

REVUE DE STATISTIQUE APPLIQUÉE

G. CIUPERCA

Influence de la matrice des covariances dans des modèles décrits par un système d'équations différentielles

Revue de statistique appliquée, tome 46, n° 2 (1998), p. 59-81

http://www.numdam.org/item?id=RSA_1998__46_2_59_0

© Société française de statistique, 1998, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « *Revue de statistique appliquée* » (<http://www.sfds.asso.fr/publicat/rsa.htm>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

INFLUENCE DE LA MATRICE DES COVARIANCES DANS DES MODÈLES DÉCRITS PAR UN SYSTÈME D'ÉQUATIONS DIFFÉRENTIELLES

G. Ciuperca

*Laboratoire de Modélisation Stochastique et Statistique
Bât. 425, Univ. Paris XI Orsay, 91405 Orsay Cedex, France*

RÉSUMÉ

Dans ce travail on présente quatre types d'estimateurs pour la matrice de covariances d'un modèle statistique paramétrique non linéaire. La forme analytique de la fonction non linéaire n'est pas connue. On calcule des estimateurs des paramètres dans chacun des cas et on propose des tests pour les paramètres et pour la matrice de covariances.

L'application étudie le métabolisme du glucose chez la chèvre.

Mots-clés : modèle paramétrique non linéaire, estimateurs de la matrice de covariances, test sur paramètres, test sur covariances.

ABSTRACT

In this paper we present four types of estimators for the covariance matrix of a non linear parametrical statistical model. The analytical form of the non linear fonction is unknown. We compute some parameters estimators in any of the cases and we propose some tests for the parameters and for the covariance matrix.

The application is made on the example of glucose metabolism for the goats.

Keywords : non linear parametrical model, estimators of the covariance matrix, test on parameters, test on covariance.

1. Introduction

Il est important de modéliser le métabolisme du glucose parce que ce processus physiologique consiste en un ensemble de transformations des substances de l'organisme animal maintenant des caractéristiques plasmatiques constantes. Parmi ces substances, il y a : le glucose, l'insuline, le glucagon, les acides gras et le β -OH-butyrate. Le glucose est produit dans l'organisme par trois voies : par synthèse (sous l'influence du glucagon et de l'insuline), par le foie et par le tube digestif. Il est utilisé pour l'oxydation qui a lieu dans l'organisme animal, pour l'entretien de la mamelle et pour l'entretien des tissus périphériques non mammaires.

Pour modéliser le métabolisme du glucose, on peut utiliser les modèles à compartiments, qui sont décrits mathématiquement par des systèmes d'équations différentielles non linéaires :

$$\frac{dX_k}{dt} = f_k(t, X_1, \dots, X_m; \theta), \quad k = 1, 2, \dots, m \quad (1)$$

Les variables X_1, X_2, \dots, X_m sont des concentrations de différentes substances (qui interviennent dans ce métabolisme) qui se trouvent dans le sang : glucose, insuline, acides gras, β -hydroxy-butyrate et glucagon. Le système différentiel dépend des paramètres θ . Pour pouvoir résoudre le système différentiel (1) il est nécessaire de connaître les valeurs de toutes les variables au point initial t_0 . Pour estimer les paramètres θ on mesure une partie des variables X_k . Sans réduire la généralité, on suppose que l'on mesure les n premières variables, $n \leq m$, aux points $t_j, j = 1, \dots, N$, mesures notées $y_{ij}, i = 1, \dots, n$. On peut considérer alors le modèle statistique :

$$y_{ij} = X_i(t_j; \theta) + \varepsilon_{ij}, \quad i = 1, \dots, n, \quad j = 1, \dots, N \quad (2)$$

On suppose que les vecteurs aléatoires $\varepsilon^{(j)} = (\varepsilon_{1j}, \varepsilon_{2j}, \dots, \varepsilon_{nj})^T$ suivent une loi Normale centrée et de matrice de variances-covariances $\Sigma_j, j = 1, 2, \dots, N$. Dans ce modèle, $X_i(t_j; \theta)$ est la solution du système d'équations différentielles (1) au point t_j pour le paramètre θ . Cette solution est non linéaire en t_j et θ , et on ne peut pas calculer sa forme analytique. On utilise alors une méthode de résolution des systèmes d'équations différentielles, comme celle de Runge-Kutta, pour calculer une estimation de la solution du système (1) au point t_j , et pour une valeur θ des paramètres (voir l'Annexe).

On mesure les variables $X_k, k = 1, \dots, n$, aux temps $t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_N$, pour 24 chèvres. On fait une injection de glucose, pendant une minute, à toutes les chèvres (après l'instant t_0 , avant t_1). On calcule la moyenne des concentrations de glucose, d'insuline, d'acides gras et de β -hydroxy-butyrate des 24 chèvres aux points $t_j, j = 1, 2, \dots, N$. On considère qu'avec chaque individu on obtient des mesures répétées de ces concentrations moyennes.

Dans cet article on étudie comment l'hypothèse de la dépendance du temps de la matrice de covariances Σ_j influence l'estimation des paramètres et l'ajustement des concentrations. On donne quatre types d'estimateurs pour cette matrice : un estimateur du maximum de vraisemblance et trois estimateurs empiriques. Pour chacun de ces quatre cas on calcule les estimations de θ . On compare les quatre estimations obtenues pour θ et Σ_j en utilisant des statistiques de test appropriées, parmi lesquelles la statistique de test de Wald pour Σ . La sensibilité des estimations des paramètres est étudiée pour des petites variations des données.

Avant toute chose, il a fallu résoudre le problème du nombre insuffisant d'observations par rapport au nombre des paramètres à estimer : la solution choisie a consisté en l'ajout d'observations artificielles entre les vraies observations, en utilisant une interpolation linéaire bruitée.

Pour le métabolisme du glucose, modélisé par un système différentiel du type (1), Sauvart et Grizard ([7]) ont considéré un système plus simple, où les paramètres

interviennent de façon linéaire, mais ces paramètres n'ont pas été déterminés d'une manière optimale. Donc, ils n'ont pas pu étudier l'influence de la dépendance du temps de la matrice Σ_j sur les paramètres du modèle.

2. Support théorique

2.1. Notations et hypothèses

- x = (x_1, x_2, \dots, x_n) un vecteur ligne de n colonnes
 θ = $(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_p) \in \Theta \subseteq R^p, \Theta$ compact
 $\nabla X(t, \theta)$ = $\left(\frac{\partial X(t, \theta)}{\partial \theta_1}, \frac{\partial X(t, \theta)}{\partial \theta_2}, \dots, \frac{\partial X(t, \theta)}{\partial \theta_p} \right)^T$
 $\mathcal{E}(V)$ – l'espérance de la variable aléatoire V
 $F_{m,n}$ – la statistique de Fischer à m et n degrés de liberté
 $\chi^2(q)$ – la statistique χ^2 à q degrés de liberté

Pour $y_{ij}, i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, N$ on définit les vecteurs colonne :

$$y^{(j)} = (y_{1j}, y_{2j}, \dots, y_{nj})^T$$

$$y = \left(y^{(1)T}, y^{(2)T}, \dots, y^{(N)T} \right)^T$$

Pour ε_{ij} on définit les mêmes vecteurs colonne :

$$\varepsilon^{(j)} = (\varepsilon_{1j}, \varepsilon_{2j}, \dots, \varepsilon_{nj})^T, j = 1, \dots, N$$

$$\varepsilon = \left(\varepsilon^{(1)T}, \varepsilon^{(2)T}, \dots, \varepsilon^{(N)T} \right)^T$$

Notons les variables d'état X_1, X_2, \dots, X_m . Elles satisfont au système d'équations différentielles :

$$\begin{cases} \frac{dX_k(t)}{dt} = f_k(t, X; \theta), k = 1, 2, \dots, m \\ X(t_0) = X_0 \end{cases} \quad (3)$$

où :

$$X = (X_1, X_2, \dots, X_n, X_{n+1}, \dots, X_m)^T = \left(\tilde{X}, X_{n+1}, \dots, X_m \right)^T$$

f_k = fonctions non linéaires en θ et en X .

$X_k : R_+ \times \Theta \rightarrow R_+$, deux fois continûment différentiable par rapport à θ

L'ensemble $\Theta \subseteq R^p$ est l'ensemble des θ pour lesquels il existe une solution au système d'équations (3).

On connaît les valeurs de n variables ($n \leq m$) aux points (temps) t_1, t_2, \dots, t_N et de toutes les m variables au point initial t_0 .

2.2. Estimation des paramètres et de la matrice Σ

Etant donné un ensemble de valeurs $y_{ij}, i = 1, \dots, n; j = 1, \dots, N$ nous nous proposons d'estimer dans le sens des moindres carrés la valeur θ^* du paramètre θ , telle que :

$$\mathbf{y}_{ij} = \mathbf{X}_i(\mathbf{t}_j; \theta^*) + \varepsilon_{ij} \quad i = 1, \dots, n \quad j = 1, \dots, N \quad (4)$$

$X_i(t_j; \theta^*)$ est la solution du système (3) pour la variable X_i au point t_j de paramètre θ^* . Le modèle statistique (4) est une régression multidimensionnelle non linéaire paramétrique, pour laquelle on ne connaît pas la forme analytique de la fonction non linéaire $X_i(t_j; \theta)$, mais pour laquelle on peut calculer une estimation en chaque point t_j et pour un paramètre θ donné.

La notation θ est utilisée pour indiquer que le vecteur paramètre est traité comme une variable; θ^* est la vraie valeur inconnue de θ .

On suppose que les erreurs ε_{ij} sont des variables aléatoires Normales :

$$\begin{aligned} \varepsilon^{(j)} &\sim \mathcal{N}_n(0, \Sigma_j), j = 1, \dots, N, \text{ indépendantes} \\ \varepsilon &\sim \mathcal{N}_{n \times N}(0, \Omega) \end{aligned}$$

la matrice Ω étant la matrice diagonale par blocs des Σ_j .

On va distinguer deux cas :

- Σ_j dépend du temps (Σ fonction de t_j);
- Σ_j ne dépend pas du temps .

2.2.1. Matrices Σ_j indépendantes du temps

On pose alors : $\Sigma_j = \Sigma, j = 1, 2, \dots, N$.

Supposons que $\hat{\Sigma}$ soit un estimateur consistant de Σ et $\hat{\Omega} = \hat{\Sigma} \otimes I_N$.

L'estimateur des moindres carrés généralisés $\hat{\theta}_{MCG}$ est la valeur de θ qui minimise la fonction :

$$S(\theta, \hat{\Sigma}) = \left[\mathbf{y} - \tilde{\mathbf{X}}(\mathbf{P}_N; \theta) \right]^T \cdot \hat{\Omega}^{-1} \cdot \left[\mathbf{y} - \tilde{\mathbf{X}}(\mathbf{P}_N; \theta) \right] \quad (5)$$

où :

$$\mathbf{y} = \left(\mathbf{y}^{(1)T}, \mathbf{y}^{(2)T}, \dots, \mathbf{y}^{(N)T} \right)^T$$

$$\tilde{\mathbf{X}}(\mathbf{P}_N; \theta) = \left(\tilde{\mathbf{X}}^T(\mathbf{t}_1; \theta), \tilde{\mathbf{X}}^T(\mathbf{t}_2; \theta), \dots, \tilde{\mathbf{X}}^T(\mathbf{t}_N; \theta) \right)^T$$

$\tilde{\mathbf{X}}(t_j; \theta)$ est le vecteur de dimension n des seules variables qu'on mesure au temps t_j $j = 1, 2, \dots, N$.

Pour trouver numériquement une estimation de $\hat{\theta}_{MCG}$ on utilise la méthode de Marquardt ([8]). A chaque pas de cet algorithme, il faut calculer une solution du système (3) en utilisant une méthode de résolution des systèmes d'équations différentielles comme celle de Runge-Kutta (voir l'Annexe).

Notations :

$$\mathbf{Z}(\theta) = \left(\nabla X_1(t_1; \theta), \nabla X_1(t_2; \theta), \dots, \nabla X_1(t_N; \theta), \dots, \nabla X_n(t_N; \theta) \right)_{|\theta=\theta^*}^T$$

$$\hat{\Sigma}_{MCG} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{j=1}^N \left[\mathbf{y}^{(j)} - \tilde{\mathbf{X}}(\mathbf{t}_j; \hat{\theta}_{MCG}) \right] \cdot \left[\mathbf{y}^{(j)} - \tilde{\mathbf{X}}(\mathbf{t}_j; \hat{\theta}_{MCG}) \right]^T$$

La matrice $\mathbf{Z}(\theta)$ a pour dimension (nN, p) .

Théorème 1 ([10]). *Sous conditions de régularité pour la fonction $\mathbf{X}(\mathbf{t}; \theta)$ (voir [10]), page 582-584), $\hat{\theta}_{MCG}$ et $\hat{\Sigma}_{MCG}$ sont des estimateurs fortement consistants de θ^* et de Σ , respectivement, et :*

$$\hat{\theta}_{MCG} \sim \mathcal{N}_p(\theta^*, V^{-1}) \text{ approximativement, pour } N \text{ grand}$$

$$\text{avec } V = \mathbf{Z}^T(\theta^*) \cdot (\hat{\Sigma} \otimes \mathbf{I}_N)^{-1} \cdot \mathbf{Z}(\theta).$$

Les estimateurs :

$$\hat{V} = \mathbf{Z}^T(\hat{\theta}_{MCG}) \cdot (\hat{\Sigma} \otimes \mathbf{I}_N)^{-1} \cdot \mathbf{Z}(\hat{\theta}_{MCG})$$

$$\hat{V}_{MCG} = \mathbf{Z}^T(\hat{\theta}_{MCG}) \cdot (\hat{\Sigma}_{MCG} \otimes \mathbf{I}_N)^{-1} \cdot \mathbf{Z}(\hat{\theta}_{MCG})$$

étant des estimateurs consistants de V .

Choix de $\hat{\Sigma}$:

1) Estimateur empirique L'estimateur empirique $\hat{\Sigma}_1$ de Σ est obtenu en considérant les individus comme des répétitions, relatives aux vraies observations : pour chaque terme de variance ou de covariance il faut cumuler les $(N + 1)$ sommes de carrés dues aux répétitions en chaque instant et diviser cette somme totale (somme intra-classe)

par le nombre de degrés de liberté correspondant : $\hat{\Sigma}_1 = \frac{1}{N + 1} \cdot \sum_{j=0}^N \hat{\Sigma}_j$, avec $\hat{\Sigma}_j$

estimateur empirique usuel de $\Sigma_j = \Sigma$ à l'instant j , estimateur basé sur les répétitions à l'instant j .

$$\text{Notation : } \hat{\Omega}_1 = \hat{\Sigma}_1 \otimes I_N$$

On prendra dans ce cas comme estimateur pour θ^* , l'estimateur des moindres carrés généralisés, avec $\hat{\Sigma}_1$ comme estimateur de Σ .

2) Estimateur du maximum de vraisemblance Pour déterminer l'estimateur du maximum de vraisemblance pour θ^* et Σ , on peut utiliser une technique itérative ([6] et [3]).

On part avec un paramètre $\theta^{(1)}$ et on calcule :

$$\Sigma^{(1)} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{j=1}^N [\mathbf{y}^{(j)} - \tilde{\mathbf{X}}(\mathbf{t}_j; \hat{\theta}^{(1)})] \cdot [\mathbf{y}^{(j)} - \tilde{\mathbf{X}}(\mathbf{t}_j; \hat{\theta}^{(1)})]^T$$

On calcule :

$$\hat{\theta}^{(2)} = \hat{\theta}_{MCG}(\Sigma^{(1)}) = \arg \min_{\theta \in \Theta} S(\theta, \Sigma^{(1)})$$

Pour le pas h on trouve :

$$\begin{cases} \Sigma^{(h)} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{j=1}^N [\mathbf{y}^{(j)} - \tilde{\mathbf{X}}(\mathbf{t}_j; \hat{\theta}^{(h)})] \cdot [\mathbf{y}^{(j)} - \tilde{\mathbf{X}}(\mathbf{t}_j; \hat{\theta}^{(h)})]^T \\ \hat{\theta}^{(h+1)} = \hat{\theta}_{MCG}(\Sigma^{(h)}) = \arg \min_{\theta \in \Theta} S(\theta, \Sigma^{(h)}) \end{cases} \quad (6)$$

Donc, nous avons une chaîne du type :

$$\theta^{(1)} \longrightarrow \Sigma^{(1)} \longrightarrow \hat{\theta}^{(2)} \longrightarrow \dots \longrightarrow \Sigma^{(h)} \longrightarrow \hat{\theta}^{(h+1)} \longrightarrow \Sigma^{(h+1)} \longrightarrow \dots \quad (7)$$

Ce processus itératif converge indépendamment du vecteur initial $\theta^{(1)} \in \Theta$ ([6]).

Théorème ([3]) *Sous les mêmes conditions de régularité du Théorème 1 pour $\tilde{X}(t; \theta)$, les valeurs :*

$$\begin{cases} \hat{\Sigma} = \lim_{h \rightarrow \infty} \Sigma^{(h)} \\ \hat{\theta} = \lim_{h \rightarrow \infty} \hat{\theta}^{(h)} \end{cases} \quad (8)$$

sont des estimateurs du maximum de vraisemblance pour Σ et θ^ . $\hat{\theta}$ est aussi un estimateur des moindres carrés généralisés pour θ .*

Test des hypothèses

• Pour le paramètre θ

Pour tester une hypothèse de la forme :

$$H : g(\theta^*) = 0 \quad \text{contre} \quad \bar{H} : g(\theta^*) \neq 0$$

où $g : \Theta \rightarrow R^q$, avec le Jacobien continu :

$$G(\theta) = \frac{\partial}{\partial \theta} g(\theta), G(\theta)_{(q,p)}$$

on peut utiliser la *statistique de test de Wald* ([3]) :

$$W = \frac{\hat{g}^T \cdot (\hat{G} \cdot \hat{C} \cdot \hat{G}^T)^{-1} \cdot \hat{g}}{q \cdot s^2} \tag{9}$$

avec :

$$\begin{aligned} \hat{g} &= g(\hat{\theta}), \hat{G} = G(\hat{\theta}) \\ \hat{C} &= \left[\mathbf{Z}^T(\hat{\theta}) \cdot (\hat{\Sigma} \otimes \mathbf{I}_N)^{-1} \cdot \mathbf{Z}(\hat{\theta}) \right]^{-1} \\ s^2 &= \frac{S(\hat{\theta}, \hat{\Sigma})}{nN - p} \end{aligned}$$

On rejette l’hypothèse H si W est plus grand que $F_{1-\alpha}(q, nN - p)$, quantile d’ordre $1 - \alpha$ de la loi de Fisher-Snédecor à q et $nN - p$ degrés de liberté. Le nombre entier positif q représente le nombre de contraintes imposées au paramètre θ .

Pour tester l’hypothèse H on peut utiliser aussi la statistique de test du rapport de vraisemblance ([4]). Soit $(\hat{\theta}, \hat{\Sigma})$ l’estimateur du maximum de vraisemblance obtenu sans contrainte et $(\tilde{\theta}, \tilde{\Sigma})$ l’estimateur obtenu sous l’hypothèse H . Alors, la *statistique de test du rapport de vraisemblance* est :

$$L1 = N \cdot \left[\log(\det(\tilde{\Sigma})) - \log(\det(\hat{\Sigma})) \right]$$

On rejette l’hypothèse H si $L1$ est plus grande que $q \cdot F_{1-\alpha}(q, nN - p)$.

• **Pour la matrice de covariances Σ**

Notations :

$$\Sigma = [(\sigma_{ij})]_{1 \leq i, j \leq n}$$

σ un vecteur de longueur $\frac{n(n+1)}{2}$ composé du triangle supérieur de Σ :

$$\begin{array}{cccccc} \sigma_{11} & \sigma_{12} & \sigma_{13} & \dots & \sigma_{1n} & \\ & \sigma_{22} & \sigma_{23} & \dots & \sigma_{2n} & \\ & & \sigma_{33} & \dots & \sigma_{3n} & \\ & & & \ddots & \vdots & \\ & & & & & \sigma_{nn} \end{array}$$

$$\sigma = (\sigma_{11}, \sigma_{12}, \sigma_{22}, \sigma_{13}, \sigma_{23}, \sigma_{33}, \dots, \sigma_{1n}, \sigma_{2n}, \dots, \sigma_{nn})^T$$

et on écrit que Σ est fonction de σ par : $\Sigma(\sigma)$.

Soit $vec\Sigma$ un n^2 -vecteur obtenu à partir des colonnes de Σ :

$$\text{si } \Sigma = [\Sigma_{(1)}, \Sigma_{(2)}, \dots, \Sigma_{(n)}] \text{ alors } vec\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_{(1)} \\ \Sigma_{(2)} \\ \dots \\ \Sigma_{(n)} \end{pmatrix}$$

Alors :

$$vec\Sigma = L \cdot \sigma \quad (10)$$

où L $\left(\begin{smallmatrix} n^2, & n(n+1) \\ & 2 \end{smallmatrix} \right)$ est une matrice formée de 0 et de 1.

Sous la condition de normalité de ε , pour tester l'hypothèse :

$$\tilde{H} : g(\sigma) = 0 \quad \text{contre} \quad \tilde{C} : g(\sigma) \neq 0 \quad (11)$$

avec g une fonction $g : R^{n(n+1)/2} \longrightarrow R^q$, on utilise la statistique de test de Wald ([3]) :

$$W = N \cdot \hat{g}^T \cdot (\hat{G} \cdot \hat{V}_1 \cdot \hat{G}^T)^{-1} \cdot \hat{g} \quad (12)$$

avec :

$$\begin{aligned} \hat{g} &= g(\hat{\sigma}), \hat{\Sigma} = (\hat{\sigma}_{ij}) \\ \hat{G} &= \frac{\partial}{\partial \sigma} g(\sigma)|_{\sigma=\hat{\sigma}} \\ \hat{V}_1 &= \left[\frac{1}{2} \cdot L^T \cdot (\hat{\Sigma} \otimes \hat{\Sigma})^{-1} \cdot L \right]^{-1} \end{aligned}$$

On rejette l'hypothèse \tilde{H} quand W est plus grand que $\chi^2(q)$.

2.2.2. Matrices Σ_j dépendantes du temps

On peut prendre comme estimateur de la matrice Σ_j , l'estimateur empirique.

Le modèle statistique est :

$$y^{(j)} = \tilde{X}(t_j; \theta) + \varepsilon^{(j)}, \quad j = 1, 2, \dots, N \quad (13)$$

avec $\varepsilon^{(j)} \sim \mathcal{N}_n(0, \Sigma_j)$.

Soit Ω la matrice de covariances pour le modèle :

$$y = \tilde{X}(P_N; \theta) + \varepsilon$$

L'estimateur des moindres carrés $\hat{\theta}_e$, est la valeur de $\theta \in \Theta$ qui minimise la fonction :

$$T(\theta) = \left[y - \tilde{X}(P_N; \theta) \right]^T \cdot \Omega^{-1} \cdot \left[y - \tilde{X}(P_N; \theta) \right]$$

où, la matrice Ω est, rappelons le, la matrice diagonale par blocs des Σ_j . La minimisation de $T(\theta)$ se fait en remplaçant les Σ_j par leurs estimateurs empiriques $\hat{\Sigma}_j$.

Si on veut tester l'hypothèse (13) :

$$H : g(\theta) = 0 \quad \text{contre} \quad \bar{H} : g(\theta) \neq 0$$

où : $g : \Theta \rightarrow R^q$, $q \leq p$, on peut utiliser, par exemple la statistique de test du rapport de vraisemblance.

Pour le cas Σ_j dépendantes du temps, on n'est pas capable de donner un estimateur du maximum de vraisemblance de Σ_j .

3. Application au métabolisme du glucose

On considère 24 chèvres de même poids (60 kg). Pour chacune de ces chèvres on mesure au temps zéro les concentrations du glucose, de l'insuline, du glucagon, des acides gras et du β -hydroxy butyrate (noté BHB), qui se trouvent dans le sang. Dans l'intervalle de temps $[10^{-2}, 1 + 10^{-2})$ minutes on injecte à chacune des 24 chèvres la même quantité de glucose (12 g). Pour toutes les chèvres, on a mesuré les concentrations de glucose, d'insuline, d'acides gras et de BHB aux dix temps suivants : 2, 6, 10, 14, 18, 22, 30, 46, 62, 88 minutes.

On utilise un modèle à six compartiments. (voir figure page suivante)

Notations :

X_1 – la concentration du glucose dans le sang

X_2 – la concentration de l'insuline dans le sang

X_3 – la concentration des acides gras dans le sang

X_4 – la concentration du BHB dans le sang

X_5 – la concentration du glucagon du 1^{er} compartiment

X_6 – la concentration du glucagon du 2^{ème} compartiment

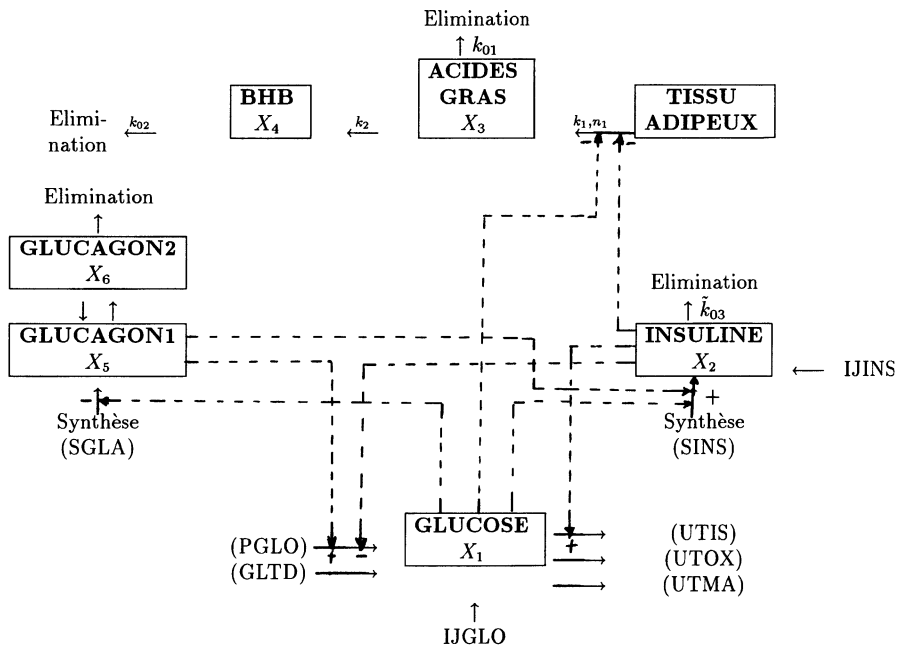


FIGURE 1

Schéma simplifié de la régulation du métabolisme du glucose.

- Légende. {
- pour symboliser le flux de la matière
 - > pour symboliser une régulation
 - + on a un phénomène d'activation
 - on a un phénomène d'inhibition

Le système différentiel est (les coefficients ont été pris de l'article [7]) :

$$\begin{aligned}
 \frac{d(X_1)}{dt} &= (333 \cdot \left[1 + \left(\frac{0.75 \cdot X_5(t)}{X_2(t)} \right)^2 + \frac{50}{X_1(t) - 200} \right]^{-1} \cdot \left[1 + \left(\frac{1.5}{X_2(t)} \right)^{-4} \right]^{-1} + \\
 &+ 1200 \cdot \left[1 - \left[1 + \left(\frac{0.75 \cdot X_5(t)}{X_2(t)} \right)^2 + \frac{50}{X_1(t) - 200} \right]^{-1} \right] \cdot \\
 &\cdot \left[1 + \left(\frac{0.18}{X_5(t)} \right)^2 \right]^{-1} + \frac{298088}{1440} + 2 \cdot 10^4 \cdot \mathbf{1}_A(t) - \\
 &- h_4 \cdot \left[1 + \left(\frac{h_2}{X_2(t)} \right)^3 \right]^{-1} - \frac{3250}{16} - 160/24 \\
 \frac{d(X_2)}{dt} &= \frac{h_3}{7176} \cdot \left[1 + \left(\frac{h_1}{X_1(t)} \right)^4 \right]^{-1} \cdot \left\{ 0.5 + \left[1 + \left(\frac{3}{X_5(t)} \right)^4 \right]^{-1} \right\} - \\
 &- k_{03} \cdot X_2(t) \\
 \frac{d(X_3)}{dt} &= \left[1 + \left(\frac{10^3 \cdot X_2}{k_1} \right)^{n_1} \right]^{-1} \cdot \frac{1.66 \cdot 10^7}{9.2} - k_2 \cdot X_3(t) - k_{01} \cdot X_3(t) \\
 \frac{d(X_4)}{dt} &= k_2 \cdot X_3(t) - k_{02} \cdot X_4(t) \\
 \frac{d(X_5)}{dt} &= \frac{800}{9.2 \cdot 514} \cdot \left[1 + \frac{X_1 - 200}{40} \right]^{-1} + \frac{0.0089 \cdot 702}{51.4} \cdot X_6(t) - 0.1459 \cdot X_5(t) \\
 \frac{d(X_6)}{dt} &= \frac{0.1459 \cdot 51.4}{702} \cdot X_5(t) - 0.0089 \cdot X_6(t) - 0.0342 \cdot X_6(t)
 \end{aligned} \tag{14}$$

où :

$$A = \{t/10^{-2} \leq t < 1 + 10^{-2}\}$$

$$\mathbf{1}_A(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t \notin A \\ 1 & \text{si } t \in A \end{cases}$$

Les paramètres à estimer sont :

$$k_1, k_2, k_{01}, k_{02}, k_{03}, h_1, h_2, h_3, h_4, n_1$$

Ces paramètres représentent :

– soit des taux d'écoulement de la matière d'un compartiment vers un autre (k_2) ou vers l'extérieur (k_{01}, k_{02}, k_{03});

– soit des paramètres d'une relation du type hyperbolique ($h_1, h_2, h_3, h_4, k_1, n_1$).

On va travailler sur les moyennes des concentrations pour les 24 chèvres.

Avec les notations précédentes, nous avons :

$$\begin{aligned}
 m &= 6, \quad n = 4, \quad p = 10, \quad N = 10 \\
 \theta &= (k_1, k_2, k_{01}, k_{02}, k_{03}, h_1, h_2, h_3, h_4, n_1)^T \\
 \tilde{X} &= (X_1, X_2, X_3, X_4)^T \\
 X &= (\tilde{X}, X_5, X_6)^T
 \end{aligned}$$

Le nombre des observations est petit par rapport au nombre des paramètres à estimer. On introduit alors des points artificiels : entre deux mesures consécutives on considère trois points obtenus par interpolation linéaire plus une variable aléatoire Normale ([1] et [2]). Cette variable aléatoire Normale a comme espérance zéro et comme variance $\frac{\sigma_i^2}{400}$, où σ_i^2 est la variance de la variable X_i , sous l'hypothèse que X_i a une variance indépendante du temps. On a considéré l'écart-type de la variable aléatoire fonction de l'écart-type empirique de chaque variable X_i pour prendre en compte le facteur échelle mais divisé par vingt (un nombre choisi arbitrairement, ni trop grand, pour tenir compte du facteur échelle, ni trop petit, pour qu'on n'ait pas des grands écarts de la valeur obtenue par interpolation). On estimera alors le paramètre θ en considérant connues quarante valeurs pour chacune des quatre concentrations moyennes du glucose, de l'insuline, des acides gras et du BHB.

3.1. Matrice de covariances indépendante du temps

Estimation empirique obtenue sur les onze vraies mesures :

$$\hat{\Sigma}_1 = \begin{pmatrix} 12581.439 & & & & \\ 13.55 & 0.1955 & & & \\ 1414.08 & -3.85 & 5386.38 & & \\ 121.53 & -0.46 & 334.37 & 45.432 & \end{pmatrix} \begin{matrix} CGLO \\ CINS \\ CAGNE \\ CBHB \end{matrix}$$

pour laquelle l'estimation de θ est donnée dans le Tableau 1.

Estimation du maximum de vraisemblance pour θ et Σ (Tableau 1).

Dans la procédure itérative permettant de calculer Σ et qui ne fait intervenir à chaque instant que les concentrations moyennes des variables (cf. 2.2.1), on calcule ces concentrations pour les points intermédiaires par interpolation des concentrations moyennes obtenues aux points de vraie mesure. On obtient :

$$\hat{\Sigma}_2 = \begin{pmatrix} 18689.507 & & & & \\ 2.134 & 0.0025 & & & \\ -383.298 & -0.160 & 32.723 & & \\ -83.526 & -0.007 & 4.527 & 1.726 & \end{pmatrix} \begin{matrix} CGLO \\ CINS \\ CAGNE \\ CBHB \end{matrix}$$

Puisque $\hat{\Sigma}_1$ et $\hat{\Sigma}_2$ sont deux estimations de la matrice Σ on se pose la question de savoir si elles ne sont pas égales, et dans ce cas s'il n'était pas inutile d'utiliser tout le procédé itératif (6)-(7) qui, du point de vue numérique, prend plus de temps et est plus difficile à réaliser. On teste l'hypothèse :

$$H_1 : \mathcal{E}(\hat{\Sigma}_2 - \hat{\Sigma}_1) = 0 \quad \text{contre} \quad \bar{H}_1 : \mathcal{E}(\hat{\Sigma}_2 - \hat{\Sigma}_1) \neq 0$$

TABLEAU 1

Estimations/écart-types (ET) de $\hat{\theta}$, pour les estimations suivantes de Σ : maximum de vraisemblance $\hat{\Sigma}_2$, empirique $\hat{\Sigma}_1$, et dépendant du temps $\hat{\Sigma}_{5j}$ (par interpolation). Données en ajoutant des points artificiels sur les moyennes des concentrations.

Paramètre	$\hat{\Sigma}_2$	$\hat{\Sigma}_1$	$\hat{\Sigma}_{5j}$
	$\hat{\theta}$ ET	$\hat{\theta}$ ET	$\hat{\theta}$ ET
k_1	0.034/0.018	0.038/0.243	0.006/0.042
k_2	0.003/0.00037	0.003/0.0023	0.003/0.003
k_{01}	0.053/0.003	0.069/0.062	0.091/0.081
k_{02}	0.018/0.0018	0.017/0.011	0.019/0.015
k_{03}	0.301/0.016	0.371/0.181	0.132/0.063
h_1	860.129/34.45	692.537/89.952	816.8/120.692
h_2	0.558/0.03	0.701/0.273	0.732/0.249
h_3	7778.539/343.2	7776.913/3360.1	3238/1119.5
h_4	475.227/20.314	525.675/128.02	591.5/180.2
n_1	1.215/0.069	1.191/0.818	0.995/0.630

Soit la fonction $g_1 : R^{10} \rightarrow R^{10}$:

$$g_1(\sigma) = \begin{pmatrix} \sigma_{11} - 12581.43 \\ \sigma_{12} - 13.55 \\ \sigma_{22} - 0.1955 \\ \sigma_{13} - 1414.08 \\ \sigma_{23} + 3.85 \\ \sigma_{33} - 5386.38 \\ \sigma_{14} - 121.53 \\ \sigma_{24} + 0.46 \\ \sigma_{34} - 334.37 \\ \sigma_{44} - 45.432 \end{pmatrix}$$

$H_1 : g_1(\sigma) = 0$ contre $\bar{H}_1 : g_1(\sigma) \neq 0$

La valeur de la statistique de test de Wald, qui sous l'hypothèse H_1 suit une loi de $\chi^2(10)$, est $W = 2790764.3$ et l'hypothèse H_1 est rejetée.

Les écart-types des estimations des paramètres sont plus petits pour l'estimation $\hat{\Sigma}_2$ que pour $\hat{\Sigma}_1$. Les erreurs d'estimation des concentrations X_2, X_3, X_4 ont un écart-type plus grand pour $\hat{\Sigma}_1$ que pour $\hat{\Sigma}_2$. Par contre, X_1 est mieux ajustée quand on considère $\hat{\Sigma}_1$ (voir Tableau 2). Ces raisons nous incitent à prendre $\hat{\Sigma}_2$ comme estimation pour Σ , sous l'hypothèse d'indépendance du temps.

TABLEAU 2

Ecart-types (Et) et moyennes des valeurs absolues des erreurs (ABS (ERR)) de prédiction pour les estimations suivantes de Σ : maximum vraisemblance, empirique et dépendant du temps (par interpolation). Données en ajoutant des points artificiels sur les moyennes des concentrations.

	X_1		X_2		X_3		X_4	
	Et	ABS (ERR)	Et	ABS (ERR)	Et	ABS (ERR)	Et	ABS (ERR)
$\hat{\Sigma}_2$	124.4	88.3	0.051	0.04	5.539	4.656	1.210	1.203
$\hat{\Sigma}_1$	119.7	76.291	0.110	0.095	10.13	9.494	1.247	1.250
$\hat{\Sigma}_{5j}$	119.9	70.94	0.140	0.132	9.531	8.919	1.291	1.322

3.2. Matrice Ω dépendante du temps

Comme on a construit des observations artificielles pour les concentrations moyennes, pour calculer l'estimation empirique de Σ_j en ces points, on dispose de deux possibilités :

- soit en chacune des trente observations supplémentaires on calcule à partir des valeurs obtenues pour les 24 individus la matrice de covariances empirique associée;
- soit :
 - en chaque point de vraie mesure, on calcule l'estimation empirique $\hat{\Sigma}_j$;
 - aux points intermédiaires, on calcule l'estimation de Σ par interpolation linéaire entre deux $\hat{\Sigma}_j$ vraies ([1]).

On utilise d'abord la première procédure et on construit dans un premier temps pour chaque chèvre trente points supplémentaires. On calcule la moyenne en chaque instant $t_j, j = 1, \dots, 40$ des 24 individus, pour chaque concentration. Dans ce cas, les moyennes des valeurs intermédiaires peuvent être sensiblement différentes des valeurs obtenues par interpolation des concentrations moyennes aux points vrais (cf. calculs du 3.1). C'est la raison pour laquelle on a également refait l'estimation du modèle par la méthode du maximum de vraisemblance en supposant Σ indépendante du temps. Dans le Tableau 3, nous avons donné les estimations des paramètres sur ces nouvelles données avec :

- Σ estimée par le procédé itératif (6)-(7), notée $\hat{\Sigma}_3$ (Σ indépendante du temps);
- Σ_j dépendantes du temps, $\hat{\Sigma}_j$ estimations empiriques $j = 1, 2, \dots, 40$, notées $\hat{\Sigma}_{4j}$.

TABLEAU 3
Estimations/écart-types (ET) de $\hat{\theta}$, estimateur empirique de la matrice Σ dépendant du temps et du maximum de vraisemblance (Données en ajoutant des points artificiels pour chaque individu).

Paramètre	$\hat{\Sigma}_{4j}$	$\hat{\Sigma}_3$
	$\hat{\theta}$ ET	$\hat{\theta}$ ET
k_1	0.004/0.029	0.072/0.049
k_2	0.003/0.003	0.003/0.0004
k_{01}	0.087/0.077	0.039/0.003
k_{02}	0.019/0.014	0.016/0.002
k_{03}	0.131/0.062	0.288/0.013
h_1	827/118	861/31
h_2	0.707/0.230	0.584/0.033
h_3	3233/1105	7313/265
h_4	577/162	484/23
n_1	0.965/0.623	1.344/0.105

L'hypothèse que les estimations de θ obtenues pour le modèle (13) sont égales aux estimations obtenues par le procédé itératif (6)-(7) est rejetée. Les écart-types plus petits des estimations des paramètres correspondant à $\hat{\Sigma}_3$ sont favorables pour ce type d'estimateur de Σ . En revanche, les erreurs de prédiction ne favorisent aucune de ces deux prédictions (Tableau 4).

TABLEAU 4
Ecart-types (Et) et moyennes des valeurs absolues des erreurs (ABS (ERR)) de prédiction pour les estimations suivantes de Σ : dépendant du temps et du maximum de vraisemblance (Données en ajoutant des données supplémentaires pour chaque individu)

	X_1		X_2		X_3		X_4	
	Et	ABS (ERR)	Et	ABS (ERR)	Et	ABS (ERR)	Et	ABS (ERR)
$\hat{\Sigma}_{4j}$	121.4	71.98	0.144	0.140	9.716	8.849	1.261	1.311
$\hat{\Sigma}_3$	128.0	90.350	0.054	0.050	9.351	8.678	1.237	1.272

On utilise ensuite la deuxième procédure pour estimer Σ_j , estimation notée Σ_{5j} . Dans le Tableau 1, on a les estimations et les écart-types des paramètres obtenus en calculant les estimations de la matrice Σ_j aux points artificiels par interpolation des matrices de covariances empiriques aux points vrais. Les courbes d'ajustement sont représentées sur la Figure 2. Sur ces données, c'est l'estimateur du maximum de vraisemblance qui est le meilleur du point de vue des erreurs, face à l'estimateur de Σ dépendant du temps (voir le Tableau 2).

Dans la Figure 2 on a représenté avec une ligne continue, marquée avec un triangle, l'estimation des quatre concentrations correspondant à $\hat{\Sigma}_2$, avec une ligne continue simple, l'estimation correspondant à $\hat{\Sigma}_1$ et avec une ligne en pointillés, l'estimation correspondant à $\hat{\Sigma}_{5j}$.

4. Discussion

Dans cet article, pour un modèle dynamique qui décrit le métabolisme du glucose, on a étudié, sur des données réelles, quatre types d'estimations possibles pour la matrice de covariances Σ_j . Dans chaque cas, on a calculé les estimations des paramètres et les ajustements des concentrations : du glucose, de l'insuline, des acides gras et du BHB. Globalement, les estimations des paramètres diffèrent en fonction du type d'estimation pour la matrice Σ_j . Mais certains paramètres ont à peu près la même estimation, quelle que soit l'estimation de Σ_j : le taux de transformation des acides gras en BHB et le taux d'élimination de BHB vers l'extérieur.

Le meilleur ajustement des quatre concentrations est obtenu sous l'hypothèse que Σ_j est indépendante du temps en utilisant l'estimation du maximum de vraisemblance.

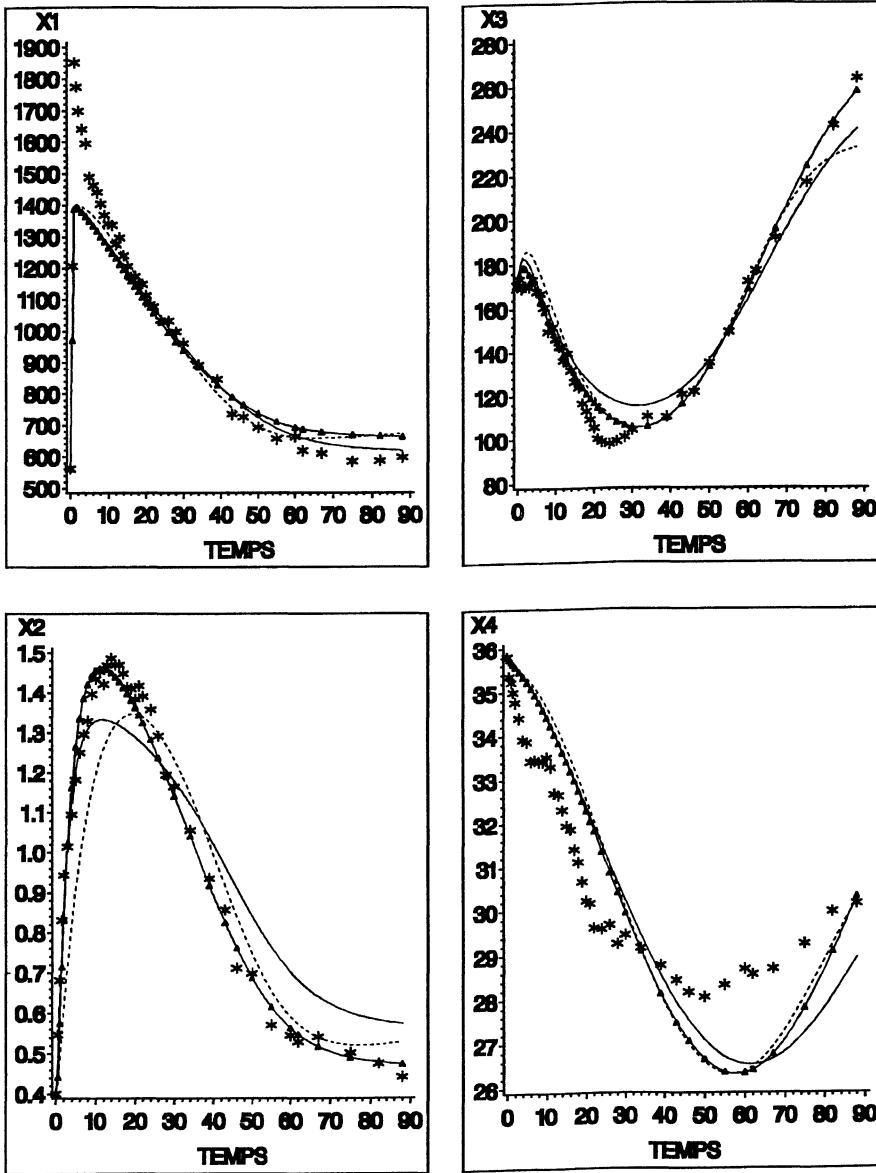


FIGURE 2

Sous l'hypothèse de dépendance du temps de Σ_j , on ne peut prendre que des estimations empiriques ou des combinaisons linéaires des estimations empiriques, ce qui pourrait expliquer les résultats plus mauvais :

- soit il y a une grande variabilité individuelle,

– soit il y a quelques chèvres qui ont un comportement très différent de la moyenne.

Ces résultats ont été obtenus sur des données fournies par des biologistes, et à l'heure actuelle ce sont les seules données réelles dont l'on dispose. On répond ainsi à la demande du biologiste qui nous paraît satisfait des résultats. Si on veut faire une étude plus approfondie du point de vue statistique en ce qui concerne la généralité de ces résultats et de la stabilité des paramètres, il faudrait faire une étude de simulation. Le plus probant serait de faire 100 ou 1000 simulations qui permettraient :

- de comparer les méthodes et de déterminer la meilleure du point de vue des erreurs d'approximations;
- de comparer les écart-types des estimateurs des paramètres;
- de voir si 24 est un effectif suffisamment grand pour calculer l'estimateur empirique.

Mais faire ne serait-ce que 100 simulations, sur les cinq méthodes entrainerait un coût de calcul trop grand, surtout pour déterminer l'estimateur du maximum de vraisemblance pour lequel, dans l'algorithme (6)-(7), il faut s'assurer que l'on n'a pas trouvé un extrémum local. Bien sûr, les temps d'exécution sont fonction de la proximité de $\theta^{(1)}$ (la valeur de θ initiale dans chaque algorithme) avec la vraie valeur θ^* . Pour chaque simulation, il faut s'assurer que les données obtenues ont un sens réel ce qui demande l'assistance d'un biologiste.

On a choisi une solution plus simple d'étudier au moins partiellement la stabilité des résultats. Dans ce but nous bruitons les données dont on dispose :

$$y'_{ij} = y_{ij} + \sigma'_{i,k} \cdot \varepsilon_{ij}, \quad i \in \{1, 2, \dots, n\}, j \in \{1, 2, \dots, N\}$$

$$\text{où : } \begin{cases} y_{ij} & - \text{ les valeurs réelles mesurées} \\ \sigma'_{i,k} & = \frac{\sqrt{\sigma_i^2}}{2k}, \quad k \in \{5, 10, 15\} \\ & \sigma_i^2 \text{ est la variance de } y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{iN}), \\ & \text{supposée indépendante de } j \end{cases}$$

Un début d'étude a été faite quand on a introduit des observations artificielles pour chaque individu et calculé l'estimation du maximum de vraisemblance de θ sur la moyenne des données (Tableau 3) : ces estimations appartiennent aux intervalles de confiance des estimateurs du maximum de vraisemblance déterminés sur les concentrations moyennes avec les observations artificielles construites sur la moyenne (Tableau 1).

Les estimations, les écart-types des paramètres et les écart-types des erreurs d'ajustement par les cinq méthodes pour les valeurs $k \in \{5, 10, 15\}$ sont données dans les Tableaux 5-8. Seuls les paramètres k_1 et n_1 sont instables, dans le cadre de chaque type d'estimateur de Σ , sous l'effet de petites variations de données. Cette instabilité vient du fait qu'il y a une relation linéaire approchée entre ces deux paramètres. Pour l'estimateur $\hat{\Sigma}_2$ cette relation est :

$$n_1 = 1.189 + 1.807 \cdot k_1$$

TABLEAU 5
 Estimations / écart-types de $\hat{\theta}$, pour les estimations suivantes de Σ :
 maximum de vraisemblance, empirique et dépendant du temps (par interpolation).
 Données en ajoutant des points artificiels sur les moyennes des concentrations.

	k_1	k_2	k_{01}	k_{02}	k_{03}	h_1	h_2	h_3	h_4	n_1	
$k = 5$	$\hat{\Sigma}_2$	0.183/0.123	0.002/0.0005	0.03/0.003	0.015/0.002	0.23/0.009	885/31	0.62/0.027	6014/173	499/22	1.5/0.129
	$\hat{\Sigma}_1$	0.074/0.479	0.002/0.002	0.06/0.054	0.016/0.012	0.37/0.182	697/92	0.74/0.286	7777/3393	544/144	1.3/0.958
	$\hat{\Sigma}_{5,j}$	0.007/0.053	0.003/0.003	0.08/0.073	0.019/0.016	0.13/0.065	824/134	0.79/0.285	3248/1126	628/223	1.0/0.750
$k = 10$	$\hat{\Sigma}_2$	0.074/0.046	0.002/0.0005	0.05/0.003	0.015/0.002	0.22/0.009	931/33	0.58/0.027	6008/183	455/20	1.3/0.096
	$\hat{\Sigma}_1$	0.040/0.264	0.003/0.002	0.07/0.062	0.016/0.012	0.38/0.188	684/91	0.69/0.276	7777/3470	515/125	1.2/0.850
	$\hat{\Sigma}_{5,j}$	0.006/0.046	0.003/0.003	0.09/0.081	0.019/0.016	0.14/0.068	800/123	0.75/0.268	3239/1164	597/198	1.0/0.682
$k = 15$	$\hat{\Sigma}_2$	0.145/0.090	0.002/0.0005	0.04/0.003	0.016/0.002	0.23/0.009	890/31	0.62/0.031	6014/184	494/24	1.5/0.112
	$\hat{\Sigma}_1$	0.046/0.313	0.003/0.002	0.06/0.056	0.016/0.011	0.37/0.182	702/92	0.70/0.274	7777/3385	527/129	1.3/0.905
	$\hat{\Sigma}_{5,j}$	0.008/0.057	0.003/0.003	0.08/0.074	0.019/0.016	0.14/0.068	819/124	0.75/0.262	3326/1181	607/199	1.0/0.722

En ce qui concerne les erreurs d'ajustement, X_1 est de manière générale plus mal approximée pour $\hat{\Sigma}_2$ que par toutes les autres méthodes. Les concentrations X_2, X_3 sont mieux ajustées pour $\hat{\Sigma}_2$ alors que pour X_4 on a la même qualité d'ajustement pour toutes les méthodes.

TABLEAU 6

Ecart-types des erreurs d'ajustement de X_1, X_2, X_3, X_4 , pour les estimations suivantes de Σ : maximum vraisemblance, empirique et dépendant du temps (par interpolation). Données en ajoutant des points artificiels sur les moyennes des concentrations.

	X_1	X_2	X_3	X_4
$k = 5 \hat{\Sigma}_2$	124.6	0.051	9.365	1.392
$\hat{\Sigma}_1$	117.3	0.109	10.829	1.298
$\hat{\Sigma}_{5j}$	117.1	0.133	11.860	1.332
$k = 10 \hat{\Sigma}_2$	136.3	0.064	9.135	1.447
$\hat{\Sigma}_1$	119.1	0.118	10.519	1.319
$\hat{\Sigma}_{5j}$	119.6	0.142	11.062	1.381
$k = 15 \hat{\Sigma}_2$	128.8	0.057	9.048	1.432
$\hat{\Sigma}_1$	119.2	0.109	10.614	1.334
$\hat{\Sigma}_{5j}$	119.9	0.134	10.519	1.373

TABLEAU 7
 Estimations / écart-types de $\hat{\theta}$, pour les estimations suivantes de Σ :
 maximum de vraisemblance et dépendant du temps
 (Données en ajoutant des données supplémentaires pour chaque individu).

	k_1	k_2	k_{01}	k_{02}	k_{03}	h_1	h_2	h_3	h_4	n_1
$k = 5 \hat{\Sigma}_{4j}$ $\hat{\Sigma}_3$	0.007/0.053	0.003/0.003	0.07/0.070	0.019/0.015	0.14/0.068	815/127	0.72/0.250	3349/1194	586/176	1.0/0.732
	0.092/0.046	0.003/0.0004	0.05/0.003	0.016/0.002	0.23/0.008	906/28	0.62/0.026	6161/159	484/21	1.4/0.080
$k = 10 \hat{\Sigma}_{4j}$ $\hat{\Sigma}_3$	0.005/0.038	0.003/0.003	0.08/0.074	0.019/0.015	0.13/0.063	819/120	0.72/0.240	3262/1129	584/171	1.0/0.675
	0.069/0.037	0.003/0.0004	0.05/0.003	0.016/0.002	0.22/0.007	926/29	0.60/0.25	6158/155	468/20	1.3/0.081
$k = 15 \hat{\Sigma}_{4j}$ $\hat{\Sigma}_3$	0.005/0.037	0.003/0.003	0.08/0.075	0.019/0.015	0.13/0.064	817/120	0.72/0.241	3278/1137	584/172	1.0/0.661
	0.05/0.027	0.003/0004	0.049/0.003	0.016/0.002	0.22/0.007	938/29	0.59/0.024	6108/154	462/19	1.3/0.077

TABLEAU 8

Ecart-types des erreurs d'ajustement de X_1, X_2, X_3, X_4 , pour les estimations suivantes de Σ : maximum vraisemblance et dépendant du temps (Données en ajoutant des données supplémentaires pour chaque individu).

	X_1	X_2	X_3	X_4
$k = 5$	119.6	0.135	10.024	1.222
$\hat{\Sigma}_{4j}$	132.4	0.057	7.524	1.226
$\hat{\Sigma}_3$				
$k = 10$	120.2	0.142	12.125	1.248
$\hat{\Sigma}_{4j}$	136.3	0.061	8.247	1.276
$\hat{\Sigma}_3$				
$k = 15$	120.2	0.141	9.970	1.248
$\hat{\Sigma}_{4j}$	137.1	0.060	7.706	1.296
$\hat{\Sigma}_3$				

5. Annexe

1) La méthode de Runge-Kutta utilisée pour résoudre le système :

$$\frac{dv(t)}{dt} = f(t, v) \quad t \text{ est le temps}$$

$$v(t_0) = v_0$$

$v : R \mapsto R^{n_1}$, est itérative ([5]) :

$$v_{n+1} = v_n + \frac{1}{6} \cdot h \cdot (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

avec :

$$\begin{cases} k_1 = f(t_n, v_n) \\ k_2 = f(t_n + \frac{1}{2}h, v_n + \frac{1}{2}k_1h) \\ k_3 = f(t_n + \frac{1}{2}h, v_n + \frac{1}{2}k_2h) \\ k_4 = f(t_n + h, v_n + k_3h) \end{cases}$$

où :

$$\begin{cases} h \text{ est le pas d'intégration} \\ t_n = t_0 + nh \\ v_n \approx v(t_n) \end{cases}$$

2) Numériquement, pour trouver les dérivées partielles des variables d'état par rapport aux paramètres on résout le système des $(p + 1)n$ équations différentielles :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = f(t, X, I; \theta) \\ \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial X}{\partial \theta_j} \right) = \frac{\partial f}{\partial \theta_j} + \sum_{i=1}^n \frac{\partial f}{\partial X_i} \cdot \frac{\partial X_i}{\partial \theta_j} \quad j = 1, \dots, p \end{cases}$$

par rapport aux $(p + 1)n$ inconnues : $X, \frac{\partial X}{\partial \theta_1}, \frac{\partial X}{\partial \theta_2}, \dots, \frac{\partial X}{\partial \theta_p}$.

Références

- [1] CIUPERCA G., (1996), *Modélisation Statistique du Metabolisme du Glucose chez la Chèvre*, Thèse Institut National Agronomique Paris-Grignon.
- [2] CIUPERCA G., (1996), *A method to treat the dynamical statistical models*, soumis à Journal of Biological Systems.
- [3] GALLANT A.R., (1987), *Nonlinear Statistical Models*, John Wiley & Sons, Inc.
- [4] GARD T.C., (1987), *Introduction to Stochastic Differential Equations*, Marcel Dekker, Inc.
- [5] MINOUX M., (1983), *Programmation mathématique, théorie et algorithmes*, Dunod, Paris.
- [6] PHILIPS P.C.B., (1976), *The Iterated Minimum Distance Estimator and the Quasi-maximum Likelihood Estimator*, *Econometrica*, 44, p. 299-312.
- [7] SAUVANT D., GRIZARD J., (1990), *Glucose Metabolism Modelling In Dairy Ruminants*, Fédération Européene de Zootechnie.
- [8] SAS Institute, Inc., (1990), *SAS/STAT User's Guide, Volume 2, Version 6, Fourth Edition*, SAS Institute Inc., Cary, Nc, USA.
- [9] SAS Institute, Inc., (1990), *SAS/IML, Version 6, Fourth Edition*, SAS Institute Inc., Cary, Nc, USA.
- [10] SEBER G.A.F., WILD C.J., (1989), *Nonlinear Regression*, John Wiley & Sons.
- [11] TOMASSONE R., DERVIN C., MASSON J.P., *BIOMÉTRIE Modélisation de phénomènes biologiques*, Masson, Paris.