUYS, M. M., T DE SMET, S GREENWALD, A. R. ABSALOM, S BINGÉ et E. P. MORTIER (2004). « Performance Evaluation of Two Published Closed-loop Control Systems Using Bispectral Index MonitoringA Simulation Study ». In : *Anesthesiology* 100.3, p. 640–647.
- STRUYS, M. M. R. F., C. VANPETEGHEM, M. HUIKU, K. UUTELA, N. B. K. BLYAERT et E. P. MORTIER (2007). « Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion ». In : *British Journal of Anaesthesia* 99, p. 359–367.
- TARBOURIECH, S et F. GOUAISBAUT (2012). « Control design for quantized linear systems with saturations ». In : *IEEE Transactions on Automatic Control* 57, p. 1883–1889.
- TARBOURIECH, S., C. PITTET et C. BURGAT (2000). « Output tracking problem for systems with input saturations via nonlinear integrating actions ». In : *Int. J. of Robust and Nonlinear Control* 10.6, p. 489–512.
- TARBOURIECH, S, G GARCIA, J. M GOMES DA SILVA JR et I QUEINNEC (2011). *Stability and Stabilization of Linear Systems with Saturating Actuators*. Springer.
- TEEL, A. R., R. GOEBEL et R. G. SANFELICE (2012). *Hybrid Dynamical Systems : Modeling, Stability and Robustness*. Princeton university press.
- USHIYAMA, T., K. MIZUSHIGE, H. WAKABAYASHI, T. NAKATSU, K. ISHIMURA, Y. TSUBOI, H. MAETA et Y. SUZUKI (2008). « Analysis of heart rate variability as an index of noncardiac surgical stress ». In : *Heart and Vessels* 23, p. 53–59.
- WEATHERLEY, B., S. WILLIAMS et E. NEILL (1983). « Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationships of atracurium administered i.v ». In : *British journal of anaesthesia* 55 Suppl 1, 39S–45S.
- YAMASHITA, S., K. KANEDA et T. H. HAN (2010). « Population pharmacokinetics of a propofol bolus administered in patients with major burns ». In : *Burns* 36.3, p. 1215–1221.
- YOUNG, P. C. et J. C. WILLEMS (1972). « An approach to the linear multivariable servomechanism problem† ». In : *International Journal of Control* 15.5, p. 961–979.
- ZABI, S., I. QUEINNEC, S. TARBOURIECH, G. GARCIA et M. MAZEROLLES (2015a). « New approach for the control of anesthesia based on dynamics decoupling ». In : *9th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems (BMS 2015)*. Berlin, Germany.

- (2015b). « Nouvelle approche pour la commande de l’anesthésie basée sur un découplage du problème ». In : *6 èmes Journées Doctorales / Journées Nationales MACS*. Bourge, France.
- ZABI, S., I. QUEINNEC, S. TARBOURIECH et M. MAZEROLLES (2016a). « Controler design for analgesia with quantized pupil size variation output and saturating infusion rate ». In : *Nonlinear control system (NOLCOS 2016)*. California, USA.
- (2016b). « Dynamic output-feedback controller design for analgesia guided by the pupil size variation ». In : *European Control Conference (ECC 2016)*. Aalborg, Danemark.
- ZABI, S., I. QUEINNEC, S. TARBOURIECH, G. GARCIA et M. MAZEROLLES (2016c). « Nouvelle approche pour la commande de l’anesthésie basée sur un découplage de la dynamique ». In : *Journal européen des systèmes automatisés*. (papier accepté).