



**HAL**  
open science

# Modélisation et analyse mathématique de modèles biologiques dans le chémostat

Radhouane Fekih-Salem

► **To cite this version:**

Radhouane Fekih-Salem. Modélisation et analyse mathématique de modèles biologiques dans le chémostat. Dynamical Systems [math.DS]. École Nationale d'Ingénieurs de Tunis, UNIVERSITÉ DE TUNIS EL MANAR, TUNISIE, 2020. tel-03086185

**HAL Id: tel-03086185**

**<https://hal.science/tel-03086185>**

Submitted on 22 Dec 2020

**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.



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE TUNIS EL MANAR, TUNISIE

ÉCOLE NATIONALE D'INGÉNIEURS DE TUNIS

LABORATOIRE DE MODÉLISATION MATHÉMATIQUE ET NUMÉRIQUE DANS LES  
SCIENCES DE L'INGÉNIEUR

---

**Rapport de recherche**

présenté en vue de l'obtention du diplôme

**D'HABILITATION UNIVERSITAIRE**

Spécialité : MATHÉMATIQUES APPLIQUÉES

par

**Radhouane FEKIH-SALEM**

---

**Modélisation et analyse mathématique de modèles biologiques dans  
le chémostat**

---

Soutenue le 24 juillet 2020

Devant la Commission d'Examen

**JURY**

M. Jean-Luc GOUZÉ	Directeur de Recherche, INRIA	Rapporteur
M. Mohamed Ali HAMMAMI	Professeur, U. Sfax	Rapporteur
M. Maher MOAKHER	Professeur, U. Tunis El Manar	Président du jury
Mme. Nahla ABDELLATIF	Maître de Conférences, U. de La Manouba	Examineur
M. Tewfik SARI	Professeur, ITAP, U. Montpellier, INRAE	Examineur



---

## *Remerciements*

Cher lecteur, nous nous retrouvons enfin, sept ans après la soutenance de ma thèse. Cette Habilitation représente à peu de choses près de douze ans de ma carrière universitaire, et, plus globalement, de ma vie. Douze années riches et bien remplies, mais aussi parfois difficiles et douloureuses avec plusieurs nuits blanches pour résoudre mes problèmes mathématiques et numériques. Douze années malgré tout où la vie a fait son chemin, et qui m'ont donné l'occasion de rencontrer et de côtoyer des collègues et des amis que je tiens tout particulièrement à remercier aujourd'hui.

Bien évidemment, c'est à mon cher Professeur **Tewfik SARI** que vont mes premiers remerciements. Depuis mon arrivée à Montpellier il y a onze ans pour une thèse de doctorat en cotutelle entre les Universités de Montpellier et de Tunis El Manar, c'est lui qui a guidé mes explorations mathématiques et m'a laissé adorer mon domaine de recherche. Sa disponibilité malgré ses nombreuses responsabilités, son enthousiasme communicatif, et sa vision panoramique m'ont permis d'apprendre de belles mathématiques, et m'ont souvent remotivé dans les moments de doute. Après ma soutenance de thèse le 27 septembre 2013, nous avons continué à travailler à distance avec des échanges infinis d'emails. Nous avons pu publier ensemble 5 articles et déposer 5 autres dans les meilleurs journaux internationaux pendant ces sept dernières années. Sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris. Il restera un modèle pour moi tout au long de ma vie et ma carrière d'enseignant chercheur.

Mes remerciements vont également à ma chère Professeur **Nahla ABDELLAITF**, qui m'a montré comment construire mon intuition mathématique, comment prendre du recul, comment rédiger de manière lisible... Mais au-delà de ses indéniables qualités mathématiques, c'est par ses qualités humaines qu'il a su rendre ces onze années agréables et enrichissantes. Elle est pour moi l'exemple scientifique que j'essaie de suivre et pour tout cela je lui dois un immense merci. Elle a en outre accepté d'être membre de mon jury d'habilitation et de relire attentivement ce mémoire, qui a bénéficié de ses nombreuses remarques.

J'adresse mes chaleureux remerciements à mon cher Professeur **Alain VANDE WOUWER**, qui était un guide scientifique très important durant mes deux années en post-doctorat à l'Université de

Mons en Belgique. Il m'a appris l'art de la théorie de l'identification des paramètres en répondant à toutes mes questions et sollicitations, me transmettant ainsi la plupart de mes connaissances actuelles sur cet axe de recherche sur la modélisation.

Je remercie vivement mon cher Professeur **Alain RAPAPORT**, mon ancien directeur de thèse, dont les conseils et le soutien ont été d'une grande aide tout au long de mon parcours. Il m'a appris le métier et la manière de chercheur.

Je vous aime énormément mes chers Professeurs!!!

Je tiens ensuite à remercier tous les membres de mon jury d'Habilitation Universitaire. Je remercie très vivement Pr. **Jean-Luc GOUZÉ** et Pr. **Mohamed Ali HAMMAMI** d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail. Enfin, je remercie sincèrement Pr. **Maher MOAKHER** d'avoir accepté de présider ce jury. Je suis très honoré que vous avez accepté d'être membre du jury de mon Habilitation Universitaire.

Je remercie Pr. **Claude LOBRY** de m'avoir toujours soutenu et encouragé y compris après ma thèse. J'admire votre recherche productive et toujours innovante. Je voudrais posséder la même aisance que vous lors de vos exposés hors norme. Je tiens également à adresser de sincères remerciements à Pr. **Jérôme HARMAND** notre leader dans les projets internationaux de grand calibre. Merci à tous les membres de notre équipe du réseau de recherche euro-méditerranéen TREASURE.

Je voudrais aussi particulièrement remercier les collaborateurs avec qui j'ai eu l'occasion de travailler. Je pense à Boumediène Benyahia, Yessmine Daoud, Mamadou Lamine Diagne, Laurent Dewasme, Cristiana De Castro, Miled El Hajji, Anne-Lise Hantson, Michel Kinnaert, Clarisse Nobre et Julien Schorsch.

Mes remerciements s'adressent également à mon laboratoire de recherche, le LAMSIN, qui m'a notamment soutenu financièrement dans mes déplacements. J'adresse mes sincères remerciements à tous les membres du LAMSIN, en particulier : Saber Amdouni, Mourad Bellassoued, Amel Ben Abda, Hend Ben Ameer, Nadia Ben Brahim, Walid Bouhafs, Hedia Chaker, Nadia Chouaib, Belhassen Dehman, Henda El Fekih, Mhamed Gaigi, Khaled Gdoura, Nabil Gmati, Raoudha Jelassi, Moez Kallel, Moncef Mahjoub, Azmi Makhoulf, Mohamed Mnif, Badr Rjaibi, Anissa Rabhi...

Je remercie tous les membres du laboratoire de Contrôle à l'École Polytechnique de Mons qui ont été mes collègues de travail durant deux ans de Post-doctorat en Belgique. Je pense particulièrement à Thomas Abbate, Pedro Almeida, Guilherme Araujo Pimentel, Micaela Lucia Benavides Castro, Christian Feudjio Letchindjio, Giannina Giovannini, Razvanionut Grigore, Jonathan Grimard, Vincent Moeyaert, Véronique Piette, Christine Renotte, Ines Saraiva, Mihaela Sbarciog, Sofia De Sousa, Paul Suvarov et William Van Hoeck...

Mes activités de recherche ont certainement bénéficié de l'excellente ambiance amicale au sein de mes laboratoires de recherche.

Merci à toute ma famille pour leur amour et leur soutien constant. Enfin, je remercie ma femme chérie Marwa, pour la grande patience et le soutien indéfectible durant les treize dernières années.

---

# Table des matières

<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>I La compétition</b>	<b>7</b>
1 Introduction . . . . .	7
2 Étude du modèle de compétition à $n$ espèces . . . . .	8
3 Diagramme opératoire . . . . .	11
4 Conclusion . . . . .	13
<b>II La Flocculation</b>	<b>15</b>
1 Introduction . . . . .	15
2 Flocs de deux bactéries . . . . .	17
2.1 Étude de l'existence et de la stabilité des équilibres de (II.2) . . . . .	18
2.2 Diagramme de bifurcation à un paramètre . . . . .	22
3 Modèle avec biomasse agrégée . . . . .	24
3.1 Existence des équilibres . . . . .	26
3.2 Stabilité des équilibres . . . . .	28
3.3 Simulations numériques : cycle limite . . . . .	31
4 Conclusion . . . . .	34
<b>III La densité-dépendance</b>	<b>37</b>
1 Introduction . . . . .	37
2 Taux de disparition distincts . . . . .	39
3 Même taux de disparition . . . . .	44
3.1 Modèle réduit . . . . .	45
3.2 Comportement global . . . . .	46

4	Diagramme opératoire . . . . .	47
5	Conclusion . . . . .	49
<b>IV</b>	<b>Modèles de production de FOS</b>	<b>51</b>
1	Introduction . . . . .	51
2	Analyse de sensibilité et réduction du modèle . . . . .	52
2.1	Conditions opératoires et échantillonnage des données . . . . .	52
2.2	Modélisation de la production fermentative des FOS . . . . .	54
2.3	Identification des paramètres du modèle . . . . .	57
2.4	Résultats numériques . . . . .	60
3	Dérivation basée sur les données d'un modèle dynamique . . . . .	69
3.1	Dérivation du modèle . . . . .	69
3.2	Identifiabilité et validation du modèle . . . . .	77
4	Conclusion . . . . .	81
	<b>Conclusion générale et perspectives</b>	<b>83</b>
	<b>Annexe A : Résultats de l'identification des paramètres</b>	<b>87</b>
	<b>Annexe B : Liste des publications</b>	<b>91</b>
B.1	Thèse et travaux issus de la thèse . . . . .	91
B.2	Travaux initiés dans la thèse et développés après la thèse . . . . .	92
B.3	Travaux démarrés après la thèse . . . . .	93
	<b>Références bibliographiques</b>	<b>97</b>

---

## Table des figures

I.1	Caractéristiques à l'équilibre pour $n = 3$ . En rouge [bleu] la partie de la caractéristique qui correspond aux équilibres LES [resp. instables]. . . . .	10
I.2	Émergence de la région de coexistence $\mathcal{J}_3$ : (a) $a_1 = 0$ , (b) $a_1 = 0.15$ et (c) $a_1 = 1.5$ . . . . .	13
II.1	Le cas $\lambda_1 < \mu_0$ : Multiplicité des équilibres positifs : $H$ est croissante (a) et non monotone (b) sur $I$ . (c) Exemple numérique d'existence de trois équilibres positifs. Les valeurs des paramètres sont données dans le tableau B.1 [28]. . . . .	20
II.2	Le cas $\mu_0 < \lambda_1$ : Multiplicité des équilibres positifs : $H$ est décroissante (a) et non monotone (b) sur $J_b$ . Les valeurs des paramètres sont données dans le tableau B.1 [28]. . . . .	20
II.3	Bifurcation de Hopf sous-critique : (a) changement de signe de $T_1(S_{in})$ où $D_1(S_{in}) > 0$ pour $\lambda_b = 4 < S_{in} < \bar{S}_{in} \approx 14.9124$ , (b) variation d'une paire de valeurs propres complexes et conjuguées quand $S_{in}$ augmente. (c) Diagramme de bifurcation : en bleu les équilibres instables, en rouge les équilibres stables et en cyan le cycle instable. Les valeurs des paramètres sont données dans le tableau B.1 [28]. . . . .	23
II.4	Cas (a) : $S_{in} = 7 < S_{in}^1 \approx 8.8763$ . Cas (b) : $S_{in} = S_{in}^1$ (bifurcation hétéroclinique). Cas (c) : $S_{in}^1 < S_{in} = 8.9 < S_{in}^2 \approx 9.1162$ . Cas (d) : $S_{in} = S_{in}^2$ (bifurcation homocline). Cas (e) : $S_{in}^2 < S_{in} = 9.4 < S_{in}^c$ (cycle limite instable). Cas (f) : $S_{in}^c < S_{in} = 11 < \bar{S}_{in}$ . Sur cette figure, en rouge : variété stable, en bleu : variété instable et en vert : (hétéro-)cycle. . . . .	23
II.5	Diverses régions selon $D$ , $D_u$ et $D_v$ lorsque le comportement du système (II.14) est différent. Région jaune pour le cas 1 ( $D_u \leq D_v \leq D$ ); région verte pour le cas 2 ( $D_v < D_u \leq D$ ); région magenta pour le cas 3 ( $D_v < D_u$ et $D < D_u$ ); région cyan pour le cas 4 ( $D_u \leq D_v$ et $D < D_v$ ). . . . .	30
II.6	Existence et stabilité des équilibres dans le cas 2 de (III.20) : (a) si $\lambda_u < \min(\lambda_v, S_{in})$ , (b) si $\lambda_v < S_{in} < \lambda_u < \lambda_b$ et (c) si $S_{in} > \min(\lambda_u, \lambda_b)$ . . . . .	31

II.7	(a) Changement de signe de $c_4$ et la stabilité correspondante de $E_1$ sur la courbe rouge ou bleue de la fonction $H(\cdot)$ où $S^1 \approx 3.492$ (ou encore $S_{in}^1 \approx 3.837$ ), $S^2 \approx 3.422$ (ou $S_{in}^2 \approx 3.842$ ) et $S^3 \approx 1.963$ (ou $S_{in}^3 \approx 8.179$ ); (b) un agrandissement pour $3.25 < S < \lambda_u = 4.061$ où $S_{in} = 3.86$ . . . . .	32
II.8	Deux bifurcations de Hopf supercritiques : (a) variation d'une paire de valeurs propres complexes et conjuguées lorsque $S_{in}$ augmente et la partie réelle correspondante (b) en fonction de $S_{in}$ . . . . .	33
II.9	(a) La simulation en Scilab montrant les projections de l'ensemble $\omega$ -limite de la variable $S$ lorsque $S_{in} \in [3.5, 8.5]$ révèle l'émergence et la disparition des cycles limites; (b) un agrandissement des deux bifurcations homocliniques lorsque $S_{in} \in [3.83, 4.08]$ ; (c) un agrandissement de la bifurcation de Hopf supercritique lorsque $S_{in} \in [3.835, 3.85]$ . Un point vert et un cercle ouvert vert représentent respectivement une bifurcation nœud-col et une bifurcation transcritique. . . . .	33
II.10	Cas $S_{in} = 6.2 \in ]\lambda_u, S_{in}^3 [$ : convergence globale vers le cycle limite. . . . .	34
III.1	(a) Définition de la fonction $F_1$ . (b) Définition de la fonction $F_2$ . (c) : Un équilibre positif bleu. Dans toutes les figures, les courbes $\gamma_1$ et $\gamma_2$ sont respectivement en bleu et en rouge. . . . .	42
III.2	Cas 1 : $\bar{x}_1 > \tilde{x}_1$ et $\bar{x}_2 > \tilde{x}_2$ , Cas 2 : $\bar{x}_1 < \tilde{x}_1$ et $\bar{x}_2 < \tilde{x}_2$ . (a) Intersection unique, (b) un nombre impair d'intersections. . . . .	43
III.3	Cas 3 : $\bar{x}_1 < \tilde{x}_1$ et $\bar{x}_2 > \tilde{x}_2$ , Cas 4 : $\bar{x}_1 > \tilde{x}_1$ et $\bar{x}_2 < \tilde{x}_2$ . (a) Pas d'intersection, (b) un nombre pair d'intersections. . . . .	43
III.4	Les diagrammes opératoires de (III.30) où $D_1 = D_2 = D$ et $\nu_i$ est donné par (III.31) et les courbes $\Upsilon_i$ ne se coupent pas : émergence de la région de bistabilité $\mathcal{J}_4$ et disparition de la région de coexistence $\mathcal{J}_3$ lorsque $\alpha_i$ augmente. La couleur cyan représente la région de lessivage ( $\mathcal{E}_0$ est GAS), la couleur rouge représente la région de coexistence ( $\mathcal{E}^*$ est GAS), la couleur bleue représente la région de bistabilité ( $\mathcal{E}_1$ et $\mathcal{E}_2$ sont LES), la couleur verte [resp. jaune] représente une région d'exclusion compétitive ( $\mathcal{E}_1$ [resp. $\mathcal{E}_2$ ] est GAS). . . . .	48
IV.1	Évolution du débit d'alimentation proposé dans une expérience en mode fedbatch. . . . .	53
IV.2	Concentrations en saccharose, fructose et glucose : mesures des fermentations B1 (points verts) et FB1 (points rouges) et prédiction de différents modèles. Les simulations du modèle sont représentées avec des lignes continues tandis que les données expérimentales à temps discret sont représentées par des points. . . . .	62
IV.3	Concentrations des FOS : mesures des fermentations B1 (points verts) et FB1 (points rouges) et prédiction des différents modèles. Les simulations du modèle sont représentées avec des lignes continues tandis que les données expérimentales à temps discret sont représentées par des points. . . . .	63

IV.4	Matrice de corrélation du modèle (IV.20) représentée sous forme d'une carte thermique. Les paramètres sont numérotés de 1 à 41 suivant la séquence de la première colonne du tableau A.1. . . . .	64
IV.5	Matrice de corrélation du modèle (IV.24–IV.26) représentée sous forme d'une carte thermique. Les paramètres sont numérotés de 1 à 23 suivant la séquence de la première colonne du tableau A.2. . . . .	67
IV.6	Validation croisée du modèle réduit (IV.24–IV.26) en utilisant la fermentation B4 (RMSE=9.43). . . . .	68
IV.7	Évolution temporelle des concentrations dans l'expérience B1 - Tous les échantillons expérimentaux (points verts avec des barres d'erreur noires à 95%) ont une intersection non vide avec les intervalles de confiance à 95 % (lignes pointillées noires) des concentrations simulées (lignes continues en rouge) - Simulation de Monte Carlo (200 trajectoires en gris clair) avec une trajectoire moyenne en magenta et des couloirs de confiance à 95% avec des lignes cyan en pointillés. . . . .	69
IV.8	Fonctions coûts de Log-vraisemblance liées aux sous-espaces estimés de MLPCA avec l'ensemble de données en cultures batch et fedbatch. La ligne en pointillé supérieure représente le quantile chi carré $\chi^2_{1350}$ à 99,9 % et celle du bas le quantile chi carré $\chi^2_{1350}$ à 0.1%. . . . .	71
IV.9	Expériences en batch (B1 : vert - B2 : noir) et expériences en fedbatch (FB1 : rouge - FB2 : bleu). Mesures et prédiction du modèle (IV.36 - IV.38) où $J(\theta) = 6.59$ (RMSE=8.03). . . . .	74
IV.10	Expériences en batch (B1 : vert - B2 : noir) et expériences en fedbatch (FB1 : rouge - FB2 : bleu). Mesures et prédiction du modèle (IV.39 - IV.40) où $J(\theta) = 7.06$ (RMSE=8.39). . . . .	75
IV.11	Expériences en batch (B1 : vert - B2 : noir) et expériences en fedbatch (FB1 : rouge - FB2 : bleu). Mesures et prédiction du modèle (IV.41 - IV.42) où $J(\theta) = 9.41$ (RMSE=8.18). . . . .	76
IV.12	Tableaux d'identifiabilité générés par le logiciel GenSSI pour le modèle (IV.41 - IV.42) avec 14 paramètres. Un carré noir aux coordonnées $(i, j)$ indique que le coefficient de la série génératrice non nul correspondant $j$ dépend du paramètre $i$ . Le tableau de gauche correspond à trois dérivées de Lie, tandis que le tableau de droite est celui du réduit. . . . .	79
IV.13	Validation croisée du modèle réduit (IV.41 - IV.42) avec l'expérience B3 (RMSE=7.05). . . . .	80
IV.14	Validation croisée du modèle réduit (IV.41 - IV.42) avec l'expérience B4 (RMSE=10.33). . . . .	80
IV.15	Tous les échantillons expérimentaux de la culture B1 (points verts avec barres d'erreur noires) ont une intersection non vide avec les intervalles de confiance à 95% (lignes pointillées) des concentrations simulées (lignes continues vertes). . . . .	81



---

## Liste des tableaux

I.1	Existence et stabilité locale des équilibres de (I.1) avec $n = 3$ . . . . .	11
I.2	Existence et stabilité locale des équilibres selon $(D, S_{in})$ , dans le cas $n = 2$ et $\Gamma_1 \cap \Gamma_2 = \emptyset$ . . . . .	12
II.1	Hypothèses de modélisation et description des taux de floculation et de défloculation. Tous les taux de croissance sont monotones. . . . .	16
II.2	Intervalles d'existence des équilibres positifs selon le cas. . . . .	18
II.3	Existence et stabilité locale des équilibres du système (II.2). . . . .	22
III.1	Conditions d'existence et de stabilité des équilibres dans le système (III.3). . . . .	46
III.2	Existence et stabilité locale des équilibres selon les régions du diagramme opératoire de la figure III.4, lorsque les courbes $\Upsilon_i$ ne se coupent pas. . . . .	49
IV.1	Concentration initiale $GF(0)$ ( $gL^{-1}$ ) et concentration d'alimentaire $GF_{in}$ ( $gL^{-1}$ ). . . . .	53
IV.2	Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne (Root-Mean-Square Error (RMSE) en anglais) et singularité, selon différents modèles et modes de culture. . . . .	61
IV.3	Classification des paramètres du modèle basé sur les données de 2B-2FB selon la norme L2 et la décomposition QR. . . . .	64
IV.4	Fortes corrélations des paramètres restants. . . . .	67
IV.5	Identification des conditions initiales de la fermentation B3 et B4 pour la validation croisée. . . . .	68
IV.6	Comparaison des quatre modèles candidats : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne (RMSE), nombre de dérivées de Lie (Nder), localement structurellement identifiable (s.l.i.) et globalement structurellement identifiable (s.g.i), limitation de mémoire (ML). . . . .	78
IV.7	Identification des conditions initiales des expériences en batch B3 et B4. . . . .	79

A.1	Résultats de l'identification des paramètres (avec des intervalles de confiance de 95%) du modèle (IV.1) considérant différentes combinaisons d'expériences pour l'identification des paramètres. . . . .	88
A.2	Résultats de l'identification des paramètres des modèles (IV.20), (IV.22), (IV.22-IV.23) et (IV.24-IV.26) en utilisant la combinaison de données 2B-2FB. . . . .	89
A.3	Résultats d'estimation des paramètres pour les 4 modèles candidats en utilisant les données expérimentales collectées dans 2 expériences en batch (B1 et B2) et 2 en fedbatch (FB1 et FB2) - les valeurs des paramètres sont données avec un intervalle de confiance de 95 %. . . . .	90

---

## Glossaire des notations

FOS	Fructo-Oligosaccharides
PEC	Principe d'Exclusion Compétitive
LES	Localement Exponentiellement Stable
GAS	Localement Asymptotiquement Stable
FIM	Matrice d'Information de Fisher
MLPCA	Analyse de la Composante Principale du Maximum de Vraisemblance (Maximum Likelihood Principal Component Analysis)
RMSE	Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne (Root-Mean-Square Error)
RCN	nombre de condition réciproque
s.g.i	globalement structurellement identifiable
s.l.i	localement structurellement identifiable
s.u.i	structurellement non identifiable
Nder	Nombre de Dérivés de Lie
ML	Limitation de Mémoire
$GF$	concentration de saccharose ( $gL^{-1}$ )
$GF_2$	concentration de 1-kestose ( $gL^{-1}$ )
$GF_3$	concentration du nystose ( $gL^{-1}$ )
$GF_4$	concentration du fructofuranosylnystose ( $gL^{-1}$ )
$F$	concentration du fructose ( $gL^{-1}$ )
$G$	concentration du glucose ( $gL^{-1}$ )
$X$	concentration de la biomasse ( $gL^{-1}$ )

$r_i, i = 1, \dots, 4$	Taux de réaction d'hydrolyse ( $gL^{-1}h^{-1}$ )
$r_i, i = 5, 6, 7$	Taux de réaction de transfructosylation ( $gL^{-1}h^{-1}$ )
$r_i, i = 8, 9$	Taux de réaction de la production de la biomasse ( $gL^{-1}h^{-1}$ )
$k_i, i = 1, \dots, 14$	Coefficients pseudo-stœchiométriques
$Y_F$	Coefficient de rendement de la biomasse à partir du fructose
$Y_G$	Coefficient de rendement de la biomasse à partir du glucose
$Vmh_{GF}$	Taux maximum d'hydrolyse pour le saccharose ( $gL^{-1}h^{-1}$ )
$Kmh_{GF}$	Constante de Michaelis–Menten pour le saccharose ( $gL^{-1}$ )
$Vmh_{GF_i}$	Taux maximum d'hydrolyse pour $GF_i$ ( $gL^{-1}h^{-1}$ )
$Kmh_{GF_i}$	Constante de Michaelis–Menten pour $GF_i$ ( $gL^{-1}$ )
$Kih_{GF_i}$	Constante d'inhibition du substrat pour $GF_i$ ( $gL^{-1}$ )
$VmT_{GF}$	Taux maximum de transfructosylation pour le saccharose ( $gL^{-1}h^{-1}$ )
$Kmst$	Constante de Michaelis–Menten pour le saccharose ( $gL^{-1}$ )
$Ksts$	Constante d'inhibition du substrat pour le saccharose ( $gL^{-1}$ )
$Kgst$	Constante d'inhibition compétitive pour le glucose
$VmT_{GF_i}$	Taux maximum de transfructosylation pour $GF_i$ ( $gL^{-1}h^{-1}$ )
$Kmt_{GF_i}$	Constante de Michaelis–Menten pour $GF_i$ ( $gL^{-1}$ )
$Kit_{GF_i}$	Constante d'inhibition compétitive pour $GF_i$
$\mu_{mF}$	Taux maximum de croissance spécifique pour le fructose ( $h^{-1}$ )
$K_F$	Constante de Monod du fructose ( $gL^{-1}$ )
$\mu_{mG}$	Taux maximum de croissance spécifique pour le glucose ( $h^{-1}$ )
$K_G$	Constante de Monod du glucose ( $gL^{-1}$ )
$V$	Volume de la culture ( $L$ )

---

# Introduction générale

Les recherches présentées dans ce mémoire s'inscrivent dans les domaines de modélisation et de l'analyse mathématique et numérique des équations différentielles ordinaires. Mon objectif est de contribuer à la recherche fondamentale et appliquée dans ce domaine. Plus précisément, je m'intéresse à l'écologie microbienne, la dynamique des populations, l'étude et le contrôle des systèmes biologiques avec des applications dans le traitement des eaux usées, la production de bioénergie et l'optimisation et le contrôle des processus biologiques.

Mes travaux sont classés en deux axes de recherche : le premier porte sur la modélisation du processus de production de Fructo-Oligosaccharides (FOS) en utilisant la théorie d'identification des paramètres afin de dériver et d'identifier des modèles mathématiques qui permettent de reproduire et prédire assez bien le processus à partir des données expérimentales réelles que j'ai recueillies au laboratoire des génies des procédés chimiques et biochimiques de l'Université de Mons (en Belgique) dans un bioréacteur en batch et fed-batch. En raison de leur nature bifidogène, les FOS sont classés dans la catégorie des prébiotiques à cause de leurs propriétés bénéfiques pour la santé humaine. Les FOS peuvent être utiles pour prévenir le cancer et ralentir la progression des tumeurs. Ils peuvent être également utilisés pour réduire les niveaux de phospholipides, de triglycérides et de cholestérol, ou pour aider à l'absorption intestinale du calcium et du magnésium. Les propriétés fonctionnelles, ainsi que le potentiel technologique des FOS les rendent largement attractifs pour les applications alimentaires et pharmaceutiques.

Mon deuxième axe porte sur le développement de modèles mathématiques plus cohérents avec les observations de la biodiversité des écosystèmes microbiens dans le monde réel à partir du modèle classique du chémostat. L'analyse mathématique de ces modèles permet de prédire le comportement asymptotique de processus de traitement des eaux usées selon les paramètres opératoires et de contrôle. Ces modèles mathématiques pourraient être utilisés pour maximiser la production d'énergie renouvelable à partir des déchets sous forme de biogaz qui est principalement transformé en chaleur et

en électricité. En effet, la planification des installations de traitement des eaux usées représente la meilleure opportunité pour aborder les impacts du changement climatique de notre époque et permet de traiter les problèmes potentiels comme la diminution des ressources en eau. Pour la réutilisation de l'eau en agriculture dans les régions semi-arides, comme la Tunisie, le traitement des eaux usées utilise la dépollution par voie biologique. Les micro-organismes (ou "biomasse") transforment la matière (ou substrat) présente dans les déchets sous forme organique. Ainsi, le traitement utilise les écosystèmes microbiens pour concentrer la pollution qu'il faudrait optimiser et contrôler en identifiant des modèles mathématiques appropriés.

Le chémostat est utilisé comme point de départ et joue un rôle important en tant que modèle en biologie mathématique pour des processus de traitement des eaux usées. Dans sa forme la plus simple, il s'agit d'un modèle de bioréacteur où les espèces microbiennes sont en compétition sur les nutriments disponibles. La dérivation et l'analyse d'un grand nombre de modèles de type chémostat se trouvent dans la monographie [106], voir aussi [47]. Le modèle classique du chémostat où  $n$  espèces sont en compétition pour une seule ressource  $S$  s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{S} &= D(S_{in} - S) - \sum_{i=1}^n \frac{1}{y_i} f_i(S)x_i, \\ \dot{x}_i &= [f_i(S) - D_i]x_i, \end{cases} \quad i = 1, \dots, n \quad (1)$$

où  $S(t)$  et  $x_i(t)$  désignent les concentrations, à l'instant  $t$ , du substrat (nutriment) et de l'espèce  $i$ ; les paramètres opératoires  $S_{in}$  et  $D$  représentent la concentration d'alimentation en substrat et le taux de dilution (ou débit d'alimentation) du chémostat, respectivement. Pour  $i = 1, \dots, n$ , la fonction  $f_i(\cdot)$  représente le taux de croissance de l'espèce  $i$  et  $y_i$  est le coefficient de rendement qui peut être égal à un, sans perte de généralité. Une hypothèse cruciale dans ce modèle classique du chémostat (1) est que les taux de croissance ne dépendent que de la concentration du substrat et qu'ils sont indépendants de la concentration des espèces microbiennes. Les taux de disparition  $D_i$  ne sont pas nécessairement égaux à  $D$  et peuvent être interprétés comme la somme du taux de dilution  $D$  et du taux de mortalité naturelle de l'espèce :  $D_i = D + a_i$ , où  $a_i \geq 0$ . Il est bien connu que pour (1), une seule espèce peut survivre à l'équilibre. En fait, à l'équilibre de (1), nous devons avoir

$$[f_i(S) - D_i]x_i = 0, \quad i = 1, \dots, n.$$

Si au moins deux espèces  $x_i$  et  $x_j$ , avec  $i \neq j$  sont présents à un équilibre, alors  $f_i(S) = D_i$  et  $f_j(S) = D_j$  sont deux équations à une seule variable  $S$  et, en général, ne peuvent pas avoir une solution. Par conséquent, en général, outre l'équilibre de lessivage  $\mathcal{E}_0$  où  $S = S_{in}$  et  $x_i = 0$ ,  $i = 1, \dots, n$ , où il y a exclusion de toutes les espèces, le modèle (1) ne peut avoir que des équilibres  $\mathcal{E}_i$  où  $S = \lambda_i$  est une solution de l'équation  $f_i(S) = D_i$ ,  $x_i = \frac{D_i}{D_i}(S_{in} - \lambda_i)$ , et  $x_j = 0$  pour  $j \neq i$ , c'est-à-dire toutes les espèces sauf une disparaissent. Cet équilibre n'a de sens que si  $\lambda_i < S_{in}$ .

Les  $\lambda_i$  sont appelés *seuil de croissance* (en anglais *break-even concentration*). Si les espèces sont

ordonnées de telle sorte que  $\lambda_1 < \lambda_i$  pour tout  $i > 1$ , il est bien connu que l'équilibre  $\mathcal{E}_1$  est localement asymptotiquement stable et tous les autres équilibres  $\mathcal{E}_0$  et  $\mathcal{E}_i$ ,  $i > 1$ , sont instables [106]. Par conséquent, à l'équilibre, seule l'espèce avec le plus faible seuil de croissance survit, c'est l'espèce qui consomme moins de nutriment que ses compétiteurs pour atteindre son équilibre. L'un des principaux résultats concernant le système (1) est connu sous le nom de *Principe d'Exclusion Compétitive* (PEC), d'après Hardin [46]. Ce résultat affirme que l'équilibre localement stable  $\mathcal{E}_1$  est en fait globalement attractif lorsque  $D_i = D$ . Cependant, la stabilité globale pour des fonctions de croissance  $f_i$  monotones et sans restriction sur les  $D_i$  reste un problème mathématique ouvert [70]. Le PEC a été établi par plusieurs auteurs sous diverses hypothèses : Hsu et al. [52] ont montré la stabilité asymptotique globale de  $\mathcal{E}_1$  dans le cas de la cinétique de Michaelis–Menten (ou Monod) [79] et le même taux de disparition  $D_i$ , Hsu [51] a étendu l'étude de [52] avec des taux de disparition distincts en utilisant un argument de Lyapunov–LaSalle, Wolkowicz et Lu [117] ont étendu le résultat de [51] à une classe générale de taux de croissance, y compris les fonctions de croissance monotones et non monotones qui rendent compte des phénomènes de saturation et d'inhibition. Sari et Mazenc [98] ont étendu le résultat de [117] à des coefficients de rendement variables, en fonction de la concentration du substrat. Sari [94, 95] a proposé une nouvelle fonction de Lyapunov qui est une extension des fonctions Lyapunov utilisées dans [51, 117]. Pour les modèles de chémostat, ce PEC peut être considéré comme la règle  $R^*$  de Tilman [110].

Bien que cette prédiction théorique ait été corroborée par les expériences de Hansen et Hubbell [45], la biodiversité présente dans la nature et dans les écosystèmes microbiens, ainsi que dans les processus de traitement des eaux usées semble contredire le PEC [100, 102]. Par exemple, dans les écosystèmes aquatiques, plusieurs espèces phytoplanctoniques en compétition pour certaines ressources peuvent coexister [56, 100]. Cette biodiversité est également observée en laboratoire, avec des cultures mixtes comprenant au moins deux compétiteurs pour une seule ressource [49, 102]. Ainsi, le modèle classique du chémostat (1) est incapable de reproduire la réalité même qualitativement et il semble nécessaire d'étendre ce modèle où de nouvelles hypothèses devraient être considérées afin de concilier la théorie mathématique et les résultats expérimentaux. En fait, cela a déclenché de nombreuses recherches mathématiques visant à étendre le modèle (1) pour mettre la théorie et les observations en meilleure conformité.

Ce mémoire est structuré comme suit : dans le chapitre I, qui synthétise les principaux résultats du papier Abdellatif et al. [1], on étudie un premier mécanisme de coexistence qui est la compétition intraspécifiques entre les individus d'une même population de micro-organismes. On considère un modèle du chémostat avec plusieurs espèces en compétition pour une seule ressource avec des taux de croissance monotones et des taux de dilution distincts. En utilisant le concept de la *caractéristique à l'équilibre*, on présente une caractérisation géométrique de l'existence et de la stabilité de tous les équilibres. De plus, on fournit des conditions nécessaires et suffisantes sur les paramètres de contrôle du système pour avoir un équilibre positif de coexistence. En utilisant une fonction de Lyapunov,

un résultat de stabilité globale est donné pour le modèle de compétition avec plusieurs espèces. Le diagramme opératoire décrit le comportement asymptotique de ce modèle selon les paramètres de contrôle et illustre l'effet de la compétition intraspécifique sur la région de coexistence de l'espèce. Ces résultats sont publiés dans [1] et n'ont pas été étudiés dans ma thèse [23].

Dans le chapitre II, qui présente une synthèse de mes papiers Fekih-Salem et al. [28, 30], on analyse un deuxième mécanisme de coexistence qui est la floculation. La première partie de ce chapitre représente, à notre connaissance, une première étude d'un modèle de floculation avec une classe générale des taux de croissance. Plus précisément, on considère une seule ressource limitante et une seule espèce microbienne qui se présente sous deux formes : des bactéries isolées et des bactéries attachées. L'analyse mathématique et les simulations numériques montrent que le modèle révèle un ensemble très riche de comportements possibles : coexistence, bistabilité et apparition de cycles limites instables via des bifurcations de Hopf sous-critiques. Ces résultats publiés dans [28] sont surprenants et inédits au sens où ils ne peuvent pas se produire dans le modèle classique du chémostat.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, on considère un autre modèle de floculation où les bactéries isolées peuvent s'agréger non seulement avec les bactéries isolées, mais aussi avec les bactéries en floes. On a considéré également la mortalité de ces bactéries afin d'étudier leur effet sur le comportement du système. L'analyse théorique du modèle considérant la mortalité est un problème difficile car le modèle n'est plus réduit à un système dans le plan, comme dans le cas où les taux de dilution du substrat et de la biomasse sont égaux. Avec les mêmes taux de dilution, il est bien connu que le modèle de floculation peut avoir un unique équilibre positif stable tant qu'il existe [43]. Sans mortalité et avec des taux de dilution différents, le système peut avoir une multiplicité des équilibres positifs qui ne peuvent apparaître ou disparaître que par une bifurcation nœud-col ou transcritique [23, 26]. Contrairement au cas sans mortalité, sous l'effet joint de la floculation et de la mortalité, le modèle peut subir des bifurcations de Hopf supercritiques ou des bifurcations homocliniques, avec l'apparition ou la disparition d'une orbite périodique stable. Ainsi, la coexistence peut se produire autour d'un équilibre positif ou également autour d'oscillations périodiques. Ces résultats sont publiés dans Fekih-Salem et al. [28, 30] et n'ont pas été étudiés dans ma thèse [23].

En supposant que la dynamique de floculation et de défloculation soit plus rapide par rapport à la croissance des espèces, on a construit un modèle réduit de plusieurs espèces via la théorie de perturbations singulières dans lequel les fonctions de croissance et le taux de dilution dépendent de la densité de l'espèce. Ce résultat est original et a été publié dans Fekih-Salem et al. [26]. Ces modèles s'appellent des modèles densité-dépendants qui représentent le troisième mécanisme de coexistence que j'ai étudié dans le cadre de la maintenance des écosystèmes microbiens.

Dans le chapitre III, on considère un modèle de deux espèces microbiennes en compétition pour une seule ressource dans le chémostat avec des taux de croissance généraux de densité-dépendants intra et interspécifiques. En considérant l'effet de la mortalité de ces espèces microbiennes, les taux de disparition sont distincts pour chaque espèce. Afin de comprendre les effets des interférences intra

et interspécifiques, ce modèle général est d'abord étudié en déterminant les conditions d'existence et de stabilité locale des points d'équilibre. Avec le même taux de disparition, le modèle peut être réduit à un système dans le plan, puis les résultats de stabilité globale pour chaque point d'équilibre sont dérivés. Les diagrammes opératoires montrent le comportement du modèle selon les paramètres opératoires et illustrent l'effet des interférences intra et interspécifiques sur la disparition d'une région de coexistence et l'apparition d'une région de bistabilité. Lorsque les termes d'interférence interspécifiques sont suffisamment petits, on démontre la convergence globale vers l'équilibre de coexistence pour toute condition initiale positive. Lorsque l'interférence interspécifique est suffisamment grande, ce système présente une bistabilité où la sortie de la compétition dépend de la condition initiale. Ces résultats sont publiés dans Fekih-Salem et al. [27].

Dans le chapitre IV, j'ai réussi à identifier un modèle dynamique d'un bioprocédé produisant des FOS à l'aide de données expérimentales collectées dans un bioréacteur en batch et fed-batch. Le modèle comprend la croissance des champignons *Aureobasidium pullulans* et les réactions enzymatiques qui sont divisées en réactions d'hydrolyse, représentant les FOS et la dégradation du saccharose (sucre de canne) et les réactions de transfructosylation qui décrivent la synthèse des FOS. Comme un résultat de cette description relativement détaillée, le modèle contient un grand ensemble de paramètres inconnus (25 paramètres cinétiques et 16 coefficients pseudo-stœchiométriques). À l'aide de l'ensemble de données expérimentales disponibles, l'identification des paramètres est réalisée en utilisant la méthode des moindres carrés pondérés non linéaires. L'analyse de sensibilité et la matrice d'information de Fisher sont utilisées pour simplifier progressivement le modèle à 15 paramètres cinétiques et à huit coefficients pseudo-stœchiométriques. Le modèle mécaniste résultant fournit des prédictions satisfaisantes en validation directe et croisée.

Mon deuxième objectif consiste à dériver dans ce chapitre IV un modèle dynamique macroscopique de production de FOS à partir de séries de données expérimentales. Le modèle doit être de faible dimension afin de pouvoir l'identifier sur la base des données disponibles et pour pouvoir l'optimiser et le contrôler. Alors, une analyse de la composante principale du maximum de vraisemblance est utilisée pour déterminer le nombre approprié de réactions et la stœchiométrie correspondante. En outre, une structure cinétique basée sur les produits de facteurs de Monod est choisie pour la simplicité. Les paramètres du modèle sont estimés à l'aide de la méthode des moindres carrés pondérés et la simplification du modèle est effectuée de manière systématique, étape par étape en éliminant les paramètres associés à des grandes incertitudes. De plus, l'identifiabilité structurelle du modèle est confirmée à l'aide de la série génératrice et du logiciel GenSSI. L'identification est réalisée avec succès et a donné des résultats satisfaisants en validation directe et croisée. Les incertitudes sur les paramètres sont faibles et la prédiction du modèle correspond bien aux données expérimentales. Ces résultats sont publiés dans Fekih-Salem et al. [25, 33, 34, 103].

Enfin, la conclusion générale synthétise les messages les plus cruciaux obtenus dans ce mémoire et présente mes travaux en cours, ainsi que des extensions possibles. Les résultats de l'identification

des paramètres du chapitre sont présentés dans l'annexe A. Une liste de mes travaux et publications est présentée dans l'annexe B. Les preuves de tous les résultats de ce mémoire se trouvent dans [1, 25, 27, 28, 30, 33].

---

---

# Chapitre I

---

## La compétition

### 1 Introduction

Afin d'expliquer la coexistence des espèces microbiennes dans un chémostat, des approches reposent sur la prise en compte, des interactions interspécifiques entre les populations de micro-organismes et/ou des interactions intraspécifiques entre les individus eux-mêmes d'une même population. Wolkowicz et Lu [118] ont analysé deux modèles considérant des interférences soit intraspécifiques soit interspécifiques dans la dynamique de deux espèces. Dans le cas des interférences intraspécifiques, il existe un équilibre de coexistence localement asymptotiquement stable. Dans le cas des interférences interspécifiques, il existe un équilibre de coexistence, mais il est instable [118]. Le cas des interactions intra et interspécifiques a été considéré dans Fekih Salem et al. [23, 31]. Il a été démontré qu'il peut y avoir multiplicité d'équilibres positifs Localement Exponentiellement Stables (LES) avec bistabilité où le comportement asymptotique du système dépend de la condition initiale.

De Leenheer et al. [69] ont proposé un modèle du chémostat où  $n$  espèces sont en compétition sur un seul nutriment en considérant que les taux de mortalité sont dus aux effets de surpopulation. Les auteurs ne s'intéressaient qu'à l'équilibre positif. Ils exigent que les taux de mortalité de toutes les espèces soient suffisamment grands pour prouver l'existence d'un équilibre positif. Ils utilisent la théorie des systèmes dynamiques monotones pour une interconnexion de deux systèmes d'entrée-sortie afin de montrer un résultat de stabilité quasi-globale de l'équilibre positif.

Le but de ce premier chapitre est de donner une analyse assez compréhensive du modèle de De Leenheer et al. [69]. En utilisant le concept de la *caractéristique à l'équilibre* introduit par Lobry et al. [74, 75], on présente une caractérisation géométrique qui décrit tous les équilibres du modèle et leur stabilité, non seulement l'équilibre positif comme dans [69]. On donne une condition nécessaire et suffisante pour l'existence d'un équilibre positif de coexistence, non seulement une condition suffisante comme dans [69]. En particulier, on montre que si les taux de mortalité de toutes les espèces sont positifs, alors il existe un équilibre de coexistence qui est stable si la concentration d'alimentation en substrat est assez grande. Ainsi, la condition suffisante (les taux de mortalité de toutes les espèces sont suffisamment grands) donnée par [69] n'est pas nécessaire. Ces résultats ont été obtenus dans [23].

Dans ce travail, on généralise la fonction de Lyapunov proposée par Wolkowicz et Lu [118] dans le

cas de deux espèces au cas de  $n$  espèces afin de montrer la stabilité globale de l'équilibre d'extinction de toutes les espèces sauf celle ayant le plus faible seuil de croissance. Enfin, on étudie le diagramme opératoire du modèle afin de déterminer le comportement du système selon les paramètres de contrôle (taux de dilution et concentration d'alimentation). Cette question n'a pas été considérée dans [23, 69]. On montre que le diagramme opératoire est indépendant du paramètre de compétition intraspécifique de l'espèce la plus faible.

Dans ce premier chapitre, on peut ne pas faire l'hypothèse qu'il y a compétition intraspécifique de l'espèce la plus faible contrairement à la littérature où il est apparemment toujours supposé que tous les paramètres de compétition intraspécifiques sont positifs [23, 31, 69, 74, 75, 118]. Ruan et al. [91] ont considéré un modèle de deux compétiteurs et une proie dont l'un des compétiteurs présente un taux de mortalité densité-dépendant. Il démontre que les deux compétiteurs peuvent coexister sur la seule proie. De manière similaire à ce qui a été montré dans [91], nos résultats démontrent que deux compétiteurs peuvent coexister quand seul le compétiteur le plus efficace présente une compétition intraspécifique. Cette coexistence n'est pas surprenante, car l'absence de compétition intraspécifique pour la plus faible espèce a un effet bénéfique sur sa capacité de survie avec les espèces les plus efficaces.

## 2 Étude du modèle de compétition à $n$ espèces

On considère le modèle, introduit par De Leenheer et al. [69], où  $n$  espèces sont en compétition sur un seul nutriment dans un chémostat avec des interactions intraspécifiques linéaires. Ce modèle s'écrit comme suit :

$$\begin{cases} \dot{S} &= D(S_{in} - S) - \sum_{i=1}^n f_i(S)x_i \\ \dot{x}_i &= [f_i(S) - a_i x_i - D_i]x_i, \quad i = 1, \dots, n \end{cases} \quad (\text{I.1})$$

où  $S(t)$  désigne la concentration du substrat ;  $x_i(t)$  désigne la concentration de la  $i^{\text{ème}}$  population de micro-organismes ;  $S_{in}$  et  $D$  désignent la concentration du substrat à l'entrée du chémostat et le taux de dilution, respectivement ;  $D_i$  désigne le taux de disparition de l'espèce  $i$  qui est égal à la somme du taux de mortalité de l'espèce  $i$  et du taux de dilution.  $a_i$  est un paramètre positif donnant lieu au taux de mortalité  $a_i x_i$  qui est dû aux interactions intraspécifiques entre les individus d'une même population et  $f_i(\cdot)$  représente le taux de croissance de l'espèce  $i$ . On fait l'hypothèse suivante sur les taux de croissance :

(H1) Pour  $i = 1, \dots, n$ ,  $f_i(0) = 0$  et pour tout  $S > 0$ ,  $f'_i(S) > 0$ .

L'hypothèse (H1) signifie que la croissance peut avoir lieu si et seulement si le substrat est présent. De plus, le taux de croissance de chaque espèce augmente avec la concentration du substrat.

Afin de déterminer l'existence et le comportement asymptotique des équilibres du système (I.1) en fonction des paramètres de contrôle  $D$  et  $S_{in}$ , on utilise le concept de la *caractéristique à l'équilibre*

## I.2 Étude du modèle de compétition à $n$ espèces

---

introduit par Lobry et al. [74, 75]. Dans la suite, on étudie l'existence des équilibres du système (I.1) sous l'hypothèse (H1) et pour tout  $a_i > 0$ ,  $i = 1, \dots, n$ . Si l'équation  $f_i(S) = D_i$  admet une solution, alors on prend  $\lambda_i = f_i^{-1}(D_i)$ . Sinon, on prend  $\lambda_i = +\infty$ . On suppose que les espèces  $x_i$  sont numérotées de telle sorte que

$$\lambda_1 < \lambda_2 < \dots < \lambda_n.$$

Afin de déterminer les équilibres de (I.1), on résout le système suivant :

$$\begin{cases} 0 = D(S_{in} - S) - \sum_{i=1}^n f_i(S)x_i \\ 0 = [f_i(S) - a_i x_i - D_i]x_i, \quad i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (\text{I.2})$$

Pour simplifier les écritures, on introduit les fonctions suivantes, pour  $i = 1, \dots, n$  :

$$h_i(S) = \begin{cases} \frac{f_i(S) - D_i}{a_i} f_i(S) & \text{si } S > \lambda_i \\ 0, & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{I.3})$$

et

$$H(S) = D(S_{in} - S) - \sum_{i=1}^n h_i(S).$$

Si  $x_i = 0$  pour tout  $i = 1, \dots, n$ , alors  $S = S_{in}$  à partir de la première équation de (I.2). Cela correspond à l'équilibre de lessivage  $E_0 = (S_{in}, 0, \dots, 0)$ , qui existe toujours. Si  $x_i \neq 0$ , pour tout  $i = 1, \dots, n$ , on déduit de l'équation  $i + 1$  de (I.2) que,

$$x_i = \frac{f_i(S) - D_i}{a_i},$$

qui est positif si et seulement si  $S > \lambda_i$ . De la première équation de (I.2), on déduit que  $H(S) = 0$ . Comme  $H$  est décroissante sur  $[\lambda_n, +\infty[$  et  $h_n(\lambda_n) = 0$ ,

$$H(\lambda_n) = D(S_{in} - \lambda_n) - \sum_{k=1}^{n-1} h_k(\lambda_n) \quad \text{et} \quad H(S_{in}) = - \sum_{i=1}^n h_i(S_{in}),$$

il existe une unique solution  $S^* > \lambda_n$  de l'équation  $H(S) = 0$  si et seulement si  $H(\lambda_n) > 0$ , c'est-à-dire,

$$S_{in} > \bar{\lambda}_n \quad \text{avec} \quad \bar{\lambda}_n = \lambda_n + \frac{1}{D} \sum_{k=1}^{n-1} h_k(\lambda_n).$$

Par conséquent, on a le résultat suivant :

**Proposition I.1.** *Le système (I.1) admet un unique équilibre positif  $E^* = (S^*, x_1^*, \dots, x_n^*)$  si et seulement si*

$$S_{in} > \bar{\lambda}_n.$$

## Chapitre I. La compétition

Afin d'identifier les autres équilibres correspondants à l'extinction d'une ou de plusieurs espèces, on introduit la définition suivante :

**Définition I.1.** On définit la caractéristique à l'équilibre par l'ensemble des graphes de la fonction  $y = 0$  et des fonctions  $y = h_J(S)$  où

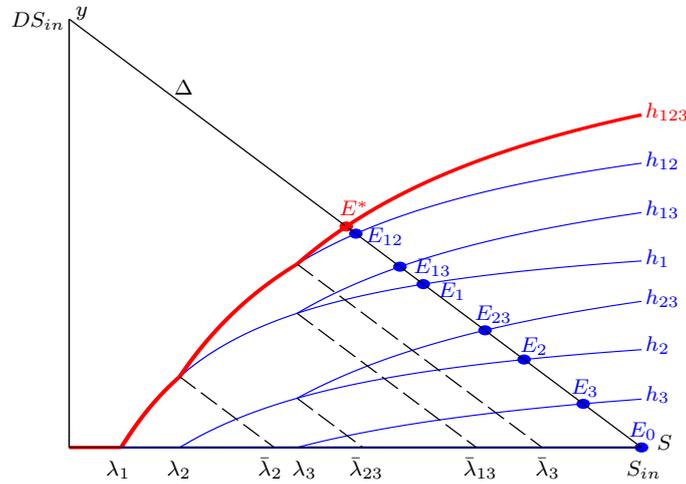
$$h_J = \sum_{i \in J} h_i,$$

avec  $J$  un sous ensemble de  $\{1, \dots, n\}$ , défini pour  $S \geq \max\{\lambda_j : j \in J\}$ .

À partir de la première équation de (I.2), pour toute valeur fixée de  $S_{in}$ , les équilibres sont obtenus en prenant les intersections de la droite  $\Delta$  d'équation  $y = D(S_{in} - S)$  avec les caractéristiques à l'équilibre  $y = 0$  et  $y = h_J(S)$ ,  $J \subset \{1, \dots, n\}$ , (voir figure I.1, pour  $n = 3$ ).

En utilisant le Lemme 6.3 de Fekih-Salem et al. [26], on détermine le comportement asymptotique des équilibres du système (I.1) dans le résultat suivant :

**Proposition I.2.** Soient  $D$  et  $S_{in}$  fixés. L'équilibre avec la plus petite composante  $S$  est LES. Tous les autres équilibres sont instables.



**Fig. I.1** – Caractéristiques à l'équilibre pour  $n = 3$ . En rouge [bleu] la partie de la caractéristique qui correspond aux équilibres LES [resp. instables].

Table I.1 résume les résultats précédents où la lettre S (resp. I) signifie stable (resp. Instable). L'absence de lettre signifie que l'équilibre correspondant n'existe pas.

Le résultat suivant prouve la stabilité globale de l'équilibre  $E_1 = (S_1, \bar{x}_1, 0, \dots, 0)$  correspondant à l'extinction de toutes les espèces sauf celle qui a le plus faible seuil de croissance.

**Tab. I.1** – Existence et stabilité locale des équilibres de (I.1) avec  $n = 3$ .

Condition	$E_0$	$E_1$	$E_2$	$E_{12}$	$E_3$	$E_{23}$	$E_{13}$	$E^*$
$S_{in} < \lambda_1$	S							
$\lambda_1 < S_{in} < \lambda_2$	I	S						
$\lambda_2 < S_{in} < \bar{\lambda}_2$	I	S	I					
$\bar{\lambda}_2 < S_{in} < \lambda_3$	I	I	I	S				
$\lambda_3 < S_{in} < \bar{\lambda}_{23}$	I	I	I	S	I			
$\bar{\lambda}_{23} < S_{in} < \bar{\lambda}_{13}$	I	I	I	S	I	I		
$\bar{\lambda}_{13} < S_{in} < \bar{\lambda}_3$	I	I	I	S	I	I	I	
$S_{in} > \bar{\lambda}_3$	I	I	I	I	I	I	I	S

**Proposition I.3.** *On suppose que  $\lambda_1 < S_{in} < \bar{\lambda}_2$  et qu'il existe des constantes  $\alpha_i > 0$ , pour chaque  $i \geq 2$  vérifiant  $\lambda_i < S_{in}$  telles que*

$$\max_{0 < S < \lambda_1} g_i(S) \leq \alpha_i \leq \min_{\lambda_i < S < S_{in}} g_i(S) \quad (\text{I.4})$$

où

$$g_i(S) = \frac{f_i(S)}{f_1(S_1)} \frac{f_1(S) - f_1(S_1)}{f_i(S) - D_i} \frac{S_{in} - S_1}{S_{in} - S}.$$

Alors, l'équilibre  $E_1$  est Globalement Asymptotiquement Stable (GAS) pour le système (I.1) pour toute condition initiale avec  $x_1(0) > 0$ .

### 3 Diagramme opératoire

Le diagramme opératoire décrit le comportement asymptotique du système (I.1) lorsque la concentration d'alimentation en substrat  $S_{in}$  et le débit d'alimentation  $D$  varient. Dans le modèle (I.1), chaque paramètre  $D_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , peut être écrit sous la forme  $D_i = D + A_i$ ,  $A_i \geq 0$  où  $A_i$  peut être interprété comme le taux de mortalité naturelle spécifique de l'espèce  $i$ .

On note d'abord  $\bar{m}_i = \sup_{S \geq 0} f_i(S) - A_i$  et on suppose que  $\bar{m}_i > 0$ . On définit la fonction inverse  $F_i$  de la fonction croissante  $f_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , de sorte que

$$S = F_i(D) \Leftrightarrow f_i(S) = D + A_i, \quad \text{pour tout } S \in [0, +\infty[ \text{ et } D \in [0, \bar{m}_i[.$$

Notons que cette fonction  $F_i$  peut être calculée explicitement dans le cas des fonctions de croissance de type Monod considérées dans la Section 6 de [1]. Dans ce qui suit, on suppose, sans perte de généralité, que

$$F_1(D) < F_2(D) < \dots < F_n(D), \quad \text{pour tout } D \in ]0, \bar{m}_n[.$$

Pour illustrer le diagramme opératoire, on définit également les fonctions suivantes :

$$F_J : ]0, \bar{m}_{\bar{j}}[ \longrightarrow ]0, +\infty[$$

$$D \longrightarrow F_{\bar{j}}(D) + \frac{1}{D} \sum_{j \in J} h_j(F_{\bar{j}}(D)),$$

où  $J$  est un sous-ensemble non vide de  $\{1, \dots, n\}$  et  $\bar{j} = \max\{j : j \in J\}$ . Soit  $\Gamma_J$  la courbe d'équation  $S_{in} = F_J(D)$ . Ainsi, il existe  $2^{n-1}$  courbes qui séparent le plan  $(D, S_{in})$  en régions d'existence et de stabilité des différents équilibres. Puisque les fonctions  $F_J$  ne dépendent que de  $a_1, \dots, a_{n-1}$ , les régions du diagramme opératoire sont indépendantes de  $a_n$ . Ainsi, la compétition intraspécifique de l'espèce la moins compétitive n'a aucun effet sur la région de coexistence. Pour une meilleure compréhension, on illustre les résultats précédents dans les cas  $n = 2$  et  $3$ , où les valeurs des paramètres sont fournis dans le tableau 5 de [1].

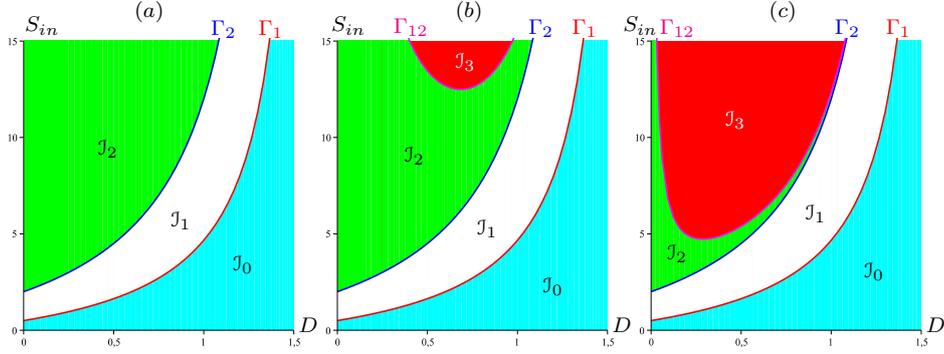
Dans le cas  $n = 2$ , les courbes  $\Gamma_i$ ,  $i = 1, 2$  et  $\Gamma_{12}$  séparent le plan opératoire  $(D, S_{in})$  en quatre régions notées  $\mathcal{J}_k$ ,  $k = 0, \dots, 3$  (voir figure I.2(b-c)). Le tableau I.2 montre l'existence et la stabilité locale des équilibres dans les régions  $\mathcal{J}_k$ ,  $k = 0, \dots, 3$ , lorsque les courbes  $\Gamma_1$  et  $\Gamma_2$  ne se coupent pas. Notons que le cas où les courbes  $\Gamma_i$  se coupent peut être traité de la même manière.

**Tab. I.2** – Existence et stabilité locale des équilibres selon  $(D, S_{in})$ , dans le cas  $n = 2$  et  $\Gamma_1 \cap \Gamma_2 = \emptyset$ .

Région	$E_0$	$E_1$	$E_2$	$E^*$
$(D, S_{in}) \in \mathcal{J}_0$	S			
$(D, S_{in}) \in \mathcal{J}_1$	I	S		
$(D, S_{in}) \in \mathcal{J}_2$	I	S	I	
$(D, S_{in}) \in \mathcal{J}_3$	I	I	I	S

La transition de la région  $\mathcal{J}_0$  à la région  $\mathcal{J}_1$  par la courbe  $\Gamma_1$  (la courbe rouge) correspond à une bifurcation transcritique entre  $E_0$  et  $E_1$  où l'équilibre  $E_0$  devient instable (point col) avec apparition d'un équilibre  $E_1$  qui est un nœud stable. La transition de la région  $\mathcal{J}_1$  à la région  $\mathcal{J}_2$  par la courbe  $\Gamma_2$  (la courbe bleue) correspond à une bifurcation transcritique entre  $E_0$  et  $E_2$  où l'équilibre  $E_0$  reste un point col avec apparition d'un équilibre  $E_2$  qui est un col. La transition de la région  $\mathcal{J}_2$  à la région  $\mathcal{J}_3$  par la courbe  $\Gamma_{12}$  (la courbe magenta) correspond à une bifurcation transcritique entre  $E_1$  et  $E^*$  où l'équilibre  $E_1$  devient instable (point col) avec apparition d'un équilibre  $E^*$  qui est un nœud stable.

Lorsque  $a_1 = 0$ , le diagramme opératoire correspond à celui du modèle classique du chémostat (voir figure I.2(a)). L'augmentation de  $a_1$  aboutit à l'émergence de la région de coexistence  $\mathcal{J}_3$  et à la réduction de la région  $\mathcal{J}_2$  correspondant à l'exclusion compétitive de la deuxième espèce (voir figure I.2(b-c)). Ainsi, la compétition intraspécifique de l'espèce la plus compétitive mène à l'occurrence d'une région de coexistence avec des changements de sa taille.



**Fig. I.2** – Émergence de la région de coexistence  $\mathcal{J}_3$  : (a)  $a_1 = 0$ , (b)  $a_1 = 0.15$  et (c)  $a_1 = 1.5$ .

## 4 Conclusion

Dans ce chapitre, on a considéré le modèle mathématique décrivant la compétition multi-espèces pour une seule ressource dans un chimostat proposé par De Leenheer et al. [69]. Pour des fonctions de croissance monotones et des taux de dilution distincts, on a démontré que le résultat de la compétition ne satisfait pas toujours le PEC qui prédit qu’une seule espèce peut exister à long terme. Selon les paramètres de contrôle, on a montré que plusieurs espèces peuvent coexister : le système admet un et un seul équilibre LES où un certain nombre  $p \leq n$  d’espèces sont présentes. Pour les autres équilibres, les espèces présentes sont inférieures à  $p$  et tous ces équilibres sont instables.

Si les valeurs des paramètres intraspécifiques de toutes les espèces sont positives, on a montré l’existence d’un équilibre positif qui est stable à partir d’un certain seuil de la concentration d’alimentation. On a déterminé précisément la région du diagramme opératoire dans laquelle il y a coexistence de toutes les espèces. On a généralisé la fonction de Lyapunov proposée par Wolkowicz et Lu [118] pour montrer la stabilité globale de l’équilibre d’extinction de toutes les espèces sauf celle ayant le plus faible seuil de croissance. Le résultat de la stabilité globale de l’équilibre où une seule espèce est présente, dans le cas où il est LES, impose certaines hypothèses sur les fonctions de croissance, qui ne sont pas nécessairement vérifiées pour toutes les fonctions monotones. On conjecture que le résultat est vrai pour toutes les fonctions de croissance monotones. Le problème est certainement aussi difficile que celui du problème classique sans compétition intraspécifique qui reste encore ouvert. Un autre problème ouvert intéressant pour un travail ultérieur est de trouver des fonctions de Lyapunov montrant la stabilité globale de l’équilibre de coexistence sous certaines hypothèses sur les fonctions de croissance.

Le diagramme opératoire décrit les régions du plan  $(D, S_{in})$  dans lesquelles les différents comportements asymptotiques du système se produisent. Ce diagramme est d’une grande importance dans la littérature appliquée, car il permet de déterminer les limites critiques des paramètres opératoires pour le bon fonctionnement du chimostat et la protection des espèces compétitives les plus faibles dans les écosystèmes microbiens. Par exemple, pour maintenir la coexistence des espèces dans le chimostat,

## Chapitre I. La compétition

---

les valeurs des paramètres de contrôle  $D$  et  $S_{in}$  doivent être choisis dans la région de coexistence et non pas dans les autres régions où il y a exclusion d'au moins une espèce. On a montré comment la compétition intraspécifique des  $n - 1$  espèces les plus efficaces introduit une région de coexistence de  $n$  espèces, tandis que le taux de mortalité de l'espèce la moins compétitive n'a aucun effet sur les régions du diagramme opératoire.

Lorsque les termes de compétition intraspécifiques des  $n - 1$  espèces les plus fortes sont nuls, on retrouve le diagramme opératoire du modèle classique du chémostat. L'augmentation de ces termes réduit les régions d'exclusion compétitive et étend la région de coexistence [1].

---

---

# Chapitre II

---

## La Flocculation

### 1 Introduction

Comprendre et exploiter le processus de flocculation paraît comme un enjeu majeur pour aborder les problèmes contemporains dans les domaines du traitement des eaux usées et du développement des énergies renouvelables et d'améliorer les futurs bioprocédés. En fait, la flocculation est un processus physique et chimique dans lequel les bactéries isolées ou planctoniques s'agrègent naturellement, de manière réversible, les unes aux autres pour former des floccs macroscopiques. Ce mécanisme d'attachement pourrait être sur une paroi comme les biofilms [17, 59] ou simplement une formation de floccs ou d'agrégats [109]. Ce phénomène permet de motiver la coexistence des espèces microbiennes. En effet, l'espèce la plus compétitive peut inhiber sa propre croissance par la formation de floccs où elle consomme moins de substrat que l'espèce la moins compétitive, étant donné que cet accès au substrat est proportionnel à la surface extérieure du flocc.

Haegeman et al. [42] ont analysé l'effet de la flocculation sur la dynamique de croissance avec un nombre arbitraire de bactéries dans les floccs. Haegeman et Rapaport [43] ont proposé un modèle de compétition de deux espèces microbiennes sur un seul nutriment avec des floccs de deux bactéries planctoniques, les mêmes taux de dilution et des fonctions de croissance monotones. En supposant que l'espèce la plus compétitive inhibe sa croissance par la formation de floccs, il peut y avoir coexistence entre les deux espèces. Une extension de ce modèle a été étudiée dans Fekih-salem et al. [32] sans négliger la consommation du substrat par les bactéries attachées, mais en supposant qu'elles consomment moins de substrat que les bactéries isolées, car les bactéries à la surface des floccs ont un accès plus facile au substrat que les bactéries à l'intérieur des floccs.

Dans Fekih-salem et al. [26], on a proposé un modèle de flocculation de  $n$  espèces qui généralise plusieurs modèles [62, 85, 107] qui ont été considérés dans la littérature. Dans la suite, on considère

le modèle de flocculation suivant où les trois premières équations ont été introduites dans [26] :

$$\begin{cases} \dot{S} &= D(S_{in} - S) - f(S)u - g(S)v - f_2(S)x_2 \\ \dot{u} &= (f(S) - D_0)u - A(\cdot)u + B(\cdot)v \\ \dot{v} &= (g(S) - D_1)v + A(\cdot)u - B(\cdot)v \\ \dot{x}_2 &= (f_2(S) - D_2)x_2 \end{cases} \quad (\text{II.1})$$

où  $u(t)$  et  $v(t)$  désignent, respectivement, les concentrations de la population de micro-organismes planctoniques et des bactéries attachées à l'instant  $t$ ;  $f(\cdot)$ ,  $g(\cdot)$  et  $f_2(\cdot)$  représentent, respectivement, les taux de croissance des bactéries isolées et attachées de la première espèce et de la seconde espèce;  $D_0$ ,  $D_1$  et  $D_2$  représentent, respectivement, les taux de disparition des bactéries isolées et attachées de la première espèce et de la seconde espèce;  $A(\cdot)u$  et  $B(\cdot)v$ , désignent, respectivement, les taux de flocculation et de déflocculation. Exactement comme dans [43], on suppose que la deuxième espèce qui est la moins compétitive n'a pas besoin d'inhiber sa croissance par un mécanisme de flocculation pour coexister avec l'espèce la plus compétitive.

Le tableau II.1 résume les hypothèses de modélisation et décrit les taux de flocculation et de déflocculation utilisés dans la littérature. Notons que  $W = v/v_{\max}$  où  $v_{\max}$  désigne la densité surfacique maximale des bactéries adhérentes et  $G(\cdot)$  est une fonction décroissante. Les termes  $a$  et  $b$  sont des constantes positives. Dans la littérature [8, 120, 121], les taux d'attachement/détachement ont été considérés comme étant assez variables selon les conditions de mélange. Cependant, l'effet d'inhibition de la croissance des bactéries planctoniques par le substrat n'a pas encore été étudié dans la littérature, ce qui fait l'objet de la section suivante.

**Tab. II.1** – Hypothèses de modélisation et description des taux de flocculation et de déflocculation. Tous les taux de croissance sont monotones.

Hypothèses de modélisation	Taux d'attachement et détachement	Références
$D_i = D, i = 0, 1, x_2 = 0$	$A(\cdot) = a(1 - W), B(\cdot) = b + g(S)(1 - G(W))$	Jones et al. [62]
$D_i = D, i = 0, 1, x_2 = 0$	$A(\cdot) = A(S), B(\cdot) = B(S)$	Tang et al. [107]
$D_0 \neq D, D_1 = 0, x_2 = 0$	$A(\cdot) = a, B(\cdot) = b$	Pilyugin et Waltman [85]
$D_i = D, i = 0, 1, 2, g(S) = 0$	$A(\cdot) = au, B(\cdot) = b$	Haegeman et Rapaport [43]
$D_i = D, i = 0, 1, 2$	$A(\cdot) = au, B(\cdot) = b$	Fekih-Salem et al. [32]
$D_i \neq D, i = 0, 1, x_2 = 0$	$A(\cdot) = A(S, v, u), B(\cdot) = B(S, u, v)$	Fekih-Salem et al. [26]

Dans la suite, on considère deux types de taux d'attachement et on montre comment il peut y avoir des oscillations périodiques et des phénomènes non intuitifs de la dynamique. Ce mécanisme est différent de ceux précédemment considérés dans la littérature pour expliquer les oscillations observées expérimentalement.

## 2 Flocs de deux bactéries

Dans cette section, on étudie le modèle de floculation proposé dans [43], mais en considérant que les bactéries attachées consomment également du substrat. De plus, on considère une classe générale de taux de croissance pour étudier son effet sur la coexistence de deux compétiteurs et pour comparer nos résultats avec ceux obtenus par Butler et Wolkowicz [12], où le système exhibe une bistabilité et le PEC est vérifié en absence de floculation. Afin de mieux comprendre les comportements qualitatifs des trajectoires du modèle de floculation (II.1), on propose dans cette section d'étudier tout d'abord le cas d'une espèce, c'est-à-dire le modèle tridimensionnel :

$$\begin{cases} \dot{S} &= D(S_{in} - S) - f(S)u - g(S)v \\ \dot{u} &= f(S)u - au^2 + bv - Du \\ \dot{v} &= g(S)v + au^2 - bv - Dv. \end{cases} \quad (\text{II.2})$$

On suppose que deux bactéries isolées peuvent s'agréger ensemble pour former un nouveau floc avec le taux  $au$  et qu'un floc peut se diviser et libérer des bactéries isolées avec le taux  $b$ . Ainsi,  $A(S, u, v) = au$  et  $B(S, u, v) = b$  comme dans les références [23, 32, 43]. Dans [23], on a montré que le modèle de floculation à deux espèces (II.1) avec un taux de croissance non monotone seulement pour les bactéries isolées présente l'émergence d'un cycle limite stable. Afin de comprendre si l'apparition d'un cycle limite stable est due à l'effet conjoint de la compétition et à la floculation, on étudie dans la suite le modèle (II.1) avec une seule espèce et le même taux de dilution  $D$ . De plus, on considère un taux de croissance non monotone seulement pour les bactéries isolées. Pour plus de détails, le cas où un taux de croissance non monotone des bactéries isolées et attachées avec une certaine corrélation est étudié dans Fekih-Salem et al. [28].

Les taux de croissance satisfont aux hypothèses suivantes :

(H1) La fonction  $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$  est continûment différentiable avec  $f(0) = 0$  et il existe deux nombres réels strictement positifs  $\lambda_0$  et  $\mu_0$ , tels que  $\lambda_0 < \mu_0$  et

$$\begin{cases} f(S) > D & \text{si } S \in ]\lambda_0, \mu_0[ \\ f(S) < D & \text{si } S \notin [\lambda_0, \mu_0]. \end{cases}$$

Si  $\lambda_0$  et/ou  $\mu_0$  est égal à  $+\infty$ , alors nos résultats peuvent être appliqués pour tout taux de croissance monotone pour les bactéries isolées.

(H2)  $g(0) = 0$  et  $g'(S) > 0$  pour tout  $S > 0$ .

Lorsque l'équation  $g(S) = D$  admet une solution, elle est unique et on définit le *seuil de croissance* usuel

$$\lambda_1 = g^{-1}(D).$$

Sinon, on prend  $\lambda_1 = +\infty$ .

## 2.1 Étude de l'existence et de la stabilité des équilibres de (II.2)

Les équilibres de (II.2) sont donnés par les solutions du système suivant :

$$\begin{cases} D(S_{in} - S) = f(S)u + g(S)v \\ 0 = f(S)u - au^2 + bv - Du \\ 0 = g(S)v + au^2 - bv - Dv. \end{cases} \quad (\text{II.3})$$

À l'équilibre, si  $u = 0$  alors on a nécessairement  $v = 0$  et vice versa. Ainsi, il ne peut pas y avoir un équilibre d'extinction uniquement des bactéries isolées ou attachées. Notons

$$\varphi(S) = f(S) - D \quad \text{et} \quad \psi(S) = g(S) - D. \quad (\text{II.4})$$

La somme de la deuxième et la troisième équation de (II.3) donne l'équation suivante

$$\varphi(S)u + \psi(S)v = 0. \quad (\text{II.5})$$

Selon les hypothèses (H1)-(H3), trois cas possibles peuvent se présenter :

$$\lambda_0 < \lambda_1 < \mu_0, \quad \lambda_0 < \mu_0 < \lambda_1 \quad \text{ou} \quad \lambda_1 < \lambda_0 < \mu_0.$$

Ce dernier cas semble irréaliste du point de vue biologique, car les bactéries attachées devraient avoir un accès moins facile au substrat que les bactéries isolées (cet accès étant proportionnel à la surface externe des floes). Donc, nous n'allons considérer que les deux premiers cas possibles dans ce qui suit. L'équation (II.5) admet une solution strictement positive  $(u, v)$  si et seulement si  $\varphi(S)$  et  $\psi(S)$  ont des signes opposés à l'équilibre. Soient  $I$  et  $J$  les ensembles donnés dans le tableau II.2. Lorsque  $\varphi(S) < 0$

**Tab. II.2** – Intervalles d'existence des équilibres positifs selon le cas.

Cas	$I$	$J$
$\lambda_1 < \mu_0$	$] \lambda_0, \lambda_1 [$	$] \mu_0, +\infty [$
$\mu_0 < \lambda_1$	$] \lambda_0, \mu_0 [$	$] \lambda_1, +\infty [$

et  $\psi(S) > 0$ , alors  $S$  doit appartenir à l'ensemble  $I$  et lorsque  $\varphi(S) > 0$  et  $\psi(S) < 0$ , alors  $S$  doit appartenir à l'ensemble  $J$ . Ces conditions peuvent être résumées par la seule condition  $S \in I \cup J$ , avec

$$I = ] \lambda_0, \min(\mu_0, \lambda_1) [ \quad \text{et} \quad J = ] \max(\mu_0, \lambda_1), +\infty [. \quad (\text{II.6})$$

Ensuite, nous devons chercher des solutions  $(S, u, v)$  de (II.3) avec  $S \in I \cup J$ . Comme on a  $\psi(S) \neq 0$ , l'équation (II.5) peut être réécrite comme

$$v = -\frac{\varphi(S)}{\psi(S)}u. \quad (\text{II.7})$$

En remplaçant  $v$  par son expression (II.7) dans la deuxième équation de (II.3), on obtient (pour  $u$  et  $v$  positifs)

$$u = U(S) \quad \text{avec} \quad U(S) := \frac{\varphi(S)}{a\psi(S)} [\psi(S) - b]. \quad (\text{II.8})$$

En remplaçant  $u$  par (II.8) dans (II.7), on obtient

$$v = V(S) \quad \text{avec} \quad V(S) := -\frac{\varphi^2(S)}{a\psi^2(S)} [\psi(S) - b]. \quad (\text{II.9})$$

Si l'équation  $\psi(S) = b$  possède une solution, il est unique et on notera

$$\lambda_b = \psi^{-1}(b).$$

Sinon, on prend  $\lambda_b = +\infty$ . Notons que  $u$  et  $v$  définis par (II.8) et (II.9), respectivement, sont positifs si et seulement si

$$S \in I \cup J_b \quad \text{avec} \quad J_b = J \cap [0, \lambda_b[.$$

On remarque que l'intervalle  $J_b$  est vide si  $b < \psi(\mu_0)$  dans le cas  $\lambda_1 < \mu_0$  et est vide si  $b = 0$  dans le cas  $\mu_0 < \lambda_1$ . D'après (II.3), on déduit que  $S_{in} - S = u + v$ . En remplacement  $u$  et  $v$  par (II.8) et (II.9), on obtient  $S_{in} - S = H(S)$  où

$$H(S) := \frac{\varphi(S)}{a\psi^2(S)} [\psi(S) - b] [\psi(S) - \varphi(S)]. \quad (\text{II.10})$$

Ceci nous permet d'énoncer le résultat suivant.

**Proposition II.1.** *Le système (II.2) possède les équilibres suivants :*

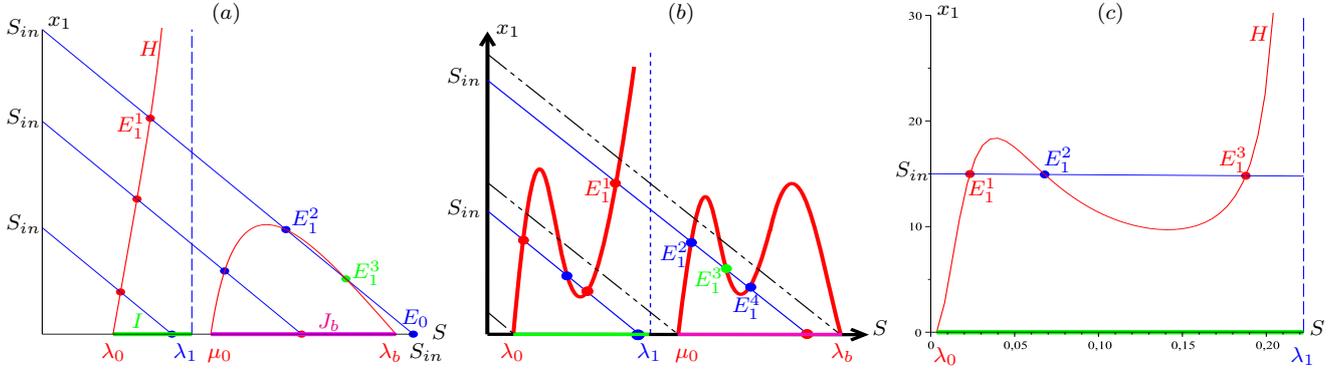
1. *l'équilibre de lessivage  $E_0 = (S_{in}, 0, 0)$ , qui existe toujours ;*
2. *un équilibre positif  $E_1 = (\bar{S}, \bar{u}, \bar{v})$  avec  $\bar{S}$  solution de l'équation  $H(S) = S_{in} - S$ ,  $\bar{u} = U(\bar{S})$ ,  $\bar{v} = V(\bar{S})$ , qui existe si et seulement si  $\bar{S} \in I \cup J_b$ .*

Un calcul direct donne l'expression suivante de la dérivée de  $H(\cdot)$ .

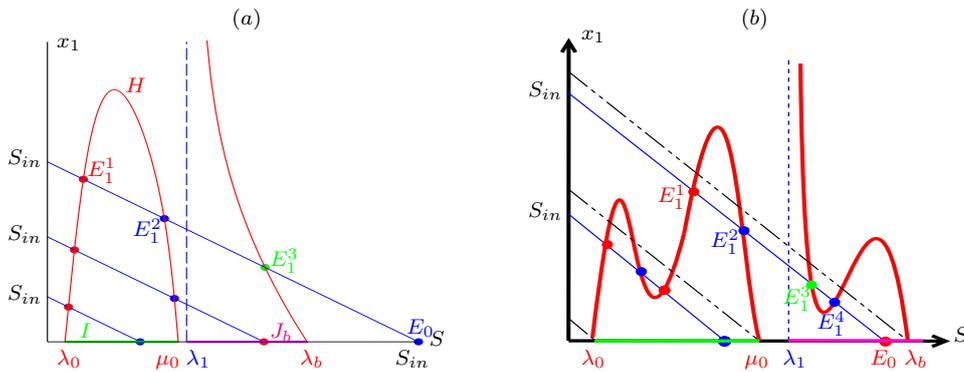
$$H' = f' \frac{(\psi - b)(\psi - 2\varphi)}{a\psi^2} + g' \varphi \frac{-\varphi\psi + 2\varphi(\psi - b) + b\psi}{a\psi^3} \quad (\text{II.11})$$

dont le signe peut être positif ou négatif quand  $\bar{S} \in I \cup J_b$  (voir figures II.1 et II.2). De plus, la fonction  $H(\cdot)$  est définie et positive sur cet intervalle. Elle s'annule en  $\lambda_0$ ,  $\mu_0$ ,  $\lambda_b$  et tend vers l'infini quand  $S$

tend vers  $\lambda_1$ .



**Fig. II.1** – Le cas  $\lambda_1 < \mu_0$  : Multiplicité des équilibres positifs :  $H$  est croissante (a) et non monotone (b) sur  $I$ . (c) Exemple numérique d’existence de trois équilibres positifs. Les valeurs des paramètres sont données dans le tableau B.1 [28].



**Fig. II.2** – Le cas  $\mu_0 < \lambda_1$  : Multiplicité des équilibres positifs :  $H$  est décroissante (a) et non monotone (b) sur  $J_b$ . Les valeurs des paramètres sont données dans le tableau B.1 [28].

On a obtenu les résultats suivants.

**Proposition II.2.**

- Si  $S_{in} \leq \lambda_0$ , alors il n’y a pas d’équilibre positif.
- Si  $\lambda_0 < S_{in} < \mu_0$  ou  $S_{in} > \lambda_b$ , alors il existe au moins un équilibre positif. Généralement, il existe un nombre impair d’équilibres positifs.
- Si  $\mu_0 < S_{in} < \lambda_b$ , alors génériquement le système possède un nombre pair d’équilibres positifs. Dans ce cas, il existe au moins deux équilibres positifs si  $\lambda_1 < \mu_0$ , sinon le système n’admet aucun équilibre positif.

La Figure II.1 illustre le nombre d’équilibres positifs dans le cas  $\lambda_1 < \mu_0$ , selon le paramètre opératoire  $S_{in}$ , où la fonction  $H(\cdot)$  est croissante (a) ou non monotone (b) sur  $I$ . Soit  $x_1 = u + v$  la biomasse totale de la première espèce. Dans la Figure II.1(c), la droite d’équation  $x_1 = S_{in} - S$  semble être quasi-horizontale en raison des différences d’échelle sur les axes. De la même manière, la figure II.2 illustre le cas  $\mu_0 < \lambda_1$  où la fonction  $H(\cdot)$  est décroissante (a) ou non monotone (b) sur  $J_b$ .

Dans toutes les figures, on a choisi la couleur rouge pour les équilibres LES, la couleur bleue pour les équilibres instables et la couleur verte quand un équilibre peut changer sa stabilité.

Dans la proposition suivante, on donne une condition pour laquelle l'équilibre de lessivage est l'unique équilibre GAS de (II.2). Lorsque cette condition n'est pas satisfaite, la dynamique (II.2) admet des multi-équilibres et on se concentre alors sur l'étude de leur stabilité asymptotique locale. En effet, on s'intéresse aux conditions pour lesquelles le lessivage est le seul équilibre stable.

**Proposition II.3.** *Si  $S_{in} < \min(\lambda_0, \lambda_1)$ , alors l'équilibre de lessivage  $E_0$  est GAS pour (II.2) dans l'orthant  $\mathbb{R}_+^3$ .*

Pour étudier la stabilité locale de chaque point d'équilibre de la dynamique (II.2), on considère la densité de la masse totale dans le bioréacteur  $z = S + u + v$  et le vecteur  $y = (S, u)^T$ . Il est facile de voir que le système (II.2) possède une structure en cascade (voir par exemple l'annexe de [106]) dans les coordonnées  $(z, y)$  :

$$\begin{cases} \dot{z} = D(S_{in} - z) \\ \dot{y} = \phi_2(z, y), \end{cases}$$

où

$$\phi_2(z, y) = \begin{bmatrix} D(S_{in} - S) - f(S)u - g(S)(z - S - u) \\ (f(S) - au - D)u + b(z - S - u) \end{bmatrix}.$$

En utilisant les résultats de [78], le système d'ordre trois (II.2) peut être réduit (pour la stabilité locale) au système de dimension deux qui est simplement la projection sur le plan  $(S, u)$

$$\begin{cases} \dot{S} = D(S_{in} - S) - f(S)u - g(S)(S_{in} - S - u) \\ \dot{u} = (f(S) - au - D)u + b(S_{in} - S - u) \end{cases} \quad (\text{II.12})$$

avec  $z = S_{in}$  l'équilibre de la première dynamique. Rappelons que la fonction  $\varphi(\cdot)$  a été définie dans (II.4). Ensuite, on a démontré les résultats suivants.

**Proposition II.4.** *L'équilibre de lessivage  $E_0$  est LES si et seulement si  $\varphi(S_{in}) < 0$  et  $S_{in} < \lambda_b$ .*

Notons que lorsque la Proposition II.3 est applicable, la plus faible Proposition II.4 est également applicable.

**Proposition II.5.** *Un équilibre positif  $E_1$  est LES si et seulement si*

$$\begin{cases} H'(\bar{S}) > -1 & \text{si } \bar{S} \in I \\ H'(\bar{S}) < -1 \quad \text{et} \quad \text{tr } A_1 < 0 & \text{si } \bar{S} \in J_b. \end{cases} \quad (\text{II.13})$$

où  $A_1$  est la matrice jacobienne de (II.12) à l'équilibre  $\mathbb{E}_1 = (\bar{S}, \bar{u})$  correspondant à l'équilibre  $E_1$  de (II.2).

On résume les résultats précédents dans le tableau II.3.

**Tab. II.3** – Existence et stabilité locale des équilibres du système (II.2).

Équilibre	Condition d'existence	Condition de stabilité
$E_0$	existe toujours	$\varphi(S_{in}) < 0$ et $S_{in} < \lambda_b$
$E_1$	$H(S) = S_{in} - S$ admet une solution $\bar{S} \in I \cup J_b$	condition (II.13)

## 2.2 Diagramme de bifurcation à un paramètre

Notre objectif dans cette section est d'étudier le comportement du système (II.12) lorsque le paramètre  $S_{in}$  varie et tous les autres paramètres sont fixes. Notons  $\bar{S}_{in}$  la valeur critique de  $S_{in}$  pour laquelle la courbe de la fonction  $H(\cdot)$  est tangente à la droite d'équation  $x_1 = S_{in} - S$ . Pour  $S_{in} \in ]\lambda_b, \bar{S}_{in}[$ , il existe un équilibre positif noté  $\mathbb{E}_1^1$  qui est LES, l'équilibre de lessivage  $\mathbb{E}_0$  et l'équilibre positif  $\mathbb{E}_1^2$  qui sont instables (points cols) tandis que l'équilibre positif  $\mathbb{E}_1^3$  peut changer sa stabilité (voir figure II.1(a)). On définit

$$D_1(S_{in}) := \det A_1^3 \quad \text{et} \quad T_1(S_{in}) := \text{tr} A_1^3$$

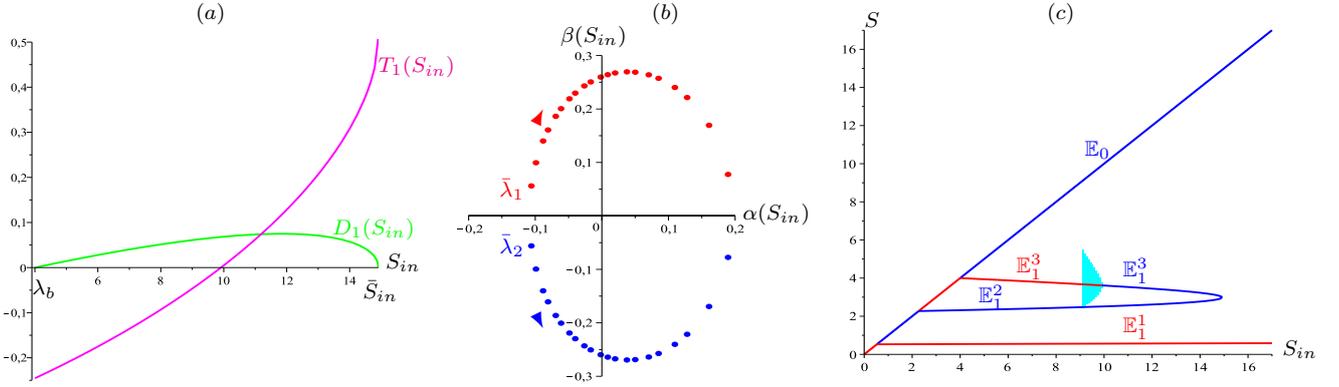
où  $A_1^3$  est la matrice jacobienne de (II.12) en  $\mathbb{E}_1^3 = (\bar{S}, \bar{u})$ . En effet, ce dernier équilibre vérifie la condition  $H'(\bar{S}) < -1$  tandis que  $T_1(S_{in})$  peut changer de signe lorsque  $S_{in}$  augmente. La Figure II.3(a) illustre ce changement de signe de  $T_1(S_{in})$  où  $D_1(S_{in})$  est positif ou, de façon équivalente,  $H'(\bar{S}) < -1$ . De plus, la matrice jacobienne  $A_1^3$  possède une paire de valeurs propres complexes et conjuguées

$$\bar{\lambda}_j(S_{in}) = \alpha(S_{in}) \pm i\beta(S_{in}), \quad j = 1, 2$$

qui devient purement imaginaire pour une valeur particulière  $S_{in} = S_{in}^c$  telle que  $\alpha(S_{in}^c) = 0$ , avec  $\beta(S_{in}^c) \neq 0$ . On suppose la propriété suivante (qui a été vérifiée numériquement)

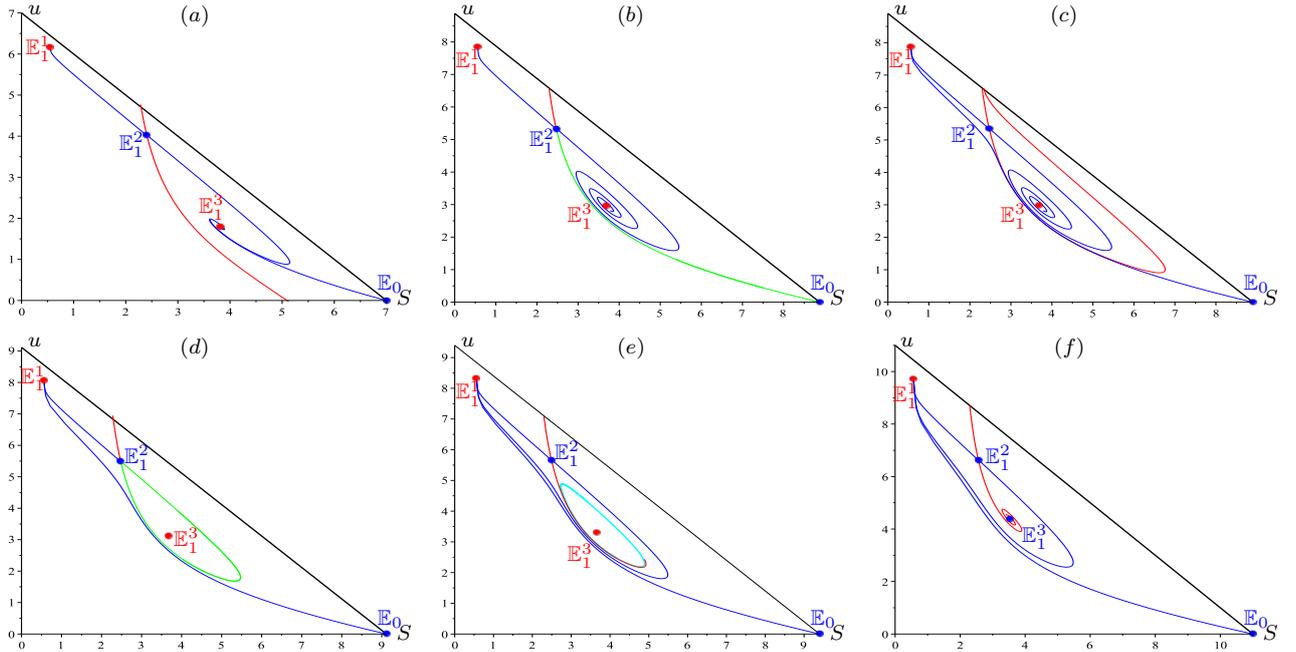
$$\frac{d\alpha}{dS_{in}}(S_{in}^c) > 0 .$$

Par conséquent, l'équilibre  $\mathbb{E}_1^3$  change sa stabilité par une bifurcation de Hopf. Pour illustrer le changement de comportement asymptotique de  $\mathbb{E}_1^3$ , on représente les variations des valeurs propres quand le paramètre  $S_{in}$  augmente de  $S_{in} = 5$  à  $14.5$  (voir figure II.3(b)) où une paire de valeurs propres conjuguées traverse l'axe imaginaire en  $S_{in}^c \approx 9.9117$  du demi plan négatif vers le demi plan positif. La figure II.3(c) illustre le diagramme de bifurcation à un paramètre pour le système (II.12) montrant la composante  $S$  de tous les équilibres lorsque  $S_{in}$  varie. Le cycle instable apparaît autour de  $\mathbb{E}_1^3$  et définit son bassin d'attraction. Plus précisément, pour  $S_{in} < \lambda_0$ ,  $\mathbb{E}_0$  est stable.  $\mathbb{E}_1^1$  émerge à partir de  $\mathbb{E}_0$  dans le quadrant positif lorsque  $S_{in} = \lambda_0$ . Pour  $S_{in} \in ]\lambda_0, \mu_0[$ , la stabilité est transférée à  $\mathbb{E}_1^1$ , tandis que  $\mathbb{E}_0$  devient un point col, via une bifurcation transcritique. De même,  $\mathbb{E}_1^2$  émerge à partir de  $\mathbb{E}_0$



**Fig. II.3** – Bifurcation de Hopf sous-critique : (a) changement de signe de  $T_1(S_{in})$  où  $D_1(S_{in}) > 0$  pour  $\lambda_b = 4 < S_{in} < \bar{S}_{in} \approx 14.9124$ , (b) variation d'une paire de valeurs propres complexes et conjuguées quand  $S_{in}$  augmente. (c) Diagramme de bifurcation : en bleu les équilibres instables, en rouge les équilibres stables et en cyan le cycle instable. Les valeurs des paramètres sont données dans le tableau B.1 [28].

dans le quadrant positif lorsque  $S_{in} = \mu_0$ .



**Fig. II.4** – Cas (a) :  $S_{in} = 7 < S_{in}^1 \approx 8.8763$ . Cas (b) :  $S_{in} = S_{in}^1$  (bifurcation hétéroclinique). Cas (c) :  $S_{in}^1 < S_{in} = 8.9 < S_{in}^2 \approx 9.1162$ . Cas (d) :  $S_{in} = S_{in}^2$  (bifurcation homocline). Cas (e) :  $S_{in}^2 < S_{in} = 9.4 < S_{in}^c$  (cycle limite instable). Cas (f) :  $S_{in}^c < S_{in} = 11 < \bar{S}_{in}$ . Sur cette figure, en rouge : variété stable, en bleu : variété instable et en vert : (hétéro-)cycle.

Pour  $S_{in} \in ]\mu_0, \lambda_b[$ , la stabilité est transférée à  $\mathbb{E}_0$ , tandis que  $\mathbb{E}_1^2$  devient un point col. Ensuite,

- i. Pour  $S_{in} = \lambda_b$  (bifurcation transcritique) :  $\mathbb{E}_1^3$  émerge de  $\mathbb{E}_0$  dans le quadrant positif et il est stable tandis que  $\mathbb{E}_0$  redevient un point col. Pour  $S_{in} \in ]\lambda_b, S_{in}^1[$ , la variété instable de  $\mathbb{E}_0$  admet  $\mathbb{E}_1^3$  comme ensemble  $\omega$ -limite, tandis que la variété stable de  $\mathbb{E}_1^2$  coupe l'axe  $u = 0$ . La variété stable

de  $\mathbb{E}_1^2$  (courbe rouge dans la figure II.4(a)) divise le plan de phase en deux bassins d'attraction de  $\mathbb{E}_1^1$  et  $\mathbb{E}_1^3$ .

- ii. Pour  $S_{in} = S_{in}^1$  (bifurcation hétéroclinique) : la variété instable de  $\mathbb{E}_0$  et la variété stable de  $\mathbb{E}_1^2$  fusionne. Encore une fois, les deux bassins d'attraction de  $\mathbb{E}_1^1$  et  $\mathbb{E}_1^3$  sont séparés par la variété stable de  $\mathbb{E}_1^2$  (les courbes verte et rouge dans la figure II.4(b)).
- iii. Pour  $S_{in} \in ]S_{in}^1, S_{in}^2[$  : la variété instable de  $\mathbb{E}_0$  admet  $\mathbb{E}_1^1$  comme ensemble  $\omega$ -limite, tandis que la variété stable de  $\mathbb{E}_1^2$  coupe la droite  $S + u = S_{in}$ . Cette variété stable de  $\mathbb{E}_1^2$  (courbe rouge dans la figure II.4(c)) divise le plan de phase en deux bassins d'attraction de  $\mathbb{E}_1^1$  et  $\mathbb{E}_1^3$ .
- iv. Pour  $S_{in} = S_{in}^2$  (bifurcation homocline) : les deux variétés stables et instables de  $\mathbb{E}_1^2$  fusionnent (la courbe verte dans la figure II.4(d)). Cette orbite homocline délimite le domaine d'attraction de  $\mathbb{E}_1^3$ .
- v. Pour  $S_{in} \in ]S_{in}^2, S_{in}^c[$  (bifurcation d'Andronov-Leontovich, voir [68], Theorem 6.1 et figure 6.8) : le cycle instable émerge du cycle homoclinique (la courbe cyan dans la figure II.4(e)).
- vi. Pour  $S_{in} = S_{in}^c$  (bifurcation de Hopf sous-critique, voir [68]) : le cycle limite instable disparaît. Pour  $S_{in} \in ]S_{in}^c, \bar{S}_{in}[$ ,  $\mathbb{E}_1^3$  est instable (voir figure II.4(f)). Pour  $S_{in} = \bar{S}_{in}$  (bifurcation nœud-col) :  $\mathbb{E}_1^2$  et  $\mathbb{E}_1^3$  entre en collision, formant un point non hyperbolique qui est un nœud-col et disparaît par la suite.

Ainsi, le modèle de flocculation à une espèce (II.2) avec un taux de croissance non monotone présente un comportement riche avec multiplicité d'équilibres positifs, bistabilité et existence d'un cycle limite instable émergeant d'une bifurcation de Hopf sous-critique.

### 3 Modèle avec biomasse agrégée

Le modèle de flocculation de seulement deux bactéries de Haegeman et Rapaport [43] a été étendu dans Haegeman et al. [42] au cas des floccules avec un nombre arbitraire de bactéries, en utilisant la modélisation de la flocculation de Smoluchowski [109]. Dans cette modélisation, les interactions de floccules qu'on considère sont l'agrégation de deux floccules pour former un floccule plus gros et la rupture d'un floccule en deux plus petits. Deux floccules de tailles  $n$  et  $m$  (bactéries), respectivement, s'agrègent pour former un floccule de taille  $n + m$ , avec une vitesse  $a_{n,m}u_nu_m$ , proportionnelle aux densités  $u_n$  et  $u_m$  des petits floccules. Un floccule de taille  $n + m$  (bactéries) se divise en deux floccules, de tailles  $n$  et  $m$ , respectivement, avec une vitesse  $b_{n,m}u_{n+m}$ , proportionnelle à la densité  $u_{n+m}$  du gros floccule. Dans [42], les densités sont exprimées en nombre de floccules par unité de volume. Dans [43] et dans ce travail,  $u$  et  $v$  sont des densités massiques. Par conséquent, dans [43],  $u = u_1m$  et  $v = 2u_2m$ , où  $m$  est la masse des bactéries. Ainsi, le terme  $A(\cdot)u = au^2$  dans [43] correspond à l'agrégation de deux bactéries planctoniques pour former un floccule de taille 2 et le terme  $B(\cdot)v = bv$  dans [43] correspond à la rupture d'un floccule en bactéries planctoniques. Dans la suite, on ne prendra pas en compte la taille ou le nombre de bactéries dans les

flocs. On distingue simplement la biomasse totale  $v = (2u_2 + 3u_3 + \dots) m$  dans les flocs et la biomasse planctonique  $u = u_1 m$ . Par conséquent, au terme  $A(\cdot) = au$  dans [43], on doit ajouter un terme qui est proportionnel à  $v$  et qui correspond à l'agrégation des flocs avec des bactéries planctoniques pour former des flocs plus gros. Pour la simplicité, on suppose que le coefficient de proportionnalité est aussi égal à  $a$  et on prend  $A(\cdot) = a(u + v)$  au lieu du choix plus général  $A(\cdot) = a_u u + a_v v$ . Ce choix d'un terme d'attachement linéaire a été proposé pour la première fois dans Fekih-Salem et al. [26] et a également été considéré dans [23, 47, 88, 96]. Il correspond aux interactions de floculation suivantes : les bactéries planctoniques peuvent s'agréger avec des bactéries planctoniques ou des flocs pour former des nouveaux flocs, avec un taux  $a(u + v)u$ , proportionnel à la fois à la densité des bactéries isolées  $u$  et à la densité totale de la biomasse  $u + v$ . De plus, on suppose, comme dans la modélisation de Smoluchowski, que  $B(\cdot) = b$ , c'est-à-dire que les flocs peuvent se diviser et libérer des bactéries planctoniques, avec le taux  $bv$ , proportionnel à la densité  $v$ . Le modèle prend la forme

$$\begin{cases} \dot{S} &= D(S_{in} - S) - f(S)u - g(S)v, \\ \dot{u} &= [f(S) - D_u]u - a(u + v)u + bv, \\ \dot{v} &= [g(S) - D_v]v + a(u + v)u - bv, \end{cases} \quad (\text{II.14})$$

où  $a$  et  $b$  sont des constantes positives. Toutes ces études se sont limitées au cas biologiquement intéressant  $D_v \leq D_u \leq D$ , où  $D_u = \alpha D$  et  $D_v = \beta D$  avec  $\alpha$  et  $\beta$  appartiennent à  $[0, 1]$  et désignent, respectivement, la fraction des bactéries planctoniques et attachées quittant le réacteur comme proposé par Bernard et al. [9] pour modéliser un réacteur à biomasse attachée au support ou pour découpler le temps de séjour des solides et le temps de séjour hydraulique ( $1/D$ ). Dans la suite, on étudie le modèle (II.14) où  $D_u$  et  $D_v$  peuvent être modélisées comme dans [77, 104] par

$$D_u = \alpha D + m_u, \quad D_v = \beta D + m_v,$$

où les paramètres positifs  $m_u$  et  $m_v$  qui désignent les taux de mortalité sont pris en considération.

En effet, plusieurs études mathématiques [10, 67, 97, 99, 112, 119] ont tenté de comprendre les effets de la mortalité sur le comportement du système et la coexistence d'espèces dans le chémostat. Jones et al. [60–62] ont considéré le taux de mortalité des cellules planctoniques et adhérentes dans le modèle de Freter de formation de biofilm en ajoutant un agent antimicrobien dans un réacteur continu et agité. Ainsi, un taux de mortalité significatif de bactéries isolées et/ou attachées pourrait augmenter le taux de disparition  $D_u$  et/ou  $D_v$  jusqu'à des valeurs supérieures au taux de dilution  $D$ . Par conséquent, l'étude ne sera pas restreinte aux cas  $D_v \leq D_u \leq D$ , comme dans [23, 26, 47, 88, 96] et les cas  $D < D_u$ ,  $D < D_v$  ou  $D_u < D_v$ , qui sont également d'intérêt biologique, seront investigués.

Lorsque  $D = D_u = D_v$ , un résultat dans Harmand et al. [47] (voir aussi Rapaport [88]) montre que le modèle peut avoir un unique équilibre positif  $E^* = (S^*, u^*, v^*)$ , qui existe dès que  $f(S_{in}) > D$ . L'analyse du diagramme opératoire de ce modèle montre que les régions de lessivage et de coexistence

ne dépendent que du taux de croissance des bactéries planctoniques [96].

Il a été montré dans [23, 26] que si  $D_v < D_u \leq D$  et avec des taux de croissance monotones  $f(S)$  et  $g(S)$ , le modèle (II.14) peut présenter un comportement de bistabilité, similaire à celui obtenu dans le modèle classique du chémostat (1) avec une seule espèce et une cinétique non monotone. Le cas  $D_v < D_u \leq D$  peut se produire, par exemple, si  $m_u = m_v = 0$  et  $\beta < \alpha$ , c'est-à-dire le temps de séjour des bactéries attachées est supérieur à celui des bactéries planctoniques.

L'objectif principal de cette section est de donner une analyse complète du modèle (II.14). On montre que lorsque  $D_u \leq D_v$ , le modèle admet un unique équilibre positif  $E^* = (S^*, u^*, v^*)$ , qui existe dès que  $f(S_{in}) > D$ . Si, en plus,  $D_v \leq D$ ,  $E^*$  est LES dès qu'il existe. Par conséquent, on étend les résultats sur l'existence et l'unicité de l'équilibre positif obtenus dans le cas particulier  $D = D_u = D_v$  [47, 88] au cas général  $D_u \leq D_v$ ; voir Proposition II.6. Le résultat sur la stabilité est étendu au cas  $D_u \leq D_v \leq D$ ; voir Proposition II.10.

À la suite de [23], lorsque  $D_v < D_u \leq D$ , on montre la multiplicité des équilibres positifs qui peuvent apparaître par des bifurcations nœud-col ou des bifurcations transcritiques; voir Proposition II.11. Lorsque  $D_v < D_u$  et  $D < D_u$ , on étudie numériquement le système et on démontre l'occurrence des bifurcations de Hopf et des bifurcations homocliniques; voir Section 3.3. Notons que la condition  $D < D_u$  et  $D < D_v$  ne peut se produire que lorsque des termes de mortalité sont ajoutés au modèle. Par conséquent, la déstabilisation de l'équilibre positif est due à la mortalité de l'espèce. Ce résultat est similaire à certains résultats obtenus dans la littérature existante sur les réseaux trophiques (modèle proie-prédateur) dans le chémostat où l'ajout des termes de mortalité de l'espèce entraîne une déstabilisation du système [10, 67].

Dans ce qui suit, on étudie le modèle (II.14) en considérant les hypothèses générales suivantes pour les fonctions de croissance  $f(S)$  et  $g(S)$ .

(H1)  $f(0) = g(0) = 0$  et  $f'(S) > 0$  et  $g'(S) > 0$  pour tout  $S > 0$ .

(H2)  $f(S) > g(S)$  pour tout  $S > 0$ .

### 3.1 Existence des équilibres

La première étape consiste à déterminer les équilibres de (II.14). Un équilibre  $(S^*, u^*, v^*)$  doit être une solution du système :

$$\begin{cases} 0 &= D(S_{in} - S^*) - f(S^*)u^* - g(S^*)v^*, \\ 0 &= [f(S^*) - D_u]u^* - a(u^* + v^*)u^* + bv^*, \\ 0 &= [g(S^*) - D_v]v^* + a(u^* + v^*)u^* - bv^*. \end{cases} \quad (\text{II.15})$$

Pour résoudre (II.15), on utilise le concept de la *caractéristique à l'équilibre*. Ce concept consiste à déterminer les équilibres des deuxième et troisième équations de (II.14), où  $S^*$  est considéré comme une entrée du système. Autrement dit, on doit résoudre les deuxième et troisième équations de (II.15),

où  $u^*$  et  $v^*$  sont inconnus et  $S^*$  est considéré comme un paramètre. Supposons qu'on obtient

$$u^* = U(S^*), \quad v^* = V(S^*).$$

Si on remplace  $u^*$  et  $v^*$  par ces expressions dans la première équation de (II.15), on obtient une équation de la seule variable  $S^*$  de la forme

$$D(S_{in} - S^*) = H(S^*), \quad \text{où} \quad H(S^*) = f(S^*)U(S^*) + g(S^*)V(S^*).$$

En résolvant cette équation, on trouve  $S^*$  et par suite  $u^* = U(S^*)$  et  $v^* = V(S^*)$ . Dans ce qui suit, on montre comment déterminer les fonctions  $U$ ,  $V$  et  $H$  et on donne les conditions telles qu'une solution  $S^*$  existe. De (H1), lorsque les équations  $f(S) = D_u$ ,  $g(S) = D_v$  et  $g(S) = D_v + b$  ont des solutions, elles sont uniques et on définit les *seuils de croissance* usuels

$$\lambda_u = f^{-1}(D_u), \quad \lambda_v = g^{-1}(D_v) \quad \text{et} \quad \lambda_b = g^{-1}(D_v + b).$$

De (H2), si de plus  $D_v \geq D_u$ , alors  $\lambda_v > \lambda_u$ . Lorsque l'équation  $f(S) = D_u$  ou  $g(S) = D_v$  ou  $g(S) = D_v + b$  n'a pas de solution, on prend  $\lambda_u = \infty$  ou  $\lambda_v = \infty$  ou  $\lambda_b = \infty$ . On définit l'intervalle  $I$  par

$$I = \begin{cases} ]\lambda_u, \lambda_v[ & \text{si } \lambda_u < \lambda_v, \\ ]\lambda_v, \min(\lambda_u, \lambda_b)[ & \text{si } \lambda_u > \lambda_v. \end{cases} \quad (\text{II.16})$$

Notons que  $\varphi(\lambda_u) = \psi(\lambda_v) = 0$  et  $\psi(\lambda_b) = b$ , où les fonctions  $\varphi$  et  $\psi$  sont définies par

$$\varphi(S) = f(S) - D_u \quad \text{et} \quad \psi(S) = g(S) - D_v. \quad (\text{II.17})$$

Dans ce qui suit, on utilise également la notation suivante :

$$U(S) := \frac{\varphi(S)(\psi(S) - b)}{a[\psi(S) - \varphi(S)]} \quad \text{et} \quad V(S) := -\frac{\varphi^2(S)(\psi(S) - b)}{a[\psi(S) - \varphi(S)]\psi(S)}, \quad (\text{II.18})$$

$$H(S) := f(S)U(S) + g(S)V(S). \quad (\text{II.19})$$

Ainsi, on peut énoncer le résultat suivant.

**Lemme II.1.** *Sous les hypothèses (H1)-(H2), le système (II.14) admet alors les équilibres suivants :*

1. le lessivage  $E_0 = (S_{in}, 0, 0)$ , qui existe toujours,
2. un équilibre positif,  $E_1 = (S^*, u^*, v^*)$  avec  $S^*$  solution de l'équation

$$D(S_{in} - S^*) = H(S^*), \quad (\text{II.20})$$

où  $H$  est donné par (II.19),  $u^* = U(S^*)$  et  $v^* = V(S^*)$  avec  $U$  et  $V$  sont donnés par (II.18).

Cet équilibre positif existe si et seulement si  $S^* \in I$ , où  $I$  est défini par (II.16).

Chaque solution de (II.20) appartenant à l'intervalle  $I$  donne lieu à un équilibre positif du système. Un calcul direct donne

$$H'(S) = \frac{f'(S)(\psi(S) - b)\psi(S)F_0(S) + g'(S)\varphi(S)G_0(S)}{a(\psi(S) - \varphi(S))^2\psi^2(S)}, \quad (\text{II.21})$$

où

$$F_0 = D_u\psi^2 - 2D_v\varphi\psi + D_v\varphi^2 \quad \text{et} \quad G_0 = bD_u\psi^2 + (D_v - D_u)\varphi\psi^2 + bD_v(\varphi^2 - 2\varphi\psi). \quad (\text{II.22})$$

On démontre le lemme suivant.

**Lemme II.2.** *Si  $D_u \leq D_v$ , alors  $\lambda_u < \lambda_v$  et  $H'(S) > 0$  sur  $I$ . Si  $D_u > D_v$ , alors les deux cas suivants doivent être distingués :*

- Cas  $\lambda_u < \lambda_v$  : le signe de  $H'(S)$  peut être positif ou négatif pour  $S \in I$ .
- Cas  $\lambda_u > \lambda_v$  : on a  $H'(S) < 0$  sur  $I$ .

La proposition suivante exhibe le nombre d'équilibres positifs de (II.14).

**Proposition II.6.**

- Si  $D_u \leq D_v$ , alors l'équilibre positif  $E_1 = (S^*, u^*, v^*)$  existe si et seulement si  $S_{in} > \lambda_u$ . S'il existe, il est unique.
- Si  $D_u > D_v$ , alors il existe au moins un équilibre positif dans le cas  $\lambda_u < \min(\lambda_v, S_{in})$  ou  $\lambda_v < \min(\lambda_u, \lambda_b) < S_{in}$ . Généralement, le système peut avoir un nombre impair d'équilibres positifs. Si  $S_{in} < \min(\lambda_u, \lambda_b)$  et  $\lambda_v < \lambda_u$ , alors soit il n'existe aucun équilibre positif soit il existe génériquement un nombre pair d'équilibres positifs.

### 3.2 Stabilité des équilibres

Dans cette section, on étudie la stabilité asymptotique locale de chaque équilibre du système (II.14). Soit  $J$  la matrice jacobienne de (II.14) en  $(S, u, v)$  qui est donnée par

$$J = \begin{bmatrix} -D - f'(S)u - g'(S)v & -f(S) & -g(S) \\ f'(S)u & \varphi(S) - a(2u + v) & -au + b \\ g'(S)v & a(2u + v) & \psi(S) + au - b \end{bmatrix}. \quad (\text{II.23})$$

La stabilité de l'équilibre de lessivage est donnée comme suit :

**Proposition II.7.**  $E_0$  est LES si et seulement si  $S_{in} < \lambda_u$  et  $S_{in} < \lambda_b$ .

Dans ce qui suit, on détermine la condition de stabilité des équilibres positifs. La matrice jacobienne en  $E_1 = (S^*, u^*, v^*)$  est donnée par

$$J_1 = \begin{bmatrix} -m_{11} & -m_{12} & -m_{13} \\ m_{21} & -m_{22} & a_{23} \\ m_{31} & m_{32} & -m_{33} \end{bmatrix},$$

où

$$\begin{cases} m_{11} = D + f'(S^*)u^* + g'(S^*)v^*, & m_{12} = f(S^*), & m_{13} = g(S^*), \\ m_{21} = f'(S^*)u^*, & m_{22} = a(2u^* + v^*) - \varphi(S^*), & a_{23} = b - au^*, \\ m_{31} = g'(S^*)v^*, & m_{32} = a(2u^* + v^*) & \text{et } m_{33} = b - au^* - \psi(S^*). \end{cases} \quad (\text{II.24})$$

Le polynôme caractéristique est donné par

$$P(\lambda) = \lambda^3 + c_1\lambda^2 + c_2\lambda + c_3,$$

où

$$\begin{aligned} c_1 &= m_{11} + m_{22} + m_{33}, \\ c_2 &= m_{12}m_{21} + m_{13}m_{31} - m_{32}a_{23} + m_{11}m_{22} + m_{11}m_{33} + m_{22}m_{33}, \\ c_3 &= m_{11}(m_{22}m_{33} - m_{32}a_{23}) + m_{21}(m_{12}m_{33} + m_{32}m_{13}) + m_{31}(m_{12}a_{23} + m_{13}m_{22}). \end{aligned} \quad (\text{II.25})$$

D'après le critère de Routh–Hurwitz,  $E_1$  est LES si et seulement si

$$c_1 > 0, \quad c_3 > 0 \quad \text{et} \quad c_4 = c_1c_2 - c_3 > 0. \quad (\text{II.26})$$

On a le résultat suivant.

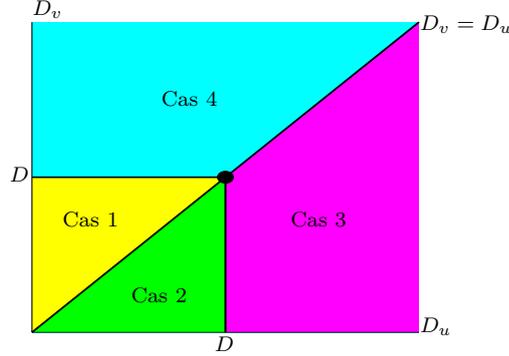
**Lemme II.3.** *Tous les  $m_{ij}$  sont positifs pour tous  $i, j = 1, \dots, 3$  avec  $(i, j) \neq (2, 3)$  et on a  $c_1 > 0$ .*

Dans la proposition suivante, on montrera que le signe de  $c_3$  est donné par la position de la courbe de la fonction  $H(\cdot)$  par rapport à la droite d'équation  $y = D(S_{in} - S)$ . Plus précisément, on donne le lien entre le déterminant de la matrice jacobienne  $J_1$  en  $E_1 = (S^*, u^*, v^*)$  et  $D + H'(S^*)$ . En effet, ce résultat est très général, comme on le montre dans l'annexe A.3 de Fekih-Salem et Sari [30].

**Proposition II.8.** *On a  $c_3 = -\det(J_1) = -\varphi(S^*)(\psi(S^*) - b)(D + H'(S^*))$ .*

Étant donné que la condition  $c_4 > 0$  du critère de Routh–Hurwitz (II.26) pourrait être non vérifiée, on étudiera le comportement du modèle de floculation (II.14) selon le taux de dilution et les taux de disparition des bactéries planctoniques et attachées. En fait, il existe quatre cas qui doivent être distingués (voir figure II.5) :

$$\begin{aligned} \text{cas 1 : } & D_u \leq D_v \leq D, & \text{cas 2 : } & D_v < D_u \leq D, \\ \text{cas 3 : } & D_v < D_u \text{ et } D < D_u, & \text{cas 4 : } & D_u \leq D_v \text{ et } D < D_v. \end{aligned} \quad (\text{II.27})$$



**Fig. II.5** – Diverses régions selon  $D$ ,  $D_u$  et  $D_v$  lorsque le comportement du système (II.14) est différent. Région jaune pour le cas 1 ( $D_u \leq D_v \leq D$ ); région verte pour le cas 2 ( $D_v < D_u \leq D$ ); région magenta pour le cas 3 ( $D_v < D_u$  et  $D < D_u$ ); région cyan pour le cas 4 ( $D_u \leq D_v$  et  $D < D_v$ ).

Pour déterminer la stabilité locale de l'équilibre positif dans les premier et deuxième cas de (III.20), on aura besoin du résultat suivant.

**Proposition II.9.** *Dans les cas 1 et 2 ( $D_u \leq D$  et  $D_v \leq D$ ), on a  $c_4 > 0$ .*

Il a été montré dans [47] (voir aussi [88, 96]) que si  $D_u = D_v = D$  (qui est représenté par un point dans la figure II.5), alors l'équilibre positif  $E_1$  existe et est unique et LES si et seulement si  $S_{in} > \lambda_u$ . En fait, ce résultat est vérifié dans le cas 1.

**Proposition II.10.** *Dans le cas 1 ( $D_u \leq D_v \leq D$ ), l'équilibre positif  $E_1 = (S^*, u^*, v^*)$  existe si et seulement si  $S_{in} > \lambda_u$ . S'il existe, il est unique et LES.*

Le cas 2 a été résolu dans [23], où il a été montré que la stabilité ne dépend que de la position relative de la courbe de fonction  $y = H(S)$  et la droite d'équation  $y = D(S_{in} - S)$ , c'est-à-dire du signe de  $D + H'(S^*)$ , comme le montre la figure II.6. Plus précisément, on a le résultat suivant.

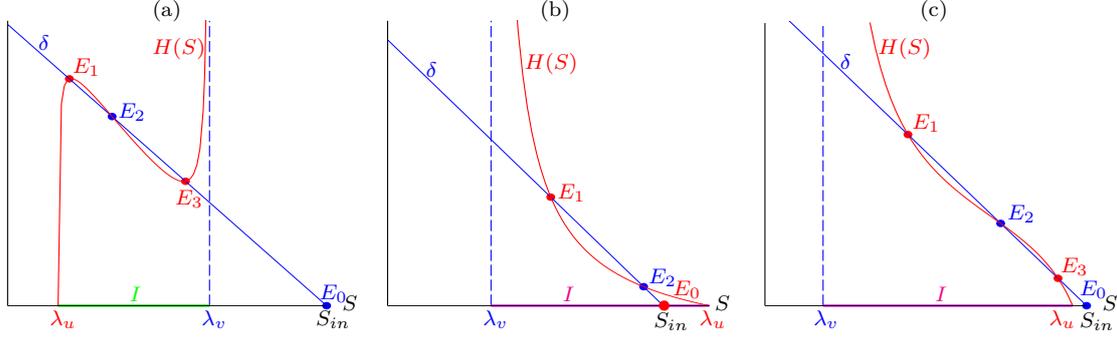
**Proposition II.11.** *Soit  $E_1 = (S^*, u^*, v^*)$  un équilibre positif. Supposons que le cas 2 est vérifié.*

1. Si  $\lambda_u < \lambda_v$  :  $E_1$  est LES si  $H'(S^*) > -D$  et est instable si  $H'(S^*) < -D$ .
2. Si  $\lambda_u > \lambda_v$  :  $E_1$  est LES si  $H'(S^*) < -D$  et est instable si  $H'(S^*) > -D$ .

Dans le cas 3 de (III.20), on montrera que  $c_4$  peut changer de signe en variant le paramètre de contrôle  $S_{in}$  de telle sorte que l'équilibre positif  $E_1$  pourrait changer son comportement sans aucune collision avec un autre équilibre. En effet, nous avons réussi à trouver un jeu de paramètres où  $E_1$  change la stabilité par une bifurcation de Hopf [68], comme nous allons le voir dans la section suivante. Plus précisément, on montre numériquement l'émergence des cycles limites dans le cas 3 de (III.20) lorsque

$$D < D_v \leq D_u \quad \text{ou} \quad D_v < D \leq D_u.$$

Dans le cas 4 de (III.20), on a toujours  $\lambda_u < \lambda_v$  et  $H'(S) > 0$ , comme on le montre dans le Lemme II.2. Par conséquent, de la Prop. II.8, on en déduit que dans le cas 4 de (III.20) on a toujours  $c_3 > 0$ .



**Fig. II.6** – Existence et stabilité des équilibres dans le cas 2 de (III.20) : (a) si  $\lambda_u < \min(\lambda_v, S_{in})$ , (b) si  $\lambda_v < S_{in} < \lambda_u < \lambda_b$  et (c) si  $S_{in} > \min(\lambda_u, \lambda_b)$ .

Cependant, on n'a pas pu trouver un jeu de paramètres pour lequel  $c_4 < 0$ , comme dans le cas 3 de (III.20) et on conjecture que dans ce cas l'équilibre positif  $E_1$ , qui est unique dès qu'il existe, est aussi LES dès qu'il existe.

Dans la figure II.5, le jaune (cas 1) et le cyan (cas 4) représentent les régions où le système admet au plus un équilibre positif avec  $c_3 > 0$ . Le vert (cas 2) et le magenta (cas 3) représentent les régions où le système peut avoir une multiplicité d'équilibres positifs où le signe de  $c_3$  peut être positif ou négatif. Dans les régions jaune et verte,  $c_4$  est positif. Dans la région magenta, on peut avoir  $c_3 > 0$  et  $c_4 < 0$ . Dans la région cyan, on conjecture que  $c_4 > 0$ .

### 3.3 Simulations numériques : cycle limite

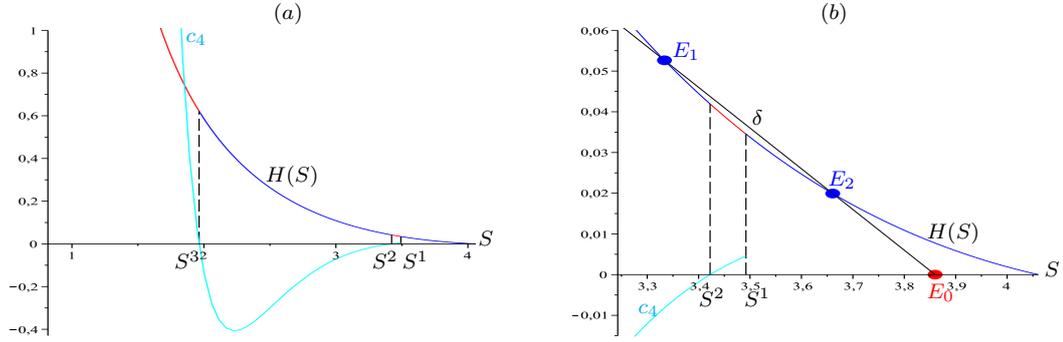
Afin de montrer que la condition  $c_4(S^*) > 0$  évaluée en  $E_1 = (S^*, u^*, v^*)$  peut être non satisfaite et pour détecter si l'équilibre positif  $E_1$  peut changer sa stabilité par une bifurcation de Hopf, tous les paramètres biologiques ont été fixés tels que  $D < D_v < D_u$ . Ensuite, le paramètre de contrôle  $S_{in}$  a été varié.

Pour voir le changement de signe de la fonction  $S^* \mapsto c_4(S^*)$  évaluée en  $E_1$  et pour détecter l'apparition des cycles limites, il est utile d'illustrer la courbe de cette fonction. À cet effet, les taux de croissance  $f$  et  $g$  sont choisis pour la simplicité de type Monod

$$f(S) = \frac{m_1 S}{k_1 + S} \quad \text{et} \quad g(S) = \frac{m_2 S}{k_2 + S}, \quad (\text{II.28})$$

où  $m_i$  désigne le taux de croissance maximal et  $k_i$  la constante de demi-saturation. En effet, nous avons réussi à trouver un jeu de paramètres tel que  $c_4$  peut changer son signe lorsque  $S_{in}$  augmente, ou encore  $S^*$  décroît (voir figure II.7). Les valeurs des paramètres utilisées pour les simulations sont fournies dans l'annexe B de [30].

La solution  $S^1$  de l'équation  $H'(S) = -D$  et les solutions  $S^i$ ,  $i = 2, 3$ , de l'équation  $c_4(S) = 0$  sont représentées dans la figure II.7. En fait,  $S_{in}^1$  est une valeur critique de  $S_{in}$  pour laquelle la courbe de la fonction  $H(\cdot)$  est tangente à la droite  $\delta$  d'équation  $y = D(S_{in} - S)$ . Par ailleurs,  $S_{in}^i$ ,  $i = 1, 2, 3$ , peut



**Fig. II.7** – (a) Changement de signe de  $c_4$  et la stabilité correspondante de  $E_1$  sur la courbe rouge ou bleue de la fonction  $H(\cdot)$  où  $S^1 \approx 3.492$  (ou encore  $S_{in}^1 \approx 3.837$ ),  $S^2 \approx 3.422$  (ou  $S_{in}^2 \approx 3.842$ ) et  $S^3 \approx 1.963$  (ou  $S_{in}^3 \approx 8.179$ ); (b) un agrandissement pour  $3.25 < S < \lambda_u = 4.061$  où  $S_{in} = 3.86$ .

être calculé explicitement par

$$S_{in}^i = \frac{1}{D} H(S^i) + S^i.$$

Selon le paramètre de contrôle  $S_{in}$ , les changements de stabilité suivants de  $E_0$  et  $E_1$  se produisent lorsque l'équilibre  $E_2$  est instable tant qu'il existe.

- Pour  $S_{in} \in [0, S_{in}^1[$ , il existe un unique équilibre qui est le lessivage  $E_0$  et il est LES.
- Pour  $S_{in} = S_{in}^1$ , deux équilibres positifs  $E_1$  et  $E_2$  émergent dans le quadrant positif par une bifurcation nœud-col.
- Pour  $S_{in} \in ]S_{in}^1, S_{in}^2[$  (ou encore  $S^* \in ]S^2, S^1[$ ),  $c_4(S^*) > 0$  et  $H'(S^*) < -D$  (voir figure II.7(b)). Par suite,  $E_2$  est instable alors que  $E_0$  et  $E_1$  sont LES.
- Pour  $S_{in} \in ]S_{in}^2, \lambda_u[$ ,  $E_0$  est LES alors que  $E_1$  et  $E_2$  sont instables où  $c_4 < 0$  (voir figure II.7(b)).
- Pour  $S_{in} = \lambda_u$ ,  $E_2$  coalesce avec  $E_0$ .
- Pour  $S_{in} \in ]\lambda_u, S_{in}^3[$ ,  $E_2$  disparaît par une bifurcation transcritique et transfère l'instabilité à  $E_0$  alors que  $E_1$  reste instable.
- Pour  $S_{in} \in ]S_{in}^3, +\infty[$  (ou encore  $S^* < S^3$ ),  $c_4(S^*) > 0$  et  $H'(S^*) < -D$  (voir figure II.7(a)). Par suite,  $E_0$  est instable et  $E_1$  change sa stabilité et devient LES.

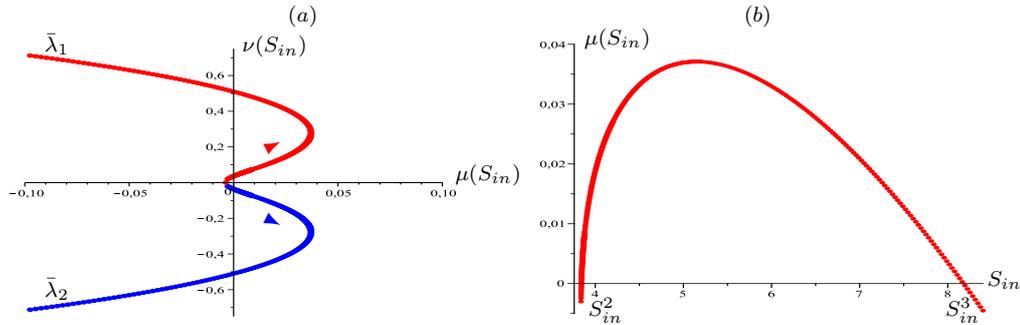
Pour comprendre et analyser ces changements de comportement asymptotique local de  $E_1$  en  $S_{in}^2$  et  $S_{in}^3$  sans aucune bifurcation avec d'autres équilibres, on détermine numériquement les valeurs propres de la matrice jacobienne  $J_1$  du système (II.14) à l'équilibre positif  $E_1$ . En effet, cette matrice jacobienne admet une valeur propre négative et une paire de valeurs propres complexes et conjuguées

$$\lambda_j(S_{in}) = \mu(S_{in}) \pm i\nu(S_{in}), \quad j = 1, 2.$$

En augmentant le paramètre de contrôle  $S_{in}$  à partir de  $S_{in}^1$ , cette paire traverse l'axe imaginaire en une valeur critique  $S_{in} = S_{in}^2$  du demi plan négatif au demi plan positif (voir figure II.8(a)), c'est-à-dire elle devient purement imaginaire en  $S_{in}^2$  telle que  $\mu(S_{in}^2) = 0$ , avec  $\nu(S_{in}^2) \neq 0$ . L'inégalité suivante est

vérifiée numériquement :

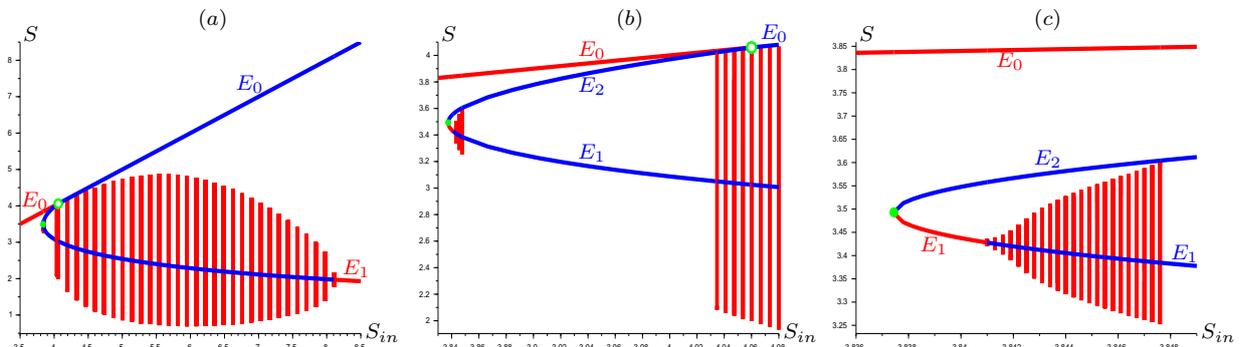
$$\frac{d\mu}{dS_{in}}(S_{in}^2) > 0 .$$



**Fig. II.8** – Deux bifurcations de Hopf supercritiques : (a) variation d’une paire de valeurs propres complexes et conjuguées lorsque  $S_{in}$  augmente et la partie réelle correspondante (b) en fonction de  $S_{in}$ .

Ainsi,  $E_1$  est évidemment un foyer stable sur la courbe rouge pour  $S_{in} \in ]S_{in}^1, S_{in}^2[$  mais devient un foyer instable sur la courbe bleue pour  $S_{in} \in ]S_{in}^2, S_{in}^3[$  (voir figure II.7(b)), subissant une bifurcation de Hopf supercritique en  $S_{in} = S_{in}^2$ , avec apparition des orbites périodiques (voir figure II.9). En effet, la bifurcation est supercritique puisqu’un unique cycle limite stable émerge de l’équilibre  $E_1$  pour  $S_{in} = S_{in}^2$ .

En augmentant  $S_{in}$  encore, cette paire entre dans le demi plan positif puis revient dans le demi plan négatif en traversant à nouveau l’axe imaginaire en  $S_{in} = S_{in}^3$  (voir figure II.8(a)). Par ailleurs,  $E_1$  modifie à nouveau son stabilité et redevient un foyer stable sur la courbe rouge pour  $S_{in} > S_{in}^3$  (voir figure II.7(a)) par une bifurcation de Hopf supercritique en  $S_{in} = S_{in}^3$ . La figure II.8(b) montre ces valeurs critiques et la partie réelle des valeurs propres complexes et conjuguées, en fonction de  $S_{in}$ .



**Fig. II.9** – (a) La simulation en Scilab montrant les projections de l’ensemble  $\omega$ -limite de la variable  $S$  lorsque  $S_{in} \in [3.5, 8.5]$  révèle l’émergence et la disparition des cycles limites ; (b) un agrandissement des deux bifurcations homocliniques lorsque  $S_{in} \in [3.83, 4.08]$  ; (c) un agrandissement de la bifurcation de Hopf supercritique lorsque  $S_{in} \in [3.835, 3.85]$ . Un point vert et un cercle ouvert vert représentent respectivement une bifurcation nœud-col et une bifurcation transcritique.

Afin d'illustrer l'émergence du cycle limite et de comprendre ce qui se passe avec ce cycle limite lorsque  $S_{in}$  varie, on représente sur la figure II.9 le diagramme de bifurcation à un paramètre pour le système (II.14) lorsque tous les autres paramètres sont fixes. La projection de l'ensemble  $\omega$ -limite de la variable  $S$  en fonction du paramètre de contrôle  $S_{in}$  montre qu'un "petit" cycle limite émerge en  $S_{in}^2$  (voir figure II.9(b)).

L'agrandissement illustre plus clairement l'apparition du cycle limite et par suite sa disparition via une orbite homoclinique au point col  $E_2$  en  $S_{in} = S_{in}^{h1} = 3.8477$  (voir figure II.9(c)). Lorsque  $S_{in}$  diminue, le cycle limite stable qui apparaît par une bifurcation de Hopf supercritique pour  $S_{in} = S_{in}^3 = 8.179$ , disparaîtra via une orbite homoclinique au point col  $E_2$  pour  $S_{in} = S_{in}^{h2} = 4.03468$ . Les simulations numériques peuvent montrer la convergence globale vers le cycle limite stable à partir de toute condition initiale positive et la coexistence autour des oscillations persistantes avec une amplitude et une fréquence constantes dans le temps (voir figure II.10). D'où la sensibilité du comportement du

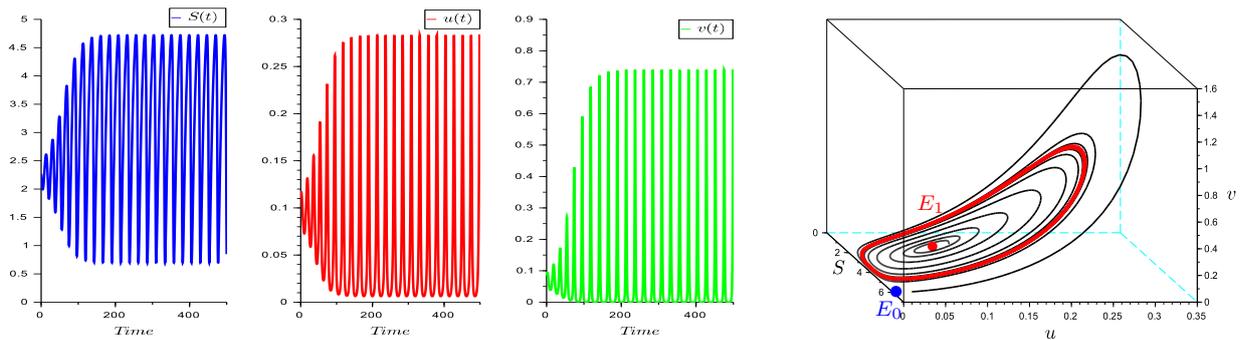


Fig. II.10 – Cas  $S_{in} = 6.2 \in ]\lambda_u, S_{in}^3[$  : convergence globale vers le cycle limite.

modèle de flocculation aux effets de mortalité des espèces microbiennes révélant l'émergence des cycles limites stables. Toutes ces caractéristiques ne peuvent pas se produire dans les cas 1 et 2 de (III.20), c'est-à-dire,  $D_u \leq D$  et  $D_v \leq D$ , où il peut y avoir coexistence seulement autour d'un équilibre positif et non pas d'un cycle limite stable.

## 4 Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, on a étudié mathématiquement et par des simulations numériques un modèle du chémostat avec trois équations différentielles non linéaires où une espèce est présente sous deux formes, isolée et attachée avec la présence d'une seule ressource limitante. On a supposé que deux bactéries isolées peuvent s'agréger ensemble pour former un nouveau floc. En considérant une classe générale de fonctions de croissance, on a montré la multiplicité des équilibres positifs avec la possibilité de bistabilité de deux équilibres positifs. La bistabilité est déjà connue pour le modèle du chémostat sans flocculation lorsque la fonction de croissance est non monotone. Cela peut s'expliquer par le fait que pour les grandes quantités de substrat, les bactéries deviennent "paresseuses" et sont ensuite lessivées, alors que ce n'est pas le cas pour les petites quantités de substrat. Ici, la prise

en compte des bactéries attachées joue le rôle d’une “niche écologique” qui protège les bactéries du lessivage.

Ce premier résultat est nouveau et non intuitif : il ne peut pas se produire dans le modèle classique du chémostat (1) même avec un taux de croissance non monotone (dans ce cas, le système peut présenter une bistabilité mais avec au plus un équilibre positif, l’autre équilibre étant le lessivage). Ici, le phénomène de floculation proposé permet d’éviter le bassin d’attraction de l’équilibre de lessivage et par conséquent d’empêcher l’extinction des espèces. La floculation a donc un effet de “protection” des espèces. De plus et de manière encore plus surprenante, la floculation et l’inhibition de la croissance par le substrat permettent ensemble l’apparition d’un cycle limite instable à travers une bifurcation de Hopf sous-critique. Ainsi, l’inhibition et la floculation sont des phénomènes antagonistes : l’inhibition a tendance à lessiver les bactéries tandis que la floculation les protège. Ces mécanismes peuvent créer des oscillations (car les trajectoires du système sont nécessairement bornées) ou se compenser à la bistabilité.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, on a analysé le modèle de floculation (II.14) où les bactéries isolées peuvent s’agréger avec des bactéries isolées ou en flocs pour former de nouveaux flocs. La nouvelle caractéristique est que les termes de mortalité sont ajoutés aux taux de disparition afin de donner une analyse complète du modèle de floculation (II.14). À notre connaissance, notre étude présente une première tentative pour mettre en évidence les effets communs du phénomène de floculation et de mortalité des espèces microbiennes sur la coexistence autour d’un cycle limite stable. Selon les deux paramètres opératoires  $S_{in}$  et  $D$ , le modèle de floculation (II.14) peut présenter des oscillations maintenues et l’apparition des cycles limites stables par des bifurcations de Hopf supercritiques. Plus précisément, lorsque  $D_v < D_u$ , on montre que le système peut présenter une bistabilité avec une multiplicité d’équilibres de coexistence qui peuvent émerger soit par des bifurcations nœud-col soit par des bifurcations transcritiques. Si, de plus  $D_u \leq D$ , la coexistence des bactéries planctoniques et attachées ne peut être qu’autour d’un équilibre positif.

Compte tenu de la mortalité des bactéries isolées et agrégées ( $D < D_v < D_u$ ), on a identifié que les portraits de phase peuvent être très riches. Plus précisément, le diagramme de bifurcation à un paramètre du modèle (II.14) montre l’effet du paramètre de contrôle  $S_{in}$  sur le comportement du système. Pour  $S_{in}$  suffisamment petit, il y a exclusion des espèces planctoniques et attachées. En augmentant  $S_{in}$ , le système (II.14) exhibe des bifurcations de Hopf à l’équilibre positif  $E_1$ . De plus, ce système peut présenter une bistabilité avec convergence soit vers un cycle limite stable soit vers l’équilibre de lessivage. La disparition des cycles limites stables peut être soit par des bifurcations de Hopf supercritiques soit par des bifurcations homocliniques. Pour  $S_{in}$  suffisamment grand, il y a convergence globale vers l’équilibre positif ou vers un cycle limite stable. Cependant, on a montré que la mortalité des espèces planctoniques ou attachées (par exemple,  $D_v < D < D_u$ ) suffit pour assurer la coexistence autour d’un cycle limite stable.

Nos résultats montrent que la mortalité de l’espèce est nécessaire à l’émergence de cycles limites stables dans le modèle de floculation (II.14) avec des taux de croissance monotones. Cela est principa-

lement dû à l'effet conjoint de la mortalité et de la flocculation. Ainsi, les modèles de flocculation sont sensibles à la mortalité des espèces, qui était négligée dans la littérature et confirme l'importance de la mortalité dans les systèmes biologiques.

Dans Fekih-Salem et al. [28], l'étude du modèle de flocculation à deux espèces (II.1) montre l'apparition des cycles limites stables par des bifurcations de Hopf et la disparition par des bifurcations homocliniques. Les simulations numériques montrent que le système peut exhiber une bistabilité avec convergence soit vers un cycle limite, soit vers un équilibre positif. On conclut ainsi que le mécanisme de flocculation pourrait être responsable d'une coexistence autour d'un équilibre positif alors que l'ajout de l'inhibition de la croissance par le substrat montre l'émergence d'un cycle limite instable. Cependant, l'ajout de la compétition de deux espèces à ces deux phénomènes pourrait conduire à une coexistence autour d'un cycle limite stable.

Un choix plus général pour la vitesse spécifique  $A(\cdot)$  d'agrégation, qui est toujours cohérent avec la modélisation de la flocculation de Smoluchowski [42, 109], devrait être  $A(\cdot) = a_u u + a_v v$  avec des coefficients distincts  $a_u$  et  $a_v$ . Le cas particulier  $a_v = 0$  correspond au modèle dans [43] et le cas particulier  $a_u = a_v$  correspond au modèle dans le présent chapitre. L'étude de la robustesse du modèle vis-à-vis cette variation, ou avec d'autres termes entachés d'une légère non-linéarité, est une question importante qui mérite une attention particulière et fera l'objet d'un futur travail.

Par ailleurs, une propriété intéressante du modèle général (II.1) et son extension à  $n$  espèces en compétition, est que sous l'hypothèse que les vitesses d'attachement et de détachement sont plus rapides par rapport aux taux de croissance spécifiques et de disparition, le modèle de flocculation (II.1) peut être réduit à un modèle avec une fonction de croissance et un taux de mortalité densité-dépendants en utilisant la méthode de perturbation singulière (voir [26, 42, 43, 88]). La densité-dépendance, comme un troisième mécanisme de coexistence des espèces microbiennes, fera l'objet du chapitre III.

---

---

# Chapitre III

---

## La densité-dépendance

### 1 Introduction

Afin de montrer la coexistence et la biodiversité des espèces microbiennes, certains auteurs ont examiné le cas de réseaux trophiques et ont abordé la question de la sortie de la compétition lorsque certains prédateurs des espèces en compétition sont présents dans l'écosystème. Par exemple, Wolkowicz [116] a montré qu'un équilibre de coexistence est possible lorsque chaque espèce en compétition est la proie d'un prédateur spécifique. Dans [50], les auteurs ont considéré le réseau trophique "diamant" (une ressource, deux consommateurs, un prédateur de deux consommateurs) et ont décrit quelques règles pour prédire l'issue de la compétition ; il s'avère que la coexistence est possible. Plusieurs modèles mathématiques [11, 35, 40, 53–55, 71] ont tenté de comprendre les effets d'un inhibiteur sur la compétition et la coexistence d'espèces dans le chimostat. Plus précisément, des modèles de compétition de deux populations de micro-organismes pour un seul nutriment ont été étudiés avec la présence d'un inhibiteur qui affecte le compétiteur le plus fort alors qu'il est détoxifié par l'autre compétiteur. Voir aussi [13, 57, 91] pour d'autres études des mécanismes de coexistence.

Une approche complètement différente consiste à ne pas complexifier le réseau trophique, mais à considérer les taux de croissance *densité-dépendants*. Dans ce chapitre, on étudie comment les interférences intra et interspécifiques sont des mécanismes de coexistence pour des espèces en compétition dans le chimostat. Dans ce contexte, on considère des modèles avec des fonctions de croissance densité-dépendants. Le modèle général est l'extension suivante du modèle classique du chimostat (1) :

$$\begin{cases} \dot{S} &= D(S_{in} - S) - \sum_{i=1}^n \mu_i(S, x_1, \dots, x_n)x_i \\ \dot{x}_i &= [\mu_i(S, x_1, \dots, x_n) - D_i]x_i, \quad i = 1, \dots, n \end{cases} \quad (\text{III.1})$$

où la fonction de croissance  $\mu_i(S, x_1, \dots, x_n)$  peut désormais dépendre non seulement du substrat  $S$  mais aussi des concentrations des espèces  $x_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ . On suppose que la fonction  $\mu_i$  est croissante par rapport à la variable  $S$  et est décroissante par rapport à chaque variable  $x_j$ . Cette densité-dépendance peut être interprétée comme une "interférence négative" entre l'espèce  $i$  et l'espèce

$j$ . Puisque dans ce chapitre, on ne considère que les interférences négatives et on dit simplement que si  $i = j$  on a une interférence intraspécifique, alors que si  $i \neq j$  on a une interférence interspécifique. Ce modèle a été considéré dans une série d'articles par Lobry et al. [48, 72–75]. Pour le modèle (III.1), il est possible d'avoir un équilibre de coexistence, car à l'équilibre on doit avoir

$$[\mu_i(S, x_1, \dots, x_n) - D_i] x_i = 0, \quad i = 1, \dots, n.$$

Si tous les  $x_i$  sont positifs, alors

$$\mu_i(S, x_1, \dots, x_n) = D_i, \quad i = 1, \dots, n$$

est un ensemble de  $n$  équations avec  $n$  variables  $x_i$  qui pourrait avoir une solution positive  $x_i = X_i(S)$ ,  $i = 1, \dots, n$ . En remplaçant  $x_i$  par  $X_i(S)$  dans la première équation, on obtient l'équation suivante dans la seule variable  $S$  :

$$D(S_{in} - S) - \sum_{i=1}^n D_i X_i(S) = 0.$$

La résolution de cette équation donne  $S$  puis la possibilité d'un équilibre positif.

Lobry et al. [73–75] ont considéré le cas où  $\mu_i(S, x_i)$  ne dépend que de la concentration de l'espèce  $i$ . Dans [74, 75], le concept de la *caractéristique à l'équilibre* a été introduit pour chaque espèce afin de fournir des conditions suffisantes pour la coexistence et pour déterminer le comportement asymptotique du système. Des résultats globaux ont également été obtenus lorsque  $D_i = D$  pour toutes les espèces [74]. Lorsque les taux de disparition sont distincts [73, 75], seule la stabilité locale de l'équilibre de coexistence est analysée dans [75] et un résultat de stabilité asymptotique globale est ensuite déterminé dans [73] pour des taux de croissance spécifiques en utilisant une fonction Lyapunov.

Dans [26], il a été démontré que la méthode de la caractéristique à l'équilibre est applicable dans le cas où le taux de croissance  $\mu_i(S, x_i)$  et le taux de disparition  $D_i = d_i(x_i)$  de chaque espèce dépendent de la densité de la même espèce. Dans le Chapitre I, on a montré que la méthode de la caractéristique à l'équilibre permet une analyse assez complète du modèle considéré dans [69], où le taux de croissance  $\mu_i(S)$  ne dépend que de  $S$ , mais le taux de disparition de  $x_i$  est de la forme  $D_i + a_i x_i$ . Le terme  $a_i x_i$  est habituellement référé à l'autorégulation densité-dépendante.

Le modèle général (III.1) a été considéré dans [48, 72] uniquement par des simulations numériques. Ces auteurs ont considéré une situation particulière où les fonctions de croissance sont de la forme

$$\mu_i(S, x_1, \dots, x_n) = \nu_i \left( S, x_i + \alpha \sum_{j \neq i} x_j \right), \quad (\text{III.2})$$

où  $\alpha$  est un paramètre positif qui désigne la force de l'interférence interspécifique. Ils ont observé que la coexistence qui était prédite dans [75] lorsque  $\alpha = 0$  (seule une interférence intraspécifique est présente), reste une propriété du modèle lorsque  $\alpha$  est suffisamment petit, mais ce n'est plus le cas

lorsque  $\alpha$  est suffisamment grand. Les fonctions de croissance de la forme (III.2) et des rendements densité-dépendants ont également été considérés dans [92].

En réalité, nous n'avons à notre disposition aucune étude mathématique générale de (III.1). Ce travail peut être considéré comme le premier pas dans cette direction. On considère le modèle à deux espèces

$$\begin{cases} \dot{S} &= D(S_{in} - S) - \mu_1(S, x_1, x_2)x_1 - \mu_2(S, x_2, x_1)x_2 \\ \dot{x}_1 &= [\mu_1(S, x_1, x_2) - D_1]x_1 \\ \dot{x}_2 &= [\mu_2(S, x_2, x_1) - D_2]x_2, \end{cases} \quad (\text{III.3})$$

où les fonctions de croissance  $\mu_1$  et  $\mu_2$  sont supposées être croissantes en  $S$  et décroissantes en  $x_1$  et  $x_2$ . Notons que pour la commodité des notations, la première variable des espèces dans  $\mu_i(S, x_i, x_j)$  est la variable  $x_i$ , avec le même indice  $i$ . Le cas particulier de (III.3) où  $D_1 = D_2 = D$  et la fonction de croissance  $\mu_i(S, x_j)$  ne dépend que de  $x_j$ , où  $j \neq i$ , a été considéré dans [22]. Dans le cas d'une interférence interspécifique positive (connue sous le nom de coopération ou mutualisme), où  $\mu_i(S, x_j)$  est croissante par rapport à  $x_j$ , le lecteur peut se référer à [44]. Le cas particulier de (III.3) où les fonctions de croissance sont de la forme (III.2) et  $D_1 = D_2 = D$ , a été étudié théoriquement dans [23, 29]. On portera une attention particulière au cas particulier où les taux de croissance sont de la forme (III.2) mais avec différents paramètres d'interférence interspécifiques :

$$\mu_i(S, x_i, x_j) = \nu_i(S, x_i + \alpha_i x_j), \quad \text{où } i = 1, 2, j = 1, 2, \quad i \neq j \quad (\text{III.4})$$

où  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  ne sont pas nécessairement égaux. Par conséquent, notre étude fournit une extension des résultats dans [23, 29] au cas où  $D_1$  et  $D_2$  peuvent être différents de  $D$  avec  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  peuvent également être différents.

Notre étude présente une extension des résultats dans [22] au cas où la fonction de croissance  $\mu_i$  dépend des deux espèces  $x_1$  et  $x_2$ , pas seulement de  $x_j$  où  $j \neq i$ . Notre étude présente également une extension, dans le cas  $n = 2$ , des résultats dans [73–75] où seule l'interférence intraspécifique est considérée, au cas où des interférences intra et interspécifiques sont considérées, c'est-à-dire que la fonction de croissance  $\mu_i$  dépend des deux espèces  $x_1$  et  $x_2$ , et non seulement de  $x_i$ . Dans ce cas  $n = 2$ , on donne des explications théoriques pour le phénomène, qui a été observé numériquement dans [48, 72], où la coexistence est maintenue lorsque seule l'interférence intraspécifique est considérée, alors qu'elle peut disparaître lorsque la force de l'interférence interspécifique est suffisamment grande.

D'autre part, notre étude décrit le diagramme opératoire qui montre les régions de stabilité, en fonction des paramètres opératoires  $D$  et  $S_{in}$ , lorsque tous les paramètres biologiques sont fixes. Ce diagramme de bifurcation est un outil important pour l'expérimentation, voir [1, 35, 97, 112, 115].

## 2 Taux de disparition distincts

On fait les hypothèses suivantes.

### Chapitre III. La densité-dépendance

---

(H1) Pour  $i = 1, 2, j = 1, 2, i \neq j$ ,  $\mu_i(0, x_i, x_j) = 0$  et  $\mu_i(S, x_i, x_j) > 0$  pour tous  $S > 0, x_1 \geq 0$  et  $x_2 \geq 0$ .

(H2) Pour  $i = 1, 2, j = 1, 2, i \neq j$ ,  $\frac{\partial \mu_i}{\partial S}(S, x_i, x_j) > 0$ ,  $\frac{\partial \mu_i}{\partial x_i}(S, x_i, x_j) \leq 0$  et  $\frac{\partial \mu_i}{\partial x_j}(S, x_i, x_j) \leq 0$  pour tous  $S > 0, x_1 \geq 0$  et  $x_2 \geq 0$ .

La condition (H1) signifie que la croissance peut avoir lieu si et seulement si le substrat est présent. La condition (H2) signifie que le taux de croissance de chaque espèce augmente avec la concentration du substrat et est inhibé par des interférences intra et interspécifiques.

Les équilibres de (III.3) sont les solutions du système suivant :

$$\begin{cases} 0 &= D(S_{in} - S) - \mu_1(S, x_1, x_2)x_1 - \mu_2(S, x_2, x_1)x_2 \\ 0 &= [\mu_1(S, x_1, x_2) - D_1]x_1 \\ 0 &= [\mu_2(S, x_2, x_1) - D_2]x_2. \end{cases} \quad (\text{III.5})$$

Par conséquent, le système (III.3) admet les différents types d'équilibres suivants :

- $\mathcal{E}_0 = (S_{in}, 0, 0)$ , qui existe toujours.
- $\mathcal{E}_1 = (\tilde{S}_1, \tilde{x}_1, 0)$ , où la deuxième population a disparu :  $x_2 = 0$  et  $\tilde{x}_1 > 0$ .
- $\mathcal{E}_2 = (\tilde{S}_2, 0, \tilde{x}_2)$ , où la première population a disparu :  $x_1 = 0$  et  $\tilde{x}_2 > 0$ .
- $\mathcal{E}^* = (S^*, x_1^*, x_2^*)$ , où les deux populations survivent :  $x_1^* > 0$  et  $x_2^* > 0$ .

Les composants  $S = \tilde{S}_i$  et  $x = \tilde{x}_i$  d'un équilibre de frontière  $\mathcal{E}_i$  sont les solutions de (III.5) avec  $x_i > 0$  et  $x_j = 0, j \neq i$ . Par conséquent,  $\tilde{S}_i$  et  $\tilde{x}_i$  sont les solutions des équations

$$D(S_{in} - \tilde{S}_i) = D_i \tilde{x}_i \quad (\text{III.6})$$

$$\mu_i(\tilde{S}_i, \tilde{x}_i, 0) = D_i. \quad (\text{III.7})$$

De (III.6), on a

$$\tilde{S}_i = S_{in} - \frac{D_i}{D} \tilde{x}_i. \quad (\text{III.8})$$

En remplaçant  $\tilde{S}_i$  par cette expression dans (III.7), on voit que  $x_i = \tilde{x}_i$  doit être une solution de

$$\mu_i\left(S_{in} - \frac{D_i}{D} x_i, x_i, 0\right) = D_i. \quad (\text{III.9})$$

$\tilde{S}_i$  est positif si et seulement si  $\tilde{x}_i < DS_{in}/D_i$ , c'est-à-dire (III.9) admet une solution dans l'intervalle  $(0, DS_{in}/D_i)$ . Soit  $\psi_i$  la fonction définie par

$$\psi_i(x_i) := \mu_i\left(S_{in} - \frac{D_i}{D} x_i, x_i, 0\right) - D_i, \quad i = 1, 2. \quad (\text{III.10})$$

D'après les hypothèses (H1) et (H2), on sait que la fonction  $\psi_i$  est décroissante de  $\psi_i(0) = \mu_i(S_{in}, 0, 0) - D_i$  à  $\psi_i(DS_{in}/D_i) = -D_i$ . Ainsi, il existe un  $x_i = \tilde{x}_i \in (0, DS_{in}/D_i)$  vérifiant (III.9) si et seulement si

la condition

$$\mu_i(S_{in}, 0, 0) > D_i \quad (\text{III.11})$$

est vérifiée. Si  $\tilde{x}_i$  existe, il est unique. Par conséquent, on obtient le résultat suivant qui donne la condition d'existence d'un équilibre de frontière  $\mathcal{E}_i$ .

**Proposition III.1.** *Soit  $\mathcal{E}_i$  un équilibre de (III.3) avec  $\tilde{x}_i > 0$  et  $x_j = 0$ ,  $j \neq i$ . Alors  $\tilde{S}_i$  est donné par (III.8) où  $x_i = \tilde{x}_i$  est la solution de (III.9). Cet équilibre existe si et seulement si la condition (III.11) est vérifiée. S'il existe, il est unique.*

Les composants  $S = S^*$ ,  $x_1 = x_1^*$  et  $x_2 = x_2^*$  d'un équilibre de coexistence  $\mathcal{E}^*$  doivent être les solutions de (III.5) avec  $x_1 > 0$  et  $x_2 > 0$ . Par conséquent  $S^*$ ,  $x_1^*$  et  $x_2^*$  sont les solutions des équations suivantes :

$$D(S_{in} - S) = D_1 x_1 + D_2 x_2 \quad (\text{III.12})$$

$$\mu_1(S, x_1, x_2) = D_1 \quad (\text{III.13})$$

$$\mu_2(S, x_2, x_1) = D_2. \quad (\text{III.14})$$

À partir de (III.12), on voit que  $S^*$  est donné par

$$S^* = S_{in} - \frac{D_1}{D} x_1^* - \frac{D_2}{D} x_2^*. \quad (\text{III.15})$$

En remplaçant  $S^*$  par cette expression dans (III.13, III.14), on voit que  $(x_1 = x_1^*, x_2 = x_2^*)$  doit être une solution de

$$\begin{cases} f_1(x_1, x_2) = 0 \\ f_2(x_1, x_2) = 0 \end{cases} \quad (\text{III.16})$$

où

$$f_i(x_1, x_2) := \mu_i \left( S_{in} - \frac{D_1}{D} x_1 - \frac{D_2}{D} x_2, x_i, x_j \right) - D_i, \quad \text{pour } i = 1, 2, j = 1, 2, i \neq j. \quad (\text{III.17})$$

Les fonctions (III.17) sont définies sur l'ensemble

$$M = \left\{ (x_1, x_2) \in \mathbb{R}_+^2 : \frac{D_1}{D} x_1 + \frac{D_2}{D} x_2 \leq S_{in} \right\}. \quad (\text{III.18})$$

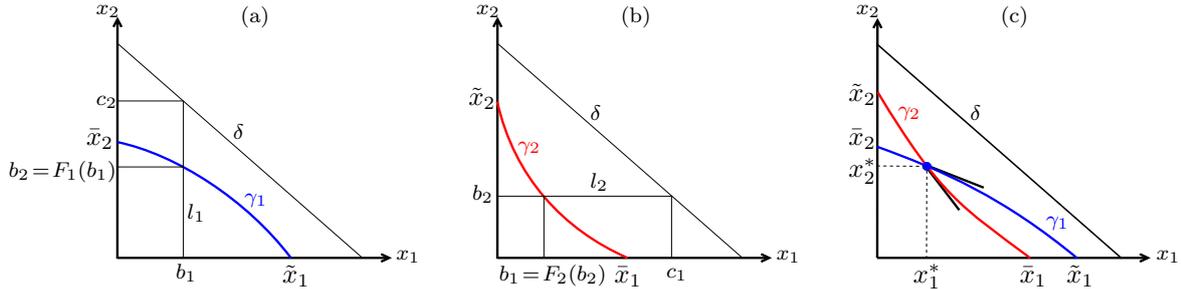
$S^*$  est positif si et seulement si  $\frac{D_1}{D} x_1^* + \frac{D_2}{D} x_2^* < S_{in}$ , c'est-à-dire (III.16) admet une solution à l'intérieur  $M^\circ$  de  $M$ , défini par (III.18). Pour résoudre (III.16) dans cet ouvert  $M^\circ$ , on a besoin du résultat suivant :

**Lemme III.1.** *Supposons que la condition (III.11) est vérifiée pour  $i = 1, 2$  et soit  $\tilde{x}_i$  une solution de*

(III.9). L'équation  $f_i(x_1, x_2) = 0$  définit une fonction continue et décroissante

$$F_i : [0, \tilde{x}_i] \rightarrow \mathbb{R}, \quad x_i \mapsto F_i(x_i)$$

telle que  $F_i(\tilde{x}_i) = 0$  et le graphe  $\gamma_i$  de  $F_i$  reste dans  $M^o$  (voir figure III.1). Plus précisément,  $(x_1, F_1(x_1)) \in M^o$  [resp.  $(F_2(x_2), x_2) \in M^o$ ] pour tout  $x_i \in (0, \tilde{x}_i)$ .



**Fig. III.1** – (a) Définition de la fonction  $F_1$ . (b) Définition de la fonction  $F_2$ . (c) : Un équilibre positif bleu. Dans toutes les figures, les courbes  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  sont respectivement en bleu et en rouge.

**Remarque III.1.** Notons que  $F_i : [0, \tilde{x}_i] \rightarrow [0, \bar{x}_j]$ ,  $x_i \mapsto F_i(x_i)$ , où  $\bar{x}_j = F_i(0)$  est l'unique solution de

$$\mu_i \left( S_{in} - \frac{D_j}{D} x_j, 0, x_j \right) = D_i. \quad (\text{III.19})$$

En utilisant les définitions (III.17) de  $f_1$  et  $f_2$ , on voit que  $\tilde{x}_1, \tilde{x}_2$  qui sont les solutions de (III.9) et  $\bar{x}_1, \bar{x}_2$  qui sont les solutions de (III.19), sont simplement les solutions des équations suivantes

$$f_1(\tilde{x}_1, 0) = 0, \quad f_2(0, \tilde{x}_2) = 0, \quad f_1(0, \bar{x}_2) = 0, \quad f_2(\bar{x}_1, 0) = 0.$$

Ces quantités représentent les coordonnées des intersections des courbes  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  avec les axes de coordonnées. Leurs positions relatives jouent un rôle majeur dans le comportement du système.

Les quatre cas suivants doivent être distingués (voir figures. III.2 et III.3) :

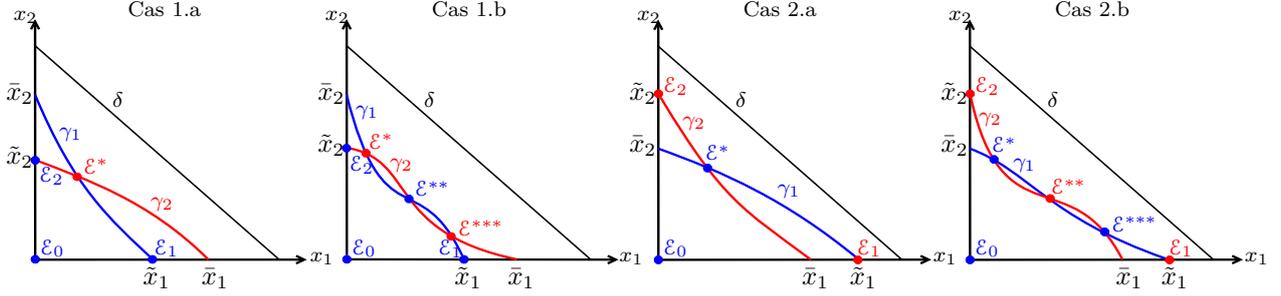
$$\begin{aligned} \text{Cas 1 : } \bar{x}_1 > \tilde{x}_1 \quad \text{et} \quad \bar{x}_2 > \tilde{x}_2, & \quad \text{Cas 2 : } \bar{x}_1 < \tilde{x}_1 \quad \text{et} \quad \bar{x}_2 < \tilde{x}_2, \\ \text{Cas 3 : } \bar{x}_1 < \tilde{x}_1 \quad \text{et} \quad \bar{x}_2 > \tilde{x}_2, & \quad \text{Cas 4 : } \bar{x}_1 > \tilde{x}_1 \quad \text{et} \quad \bar{x}_2 < \tilde{x}_2. \end{aligned} \quad (\text{III.20})$$

Le résultat suivant donne la condition d'existence d'un équilibre positif  $\mathcal{E}^*$ .

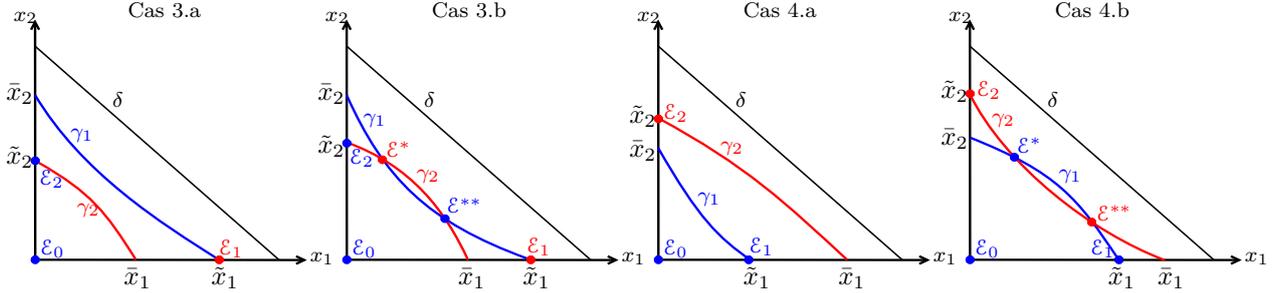
**Proposition III.2.** Un équilibre positif  $\mathcal{E}^* = (S^*, x_1^*, x_2^*)$  de (III.3) existe si et seulement si les courbes  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  ont une intersection positive, c'est-à-dire  $(x_1^*, x_2^*)$  est une solution positive des équations

$$x_2 = F_1(x_1) \quad \text{et} \quad x_1 = F_2(x_2). \quad (\text{III.21})$$

Alors  $S^*$  est donné par (III.15). Si le cas 1 ou le cas 2 est vérifié, alors un équilibre positif existe. Cette



**Fig. III.2** – Cas 1 :  $\bar{x}_1 > \tilde{x}_1$  et  $\bar{x}_2 > \tilde{x}_2$ , Cas 2 :  $\bar{x}_1 < \tilde{x}_1$  et  $\bar{x}_2 < \tilde{x}_2$ . (a) Intersection unique, (b) un nombre impair d'intersections.



**Fig. III.3** – Cas 3 :  $\bar{x}_1 < \tilde{x}_1$  et  $\bar{x}_2 > \tilde{x}_2$ , Cas 4 :  $\bar{x}_1 > \tilde{x}_1$  et  $\bar{x}_2 < \tilde{x}_2$ . (a) Pas d'intersection, (b) un nombre pair d'intersections.

condition d'existence de l'équilibre positif n'est pas nécessaire et s'il existe, l'équilibre positif n'est pas unique.

On se restreint à la situation générique, où toutes les intersections des courbes  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  sont transverses. On donne les définitions suivantes :

**Définition III.1.** Un équilibre positif  $\mathcal{E}^* = (S^*, x_1^*, x_2^*)$  de (III.3) est dit d'être bleu [resp. rouge] si et seulement si, à droite de  $(x_1^*, x_2^*)$ , la tangente de  $\gamma_1$  au point  $(x_1^*, x_2^*)$  est au-dessus [resp. dessous] de la tangente de  $\gamma_2$  au point  $(x_1^*, x_2^*)$ , voir figure III.1(c).

Les équilibres positifs sont alternativement rouge et bleu et sont représentés respectivement en rouge et bleu sur les figures III.2 et III.3.

Notre objectif est de montrer le résultat suivant :

**Théorème III.1.** Supposons que les hypothèses (H1), (H2) et la condition (III.11), pour  $i = 1, 2$ , sont vérifiés.

1. Les équilibres positifs en bleu sont instables. Si pour tous  $S, x_1, x_2$ , la condition

$$\frac{\partial \mu_1}{\partial x_1} < \frac{\partial \mu_1}{\partial x_2} \quad \text{et} \quad \frac{\partial \mu_2}{\partial x_2} < \frac{\partial \mu_2}{\partial x_1} \quad (\text{III.22})$$

est vérifiée, ou  $D_1 = D_2 = D$ , alors les équilibres positifs en rouge sont LES, c'est-à-dire que les équilibres positifs sont alternativement instables et LES.

2. Si le cas 1 est vérifié, le système peut avoir génériquement un nombre impair d'équilibres positifs, tandis que  $\mathcal{E}_1$  et  $\mathcal{E}_2$  sont instables. Les équilibres positifs à l'extrémité gauche et à l'extrémité droite sont rouges (voir figure III.2, Cas 1). Si de plus, pour tous  $S, x_1, x_2$ , la condition

$$\frac{\partial \mu_1}{\partial x_1} < \frac{D_1}{D_2} \frac{\partial \mu_1}{\partial x_2} \quad \text{et} \quad \frac{\partial \mu_2}{\partial x_2} < \frac{D_2}{D_1} \frac{\partial \mu_2}{\partial x_1} \quad (\text{III.23})$$

est vérifiée, alors l'équilibre positif est unique (voir figure III.2, Cas 1.a).

3. Si le cas 2 est vérifié, le système peut avoir génériquement un nombre impair d'équilibres positifs, tandis que  $\mathcal{E}_1$  et  $\mathcal{E}_2$  sont LES. Les équilibres positifs à l'extrémité gauche et à l'extrémité droite sont bleues (voir figure III.2, Cas 2). Si de plus, pour tous  $S, x_1, x_2$ , la condition

$$\frac{\partial \mu_1}{\partial x_1} > \frac{D_1}{D_2} \frac{\partial \mu_1}{\partial x_2} \quad \text{et} \quad \frac{\partial \mu_2}{\partial x_2} > \frac{D_2}{D_1} \frac{\partial \mu_2}{\partial x_1} \quad (\text{III.24})$$

est vérifiée, alors  $\mathcal{E}^*$  est unique et instable (voir figure III.2, Cas 2.a).

4. Si le cas 3 [resp. Cas 4] est vérifié, alors soit il n'existe aucun équilibre positif soit il existe génériquement un nombre pair d'équilibres positifs où  $\mathcal{E}_1$  est LES [resp. instable] et  $\mathcal{E}_2$  est instable [resp. LES]. L'équilibre positif à l'extrémité droite [resp. gauche], s'il existe, est bleu (voir figure III.3). Si de plus, (III.23) ou (III.24) est vérifié, alors le système n'admet pas d'équilibre positif (voir figure III.3, Cas 3.a [resp. Cas 4.a]).

### 3 Même taux de disparition

Dans cette section, on considère le cas particulier de (III.3) où  $D_1 = D_2 = D$ . Dans ce cas, les conditions (III.22) et (III.23) sont identiques et les conditions (III.24) peuvent être écrites

$$\frac{\partial \mu_1}{\partial x_1} > \frac{\partial \mu_1}{\partial x_2} \quad \text{et} \quad \frac{\partial \mu_2}{\partial x_2} > \frac{\partial \mu_2}{\partial x_1}. \quad (\text{III.25})$$

Nous rappelons que le théorème III.1 affirme que :

Si le cas 1 et (III.22) sont vérifiés, alors l'équilibre positif est unique et LES. Est-il globalement attractif ?

Si le cas 3 [resp. Cas 4] et (III.22) ou (III.25) sont vérifiés, alors l'équilibre positif n'existe pas et  $\mathcal{E}_1$  [resp.  $\mathcal{E}_2$ ] est LES. Est-il globalement attractif ?

Si  $\mu_i(S_{in}, 0, 0) < D$ ,  $i = 1, 2$  alors  $\mathcal{E}_1$  et  $\mathcal{E}_2$  n'existent pas et  $\mathcal{E}_0$  est LES. Est-il globalement attractif ?

Si le cas 2 est vérifié, alors  $\mathcal{E}_1$  et  $\mathcal{E}_2$  sont les deux LES. Par conséquent, on ne peut pas étudier l'attractivité globale de ces équilibres de frontière. Si de plus, la condition (III.25) est vérifiée, alors l'équilibre positif est unique et est instable.

L'objectif de cette section est de donner le comportement global des équilibres mentionnés plus haut. On considère la densité de la masse totale dans le bioréacteur  $z = S + x_1 + x_2$ . Écrit dans les

variables  $(z, x_1, x_2)$ , le système (III.3) devient

$$\begin{cases} \dot{z} &= D(S_{in} - z) \\ \dot{x}_1 &= [\mu_1(z - x_1 - x_2, x_1, x_2) - D]x_1 \\ \dot{x}_2 &= [\mu_2(z - x_1 - x_2, x_2, x_1) - D]x_2. \end{cases} \quad (\text{III.26})$$

Soit  $(z(t), x_1(t), x_2(t))$  une solution de (III.26). De la première équation, on déduit que

$$z(t) = S_{in} + (z(0) - S_{in})e^{-Dt}.$$

Ainsi, (III.26) est équivalent à un système non autonome de deux équations différentielles

$$\begin{cases} \dot{x}_1 &= [\mu_1(S_{in} + (z(0) - S_{in})e^{-Dt} - x_1 - x_2, x_1, x_2) - D]x_1 \\ \dot{x}_2 &= [\mu_2(S_{in} + (z(0) - S_{in})e^{-Dt} - x_1 - x_2, x_2, x_1) - D]x_2. \end{cases} \quad (\text{III.27})$$

C'est un système différentiel asymptotiquement autonome qui converge vers le système autonome

$$\begin{cases} \dot{x}_1 &= x_1 f_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= x_2 f_2(x_1, x_2) \end{cases} \quad (\text{III.28})$$

où les fonctions  $f_1$  et  $f_2$  sont définies par (III.17), avec  $D_1 = D_2 = D$ , c'est-à-dire

$$f_1(x_1, x_2) := \mu_1(S_{in} - x_1 - x_2, x_1, x_2) - D, \quad f_2(x_1, x_2) := \mu_2(S_{in} - x_1 - x_2, x_2, x_1) - D.$$

Les résultats de Thieme [108], permettent de déduire le comportement asymptotique de la solution de (III.27) à partir du comportement asymptotique du système autonome (III.28) qui est appelé modèle réduit, car il s'agit simplement de la restriction de (III.27) sur le plan invariant défini par  $z(0) = S_{in}$  pour lequel  $z(t) = S_{in}$  pour tout  $t \geq 0$ .

### 3.1 Modèle réduit

Dans cette section, on étudie le système réduit (III.28). Ce système est défini sur l'ensemble

$$M = \left\{ (x_1, x_2) \in \mathbb{R}_+^2 : x_1 + x_2 \leq S_{in} \right\}.$$

La frontière de  $M$  satisfait les propriétés suivantes pour  $i = 1, 2$  :

$$\begin{aligned} (x_1 + x_2)(\tau) = S_{in} & \quad \text{pour certains } \tau \geq 0 \implies \dot{x}_i(\tau) = -Dx_i(\tau) \leq 0, \\ x_i(\tau) = 0 & \quad \text{pour certains } \tau \geq 0 \implies \dot{x}_i(\tau) = 0. \end{aligned}$$

Par conséquent, l'ensemble  $M$  est borné et positivement invariant, c'est-à-dire que le système (III.28) est dissipatif [106]. À part le lessivage  $E_0 = (0, 0)$  qui existe toujours, le système (III.28) peut avoir un équilibre de la forme  $E_1 = (\tilde{x}_1, 0)$  et un équilibre de la forme  $E_2 = (0, \tilde{x}_2)$ , où  $\tilde{x}_i$  est une solution, si elle existe, de l'équation

$$\mu_i(S_{in} - x_i, x_i, 0) = D, \quad i = 1, 2.$$

Le système peut également avoir un équilibre positif  $E^* = (x_1^*, x_2^*)$  où  $(x_1^*, x_2^*)$  est une solution, si elle existe, de deux équations  $f_i(x_1, x_2) = 0$ ,  $i = 1, 2$ . Notons que les équilibres de (III.28)

$$E_0 = (0, 0), \quad E_1 = (\tilde{x}_1, 0), \quad E_2 = (0, \tilde{x}_2) \quad \text{et} \quad E^* = (x_1^*, x_2^*)$$

correspondent respectivement aux équilibres de (III.3),

$$\mathcal{E}_0 = (S_{in}, 0, 0), \quad \mathcal{E}_1 = (S_{in} - \tilde{x}_1, \tilde{x}_1, 0), \quad \mathcal{E}_2 = (S_{in} - \tilde{x}_2, 0, \tilde{x}_2) \quad \text{et} \quad \mathcal{E}^* = (S_{in} - x_1^* - x_2^*, x_1^*, x_2^*).$$

### 3.2 Comportement global

En utilisant les résultats de Thieme [108], on en déduit que le comportement asymptotique de la solution du système d'ordre trois (III.3) est le même que le comportement asymptotique du système de second ordre (III.28). Ainsi, on obtient le résultat principal de cette section.

#### Théorème III.2.

1. Si le cas 1 est vérifié et que l'équilibre positif  $\mathcal{E}^*$  est unique, alors il est GAS pour (III.3) à l'intérieur de  $\Omega$ .
2. Si le cas 3 est vérifié et qu'il n'existe pas d'équilibre positif, alors  $\mathcal{E}_1$  est GAS pour (III.3) à l'intérieur de  $\Omega$ .
3. Si le cas 4 est vérifié et qu'il n'existe pas d'équilibre positif, alors  $\mathcal{E}_2$  est GAS pour (III.3) à l'intérieur de  $\Omega$ .
4.  $\mathcal{E}_0$  est GAS pour (III.3) dans  $\Omega$  si et seulement si  $\mu_i(S_{in}, 0, 0) < D$ .

L'existence, la stabilité locale et globale de tous les équilibres de (III.3) sont résumées dans le tableau III.1.

Tab. III.1 – Conditions d'existence et de stabilité des équilibres dans le système (III.3).

Équilibre	Existence	Stabilité locale	Stabilité globale
$\mathcal{E}^*$	(III.21) a une solution	$F'_1(x_1^*) F'_2(x_2^*) > 1$	Cas 1 et (III.21) admet une unique solution
$\mathcal{E}_1$	$\mu_1(S_{in}, 0, 0) > D$	$\tilde{x}_1 < \tilde{x}_1$	Cas 3 et (III.21) n'admet pas de solution
$\mathcal{E}_2$	$\mu_2(S_{in}, 0, 0) > D$	$\tilde{x}_2 < \tilde{x}_2$	Cas 4 et (III.21) n'admet pas de solution
$\mathcal{E}_0$	existe toujours	$\mu_i(S_{in}, 0, 0) < D, i = 1, 2$	$\mu_i(S_{in}, 0, 0) < D, i = 1, 2$

## 4 Diagramme opératoire

Le diagramme opératoire détermine le comportement du système (III.3) en fonction des paramètres opératoires  $S_{in}$  et  $D$  comme ce sont les paramètres les plus faciles à manipuler dans un chémostat. En effet, tous les autres paramètres de (III.3), tels que les fonctions de croissance et les coefficients d'interférences intra et interspécifiques ont une signification biologique et ne peuvent pas être facilement manipulés par le biologiste. Ils sont donc fixés selon les organismes et le substrat introduits dans le chémostat. Dans cette section, on va décrire le diagramme opératoire de (III.3) lorsque  $D_1 = D_2 = D$ . Ce diagramme n'a pas été étudié dans la littérature existante.

Soit  $\Upsilon_i$  la courbe d'équation  $D = \mu_i(S_{in}, 0, 0)$ ,  $i = 1, 2$ ,

$$\Upsilon_i = \{(S_{in}, D) : D = \mu_i(S_{in}, 0, 0)\}.$$

Rappelons que  $\tilde{x}_i$  et  $\bar{x}_i$  sont définis comme les solutions de (III.9) et (III.19), respectivement. Ces équations deviennent maintenant

$$\mu_i(S_{in} - \tilde{x}_i, \tilde{x}_i, 0) = D, \quad \mu_j(S_{in} - \bar{x}_i, 0, \bar{x}_i) = D, \quad i = 1, 2, \quad j = 1, 2, \quad i \neq j.$$

Par conséquent,  $\tilde{x}_i$  et  $\bar{x}_i$  dépendent des paramètres opératoires  $S_{in}$  et  $D$ . On les désigne par  $\tilde{x}_i(S_{in}, D)$  et  $\bar{x}_i(S_{in}, D)$ . Définissons les ensembles

$$\Upsilon_i^c = \{(S_{in}, D) : \tilde{x}_i(S_{in}, D) = \bar{x}_i(S_{in}, D)\},$$

qui sont des courbes dans le cas générique. Si les courbes  $\Upsilon_i$ ,  $i = 1, 2$  se coupent en un point  $(S_{in}^*, D^*)$  du plan, alors on a

$$\mu_1(S_{in}^*, 0, 0) = \mu_2(S_{in}^*, 0, 0) = D^*. \quad (\text{III.29})$$

D'après (III.29), on déduit que

$$\tilde{x}_i(S_{in}^*, D^*) = 0 \quad \text{et} \quad \bar{x}_i(S_{in}^*, D^*) = 0, \quad i = 1, 2.$$

Par conséquent, le point  $(S_{in}^*, D^*)$  appartient aux ensembles  $\Upsilon_i^c$ ,  $i = 1, 2$ . D'où, si  $\Upsilon_i$ ,  $i = 1, 2$  se coupent en un point du plan  $(S_{in}, D)$ , alors les courbes  $\Upsilon_i^c$  se coupent au même point.

Dans le reste de cette section, on se restreint au modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} &= D(S_{in} - S) - \nu_1(S, x_1 + \alpha_1 x_2)x_1 - \nu_2(S, x_2 + \alpha_2 x_1)x_2 \\ \dot{x}_1 &= [\nu_1(S, x_1 + \alpha_1 x_2) - D_1]x_1 \\ \dot{x}_2 &= [\nu_2(S, x_2 + \alpha_2 x_1) - D_2]x_2. \end{cases} \quad (\text{III.30})$$

où  $D_1 = D_2 = D$  et les  $\nu_i$  sont donnés par la fonction de Monod modifiée suivante :

$$\nu_i(S, x) = \frac{m_i S}{k_i + S + \beta_i x}, \quad i = 1, 2, \quad (\text{III.31})$$

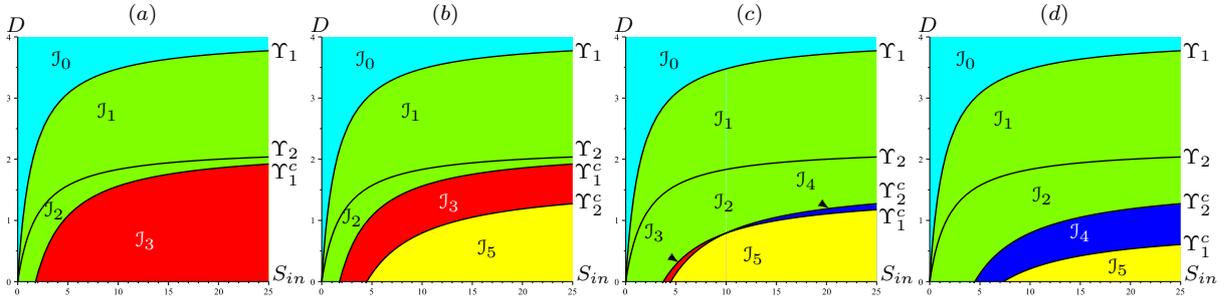
où  $m_i$  désigne le taux de croissance maximal,  $k_i$  est la constante de demi-saturation et  $\beta_i$  est le facteur d'inhibition de la croissance de l'espèce  $i$  dû aux interférences intra et interspécifiques. Dans ce cas, l'ensemble  $\Upsilon_i^c$  est la courbe de la fonction  $D = D_i^c(S_{in})$  donnée par

$$D_i^c(S_{in}) = \frac{\eta_0 S_{in} + \eta_1}{\eta_2 S_{in} + \eta_3} \quad (\text{III.32})$$

où

$$\eta_0 = \alpha_j \beta_j m_i - \beta_i m_j, \quad \eta_1 = k_j m_i - k_i m_j, \quad \eta_2 = \alpha_j \beta_j - \beta_i, \quad \eta_3 = \alpha_j \beta_j k_i - \beta_i k_j - k_i + k_j.$$

La figure III.4 illustre le cas où les courbes  $\Upsilon_1$  et  $\Upsilon_2$  ne se coupent pas. Dans ce cas, les courbes  $\Upsilon_i$  et  $\Upsilon_i^c$ ,  $i = 1, 2$  séparent le plan opératoire  $(S_{in}, D)$  en au plus six régions, notées  $\mathcal{J}_k$ ,  $k = 0, \dots, 5$ . Toutes les régions apparaissent dans la figure III.4(c). Les régions  $\mathcal{J}_4$  et  $\mathcal{J}_5$  sont vides dans le cas (a) et les régions  $\mathcal{J}_4$  et  $\mathcal{J}_3$  sont vides dans les cas (b) et (d), respectivement.



**Fig. III.4** – Les diagrammes opératoires de (III.30) où  $D_1 = D_2 = D$  et  $\nu_i$  est donné par (III.31) et les courbes  $\Upsilon_i$  ne se coupent pas : émergence de la région de bistabilité  $\mathcal{J}_4$  et disparition de la région de coexistence  $\mathcal{J}_3$  lorsque  $\alpha_i$  augmente. La couleur cyan représente la région de lessivage ( $\mathcal{E}_0$  est GAS), la couleur rouge représente la région de coexistence ( $\mathcal{E}^*$  est GAS), la couleur bleue représente la région de bistabilité ( $\mathcal{E}_1$  et  $\mathcal{E}_2$  sont LES), la couleur verte [resp. jaune] représente une région d'exclusion compétitive ( $\mathcal{E}_1$  [resp.  $\mathcal{E}_2$ ] est GAS).

Le tableau III.2 montre l'existence et la stabilité des équilibres  $\mathcal{E}_0$ ,  $\mathcal{E}_1$ ,  $\mathcal{E}_2$  et  $\mathcal{E}^*$  dans les régions  $\mathcal{J}_k$ ,  $k = 0, \dots, 5$ , du diagramme opératoire de la figure III.4.

La figure III.4(a) illustre le diagramme opératoire dans le cas particulier étudié par Lobry et al. [48, 72, 74] où  $\alpha_1 = \alpha_2 = 0$  (seuls les termes d'interférence intraspécifiques sont pris en compte). La figure III.4 montre la réduction de la région de coexistence qui disparaît lorsque des interférences interspécifiques sont ajoutées dans le modèle. Par exemple, si le coefficient interspécifique de la première espèce  $\alpha_1 = 0.7$  est fixe, alors la variation du coefficient interspécifique de la deuxième espèce  $\alpha_2$  entraîne une réduction de la région de coexistence  $\mathcal{J}_3$  jusqu'à l'apparition de la région de bistabilité  $\mathcal{J}_4$ , suivie de la disparition de la région de coexistence  $\mathcal{J}_3$  (voir figure III.4(a-b-c-d)).

**Tab. III.2** – Existence et stabilité locale des équilibres selon les régions du diagramme opératoire de la figure III.4, lorsque les courbes  $\Upsilon_i$  ne se coupent pas.

Région	$\mathcal{E}_0$	$\mathcal{E}_1$	$\mathcal{E}_2$	$\mathcal{E}^*$
$(S_{in}, D) \in \mathcal{J}_0$	S			
$(S_{in}, D) \in \mathcal{J}_1$	I	S		
$(S_{in}, D) \in \mathcal{J}_2$	I	S	I	
$(S_{in}, D) \in \mathcal{J}_3$	I	I	I	S
$(S_{in}, D) \in \mathcal{J}_4$	I	S	S	I
$(S_{in}, D) \in \mathcal{J}_5$	I	I	S	

## 5 Conclusion

Dans ce chapitre, on a analysé l’effet des interférences intra et interspécifiques sur la coexistence des espèces microbiennes dans un chémostat, en considérant une large classe de fonctions de croissance avec des taux de disparition distincts. L’analyse mathématique prouve que la sortie de la compétition de deux compétiteurs pour une seule ressource dépend des positions relatives des nombres  $\bar{x}_i$  et  $\tilde{x}_i$ ,  $i = 1, 2$ . En effet, on a distingué quatre cas (III.20), qui sont qualitativement similaires aux cas rencontrés dans le modèle classique de compétition Lotka-Volterra. Lorsque l’interférence intraspécifique est dominante par rapport à l’interférence interspécifique, il existe au plus un équilibre positif, qui est LES tant qu’il existe. Cet équilibre positif existe si et seulement si les deux équilibres de frontière sont instables. Par conséquent, le modèle exhibe la coexistence des espèces. Inversement, lorsque l’interférence intraspécifique est dominée par l’interférence interspécifique, il existe au plus un équilibre positif, qui est instable tant qu’il existe. Cet équilibre positif existe si et seulement si les deux équilibres de frontière sont LES. Par conséquent, le modèle présente la bistabilité.

Avec le même taux de disparition  $D_1 = D_2 = D$ , le modèle d’ordre trois (III.3) peut être réduit au modèle du second ordre (III.28), grâce au principe de conservation de la matière. De plus, d’après les résultats de Thieme [108], la stabilité asymptotique globale de chaque équilibre de (III.3) est dérivée de celle du modèle réduit (III.28).

Notre étude mathématique révèle une caractéristique principale du modèle densité-dépendant intra et interspécifique qui a été établie numériquement par Lobry et al. [48, 72] : pour des termes d’interférence interspécifiques suffisamment petits, il existe une persistance stable de deux espèces qui peuvent coexister pour toute condition initiale positive. Cependant, si ces termes sont suffisamment grands, le système présente une bistabilité avec l’exclusion compétitive d’une espèce selon la condition initiale. Par conséquent, l’interférence intra et interspécifique a un impact significatif sur le comportement du système.

Dans le cas particulier de (III.30) avec seulement l’interférence intraspécifique, c’est-à-dire  $\alpha_1 = 0$  et  $\alpha_2 = 0$ , et le même taux de disparition  $D_1 = D_2 = D$ , on a montré dans Fekih-Salem et al. [27] que la condition d’existence de l’équilibre positif  $\mathcal{E}^*$ , obtenue par Lobry et al. [72, 74], est équivalente au

cas 1 de (III.20).

Les diagrammes opératoires montrent comment les régions de coexistence et de bistabilité varient selon les interférences intra et interspécifiques. Plus précisément, l'augmentation des valeurs des termes d'interférence interspécifiques réduit la région de coexistence et augmente les régions d'exclusion compétitive avec l'apparition d'une région de bistabilité. En effet, on pense que l'une des originalités de ce travail est de mettre en évidence les effets communs de l'interférence intra et interspécifique sur le comportement des modèles densité-dépendants. Les simulations illustrent les résultats mathématiques démontrés dans le cas où les taux de croissance densité-dépendants sont de type Monod modifiés (III.31) ou de type Monod généralisés [27].

---

---

# Chapitre IV

---

## Modèles de production de FOS

### 1 Introduction

La santé et le bien-être humains dépendent de l'activité métabolique de la communauté bactérienne présente dans le tractus gastro-intestinal. Des études épidémiologiques et cliniques indiquent que des bactéries commensales bénéfiques, appelées bactéries probiotiques, peuvent être utiles pour prévenir le cancer et ralentir la progression des tumeurs [3, 4]. Les pré-, pro- et synbiotiques peuvent être utilisés pour contrôler la fonction intestinale par la modulation de la composition et de l'activité du microbiote [87]. Grâce à leur nature bifidogène et de leurs propriétés bénéfiques pour la santé, les fructo-oligosaccharides (FOS) sont classés comme des prébiotiques. Les propriétés fonctionnelles, ainsi que le potentiel technologique des FOS, les rendent attractifs dans les applications alimentaires et pharmaceutiques [2, 41, 81, 82].

Les principaux FOS comprennent le 1-kestose ( $GF_2$ ), le nystose ( $GF_3$ ) et le fructofuranosylnystose ( $GF_4$ ). Ils peuvent être en trace dans les fruits, les légumes et le miel [37]. Industriellement, le FOS peut être produit à partir du saccharose ( $GF$ ) par des enzymes  $\beta$ -fructofuranosidase avec une activité transfructosylante et hydrolytique, fournies par des champignons, tels que les *Aureobasidium pullulans* [19, 21, 93, 122]. Afin d'améliorer la production des FOS, le criblage et la sélection de supports pour l'immobilisation des cellules *Aureobasidium pullulans* ont été étudiés dans [14]. Les rendements de la production des FOS peuvent être affectés par la concentration du saccharose dans le milieu ainsi que des petits saccharides, tels que le glucose ( $G$ ) et le fructose ( $F$ ) qui peuvent inhiber les enzymes fructosyltransférase et déclencher l'hydrolyse des FOS.

La maximisation de la productivité de la culture fermentative, ainsi que la minimisation des petits monosaccharides dans le milieu, peuvent être obtenues par un contrôle du processus. À cette fin, un modèle dynamique du processus de la production des FOS est nécessaire. Cependant, seulement quelques modèles dynamiques de la production des FOS sont disponibles. Dans [64], les réactions de la synthèse des FOS par la fructosyltransférase sont considérées, tandis que [21] introduit la réaction d'hydrolyse du nystose. Un processus de fermentation basé sur des cultures d'*Aureobasidium Pullulans* est décrit dans [90], qui comprend la croissance de la biomasse et les réactions d'hydrolyse du 1-kestose et du 1-Fructosylfuranosyl nystose. Cependant, ce modèle est délicat à identifier et à valider à partir

de données expérimentales, comme discuté dans [34].

L'objectif de la section 2 est de revoir le modèle de Rocha et al. [90], et les résultats préliminaires de l'identification de Fekih-Salem et al. [34], pour finalement proposer un modèle réduit qui serait pratiquement identifiable et de développer une procédure minutieuse d'identification des paramètres en utilisant une analyse de sensibilité locale, la matrice d'information de Fisher (FIM) et une sélection de sous-ensembles basée sur la décomposition QR afin de réduire le nombre de paramètres au minimum. L'identifiabilité des paramètres peut également être évaluée à l'aide d'une analyse de sensibilité globale (voir par exemple [36, 58, 66, 105] pour des aperçus). Cependant, comme indiqué dans [20], où les sensibilités locales et globales sont calculées pour un système biologique non linéaire, l'analyse de sensibilité locale est beaucoup plus facile à réaliser et fournit assez d'informations, si elle est appliquée rigoureusement.

Dans la section 3, on privilégie une autre approche où on dérive directement un modèle macroscopique (éventuellement de faible dimension) du bioprocédé en utilisant des techniques basées sur les données. À cette fin, une approche de l'analyse de la composante principale du maximum de vraisemblance (ou Maximum Likelihood Principal Component Analysis (MLPCA) en anglais) développée dans Mailier et al. [76] est utilisée pour estimer la stœchiométrie de la réaction indépendamment de la cinétique. Les cinétiques sont formulées comme des simples produits des facteurs de Monod et l'identifiabilité structurelle est vérifiée à l'aide de la série génératrice et du logiciel GenSSI. Les paramètres du modèle sont estimés en utilisant la méthode des moindres carrés pondérés. Les résultats de la validation directe et croisée démontrent que le modèle résultant est capable de reproduire de manière satisfaisante les données expérimentales.

## 2 Analyse de sensibilité et réduction du modèle

### 2.1 Conditions opératoires et échantillonnage des données

Les cultures en mode fermé (ou batch en anglais) impliquent aucun débit d'entrée et de sortie dans le bioréacteur et sont donc facilement réalisables en pratique. Cependant, les données expérimentales qui peuvent être collectées dans ce mode opératoire sont caractérisées généralement d'un manque d'informations, notamment sur les coefficients de demi-saturation des lois de Michaelis-Menten. Pour le mode semi-continu (ou fedbatch en anglais), le débit de sortie est toujours nul, mais le débit d'entrée peut être manipulé. Ce mode fedbatch est un moyen pratique de surmonter ce manque d'informations, car il permet au processus d'être conduit à différents niveaux de concentration du substrat. Dans notre investigation préliminaire [34], la conception expérimentale a montré que le débit d'alimentation  $Q_{in}(t)$  dans les expériences en fedbatch devrait varier comme une combinaison de fonctions affine et

exponentielle :

$$Q_{in}(t) = \begin{cases} 0 & \text{pour } t \in [t_0, t_1[ \cup [t_2, t_3[ \cup [t_4, t_f[, \\ Q_0 e^{\beta t} & \text{pour } t \in [t_1, t_2[, \\ Q_1 + \gamma t & \text{pour } t \in [t_3, t_4[, \end{cases}$$

avec, par exemple,  $\beta = 0.02$  et  $\gamma = 2 \times 10^{-4}$ . Les temps de transition peuvent être définis comme  $t_0 = 0$  h,  $t_1 = 50$  h,  $t_2 = 100$  h,  $t_3 = 130$  h,  $t_4 = 160$  h et  $t_f = 240$  h, afin d'explorer un intervalle opératoire relativement large et de générer des données informatives (voir figure IV.1). Le volume maximal est fixé à 3.5 L.

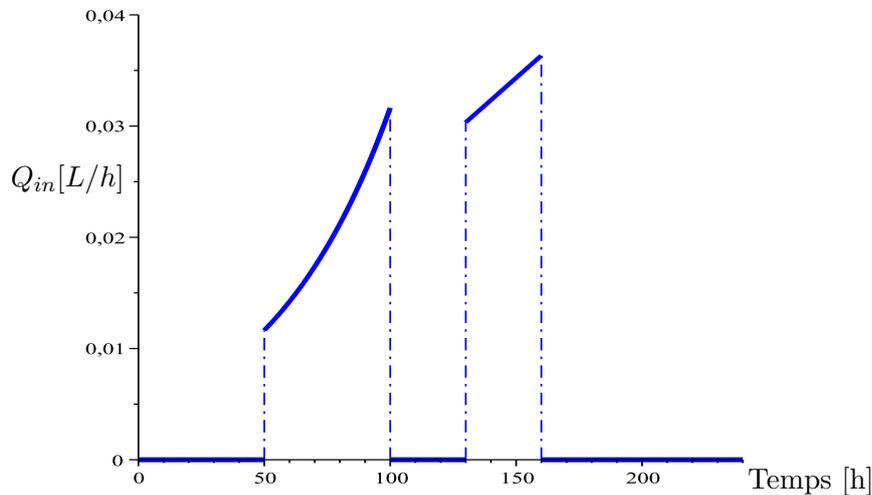


Fig. IV.1 – Évolution du débit d'alimentation proposé dans une expérience en mode fedbatch.

Les données expérimentales des expériences en mode batch (B1, B2, B3 et B4 du tableau IV.1) et des expériences en mode fedbatch (FB1 et FB2 du tableau IV.1) sont présentées sur la figure IV.2 et les suivantes. Ces ensembles de données sont divisés en deux partitions : B1, B2, FB1 et FB2 sont dédiés à la procédure d'identification des paramètres et à la validation directe du modèle tandis que B3 et B4 sont utilisés pour la validation croisée du modèle (c'est-à-dire le test de la prédiction du modèle par rapport aux données inutilisées).

Tab. IV.1 – Concentration initiale  $GF(0)$  ( $gL^{-1}$ ) et concentration d'alimentaire  $GF_{in}$  ( $gL^{-1}$ ).

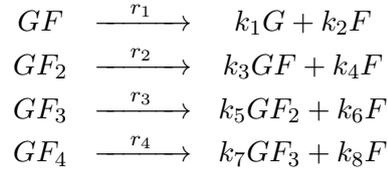
Fermentation en batch	B1	B2	B3	B4
$GF(0)$	206.59	205.94	172.11	212.79
Fermentation en fedbatch	FB1	FB2		
$GF(0) = GF_{in}$	200.63	102.62		

Les variables mesurées sont les concentrations du saccharose  $GF$ , fructose  $F$ , glucose  $G$ , 1-kestose  $GF_2$ , nystose  $GF_3$  et fructofuranosylnystose  $GF_4$ . Le tableau IV.1 décrit le domaine expérimental, c'est-à-dire les différentes séries d'expériences en batch et fedbatch qui diffèrent par la condition initiale de  $GF$ . En raison de sa croissance hétérogène, la biomasse fongique n'est malheureusement pas mesurée. Les données ont été collectées avec un temps d'échantillonnage de mesure variable de 2 à 10 h pendant la première phase de transformation du saccharose (presque jusqu'à 50 h). Ensuite, moins d'échantillons ont été prélevés, par exemple, toutes les 6 à 16 h comme le saccharose converge vers un état stationnaire. Pour les expériences en fedbatch, un échantillonnage plus fréquent a été réalisé (une période de 1 à 15 h) et un débit d'entrée  $Q_{in}(t)$  ( $Lh^{-1}$ ) variant dans le temps a été utilisé. Les concentrations d'alimentation et initiale du milieu étaient les mêmes, c'est-à-dire  $GF(0) = GF_{in}$ .

### 2.2 Modélisation de la production fermentative des FOS

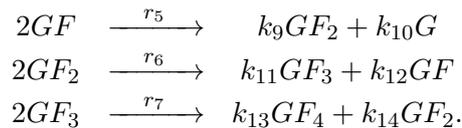
Basés sur des travaux de [2, 21, 90], un modèle dynamique de bioproduction des FOS peut être proposé. Le modèle est basé sur un schéma réactionnel comprenant des réactions enzymatiques et pseudo-réactions biologiques décrivant la croissance du champignon de type levure *d'Aureobasidium Pullulans*.

Les réactions enzymatiques sont réparties d'une part, en réactions d'hydrolyse, représentant la dégradation des FOS et du saccharose :

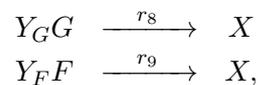


où  $GF$ ,  $G$ ,  $F$  et  $GF_i$ ,  $i = 2, 3, 4$ , représentent, respectivement, les concentrations du saccharose, glucose, fructose, 1-kestose, nystose et 1-fructofuranosyl nystose ( $gL^{-1}$ ),  $r_i$ ,  $i = 1, \dots, 4$ , représentent le taux d'hydrolyse ( $gL^{-1}h^{-1}$ ), et  $k_i$ ,  $i = 1, \dots, 8$  les coefficients pseudo-stœchiométriques.

D'autre part, les réactions de transfructosylation, qui décrivent la synthèse des FOS, sont données par :



Par ailleurs, la croissance de la biomasse est décrite par :



## IV.2 Analyse de sensibilité et réduction du modèle

où  $X$  est la concentration de biomasse ( $gL^{-1}$ ),  $Y_G$  et  $Y_F$  représentent le coefficient de rendement de la biomasse du glucose et du fructose, respectivement. En appliquant le bilan de matière, le système d'équation différentielle ordinaire suivant est obtenu :

$$\begin{cases} \dot{GF} &= D(GF_{in} - GF) - r_1 + k_3r_2 - r_5 + \frac{k_{12}}{2}r_6 \\ \dot{GF}_2 &= -D.GF_2 - r_2 + k_5r_3 + \frac{k_9}{2}r_5 - r_6 + \frac{k_{14}}{2}r_7 \\ \dot{GF}_3 &= -D.GF_3 - r_3 + k_7r_4 + \frac{k_{11}}{2}r_6 - r_7 \\ \dot{GF}_4 &= -D.GF_4 - r_4 + \frac{k_{13}}{2}r_7 \\ \dot{F} &= -D.F + k_2r_1 + k_4r_2 + k_6r_3 + k_8r_4 - Y_Fr_8 \\ \dot{G} &= -D.G + k_1r_1 + \frac{k_{10}}{2}r_5 - Y_Gr_9 \\ \dot{X} &= -D.X + r_8 + r_9 \\ \dot{V} &= Q_{in} - Q_{out}, \end{cases} \quad (IV.1)$$

où  $GF_{in}$  représente la concentration d'alimentation en saccharose ;  $Q_{in}(t)$  et  $Q_{out}(t)$  les débits volumiques d'alimentation et de soutirage, respectivement ;  $V(t)$  désigne le volume du liquide à l'intérieur du réacteur ;  $D(t) = Q_{in}(t)/V(t)$  désigne le taux de dilution. Notons qu'en mode semi-continu (ou fed batch)  $Q_{out}(t) = 0$ , mais un petit débit de soutirage peut parfois être envisagé pour prendre en compte les prélèvements d'échantillons (de petits volumes de liquide sont échantillonnés pour une analyse hors ligne).

Pour plus de commodité, les équations précédentes peuvent être converties en une représentation de matrice et vecteur, en introduisant la matrice pseudo-stœchiométrique  $K$  définie par :

$$K = \begin{bmatrix} -1 & k_3 & 0 & 0 & -1 & \frac{k_{12}}{2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & k_5 & 0 & \frac{k_9}{2} & -1 & \frac{k_{14}}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & k_7 & 0 & \frac{k_{11}}{2} & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & \frac{k_{13}}{2} & 0 & 0 \\ k_2 & k_4 & k_6 & k_8 & 0 & 0 & 0 & -Y_F & 0 \\ k_1 & 0 & 0 & 0 & \frac{k_{10}}{2} & 0 & 0 & 0 & -Y_G \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix} \quad (IV.2)$$

ainsi que les vecteurs d'état, de vitesse et de transport :

$$\begin{aligned} \underline{\xi}^T(t) &= [\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_7] = [GF, GF_2, GF_3, GF_4, F, G, X], \\ \underline{r}^T(\underline{\xi}) &= [r_1, r_2, \dots, r_9], \quad \underline{\mathfrak{F}}^T(t) = [D(t)GF_{in}, 0, \dots, 0]. \end{aligned}$$

Avec cette notation, le modèle du bilan massique (IV.1) peut être réécrit comme suit :

$$\begin{cases} \dot{\underline{\xi}}(t) &= K\underline{r}(\underline{\xi}) - D(t)\underline{\xi} + \underline{\mathfrak{F}}(t) \\ \dot{V}(t) &= Q_{in} - Q_{out}. \end{cases} \quad (IV.3)$$

Une structure candidate pour la vitesse de la réaction d'hydrolyse du saccharose est la loi de Michaelis-Menten suivante [21, 90] :

$$r_1 = \frac{Vmh_{GF} GF}{Kmh_{GF} + GF}, \quad (\text{IV.4})$$

où  $Vmh_{GF}$  et  $Kmh_{GF}$  représente, respectivement, le taux d'hydrolyse maximal et la constante de demi-saturation de Michaelis-Menten.

Les taux d'hydrolyse des FOS sont donnés par les lois de Michaelis-Menten modifiées décrivant l'inhibition du substrat

$$r_i = \frac{Vmh_{GF_i} GF_i}{Kmh_{GF_i} + GF_i + \frac{GF_i^2}{Kih_{GF_i}}}, \quad i = 2, 3, 4, \quad (\text{IV.5})$$

où  $Vmh_{GF_i}$  représente le taux d'hydrolyse maximal,  $Kmh_{GF_i}$  est la constante de Michaelis-Menten et  $Kih_{GF_i}$  est la constante d'inhibition du substrat.

Le taux cinétique de transfructosylation du saccharose est donné par une loi de Michaelis-Menten modifiée décrivant l'inhibition du substrat et l'inhibition compétitive du glucose

$$r_5 = \frac{VmT_{GF} GF}{Kms_t + GF + \frac{GF^2}{Ksts} + \frac{G}{Kgst}}, \quad (\text{IV.6})$$

où  $VmT_{GF}$  est le taux de transfructosylation maximal,  $Kms_t$  est la constante de Michaelis-Menten,  $Ksts$  est la constante d'inhibition du substrat et  $Kgst$  est la constante d'inhibition compétitive ( $gL^{-1}$ ) du glucose.

Les lois de Michaelis-Menten modifiées avec inhibition compétitive du glucose pour le 1-kestose et le nystose sont données par :

$$r_j = \frac{VmT_{GF_i} GF_i}{Kmt_{GF_i} + GF_i + \frac{G}{Kit_{GF_i}}}, \quad j = 6, 7; \quad i = 2, 3, \quad (\text{IV.7})$$

où  $VmT_{GF_i}$  est le taux de transfructosylation maximal,  $Kmt_{GF_i}$  est la constante de Michaelis-Menten et  $Kit_{GF_i}$  est la constante d'inhibition compétitive du glucose.

Les lois de Monod sont données par :

$$r_j = \frac{\mu_{mj} S_j X}{S_j + K_{S_j}} \quad j = 8, 9 \quad (\text{IV.8})$$

où  $S_8$  et  $S_9$  sont les concentrations du fructose et du glucose, respectivement,  $\mu_{mj}$  est le taux de croissance spécifique maximal,  $K_{S_j}$  est la constante de demi-saturation.

Le modèle résultant contient 16 coefficients pseudo-stœchiométriques et 25 paramètres cinétiques. Ces paramètres doivent être calibrés pour s'ajuster aux observations expérimentales réelles. Étant donné que les champignons grandissent sous une forme hétérogène, il est difficile de mesurer la biomasse et, dans la suite, on suppose donc que cette information ne soit pas disponible.

### 2.3 Identification des paramètres du modèle

Le jeu de paramètres  $\underline{\theta}$ , c'est-à-dire les 16 coefficients pseudo-stœchiométriques, les 25 paramètres cinétiques et éventuellement les concentrations initiales (conditions initiales des équations du bilan massique) sont identifiés sur la base des ensembles de données disponibles (des expériences en batch et fedbatch) en utilisant les valeurs des paramètres identifiées dans [83] comme conditions initiales (voir le tableau A.1). Le problème d'identification est formulé comme la minimisation d'un critère de *moindres carrés pondérés* ou *Weighted Least Squares* en anglais mesurant la distance entre les mesures expérimentales, représentées par le vecteur  $\underline{y}_j^{exp}$  et la prédiction du modèle, représentée par le vecteur  $\underline{y}_j^{sim}$  :

$$J(\underline{\theta}) = \sum_{j=1}^{N_{exp}} \sum_{i=1}^{Nt_j} \left[ \underline{y}_j^{exp}(t_{ij}) - \underline{y}_j^{sim}(t_{ij}; \underline{\theta}) \right]^T W_j^{-1} \left[ \underline{y}_j^{exp}(t_{ij}) - \underline{y}_j^{sim}(t_{ij}; \underline{\theta}) \right] \quad (\text{IV.9})$$

où

$$\underline{\theta} = \left[ \underline{\theta}_r^T \quad \underline{\theta}_K^T \quad \underline{\xi}_1^T(0) \cdots \underline{\xi}_{N_{exp}}^T(0) \right];$$

$\underline{\theta}_r$  est le vecteur des paramètres cinétiques ( $\dim(\underline{\theta}_r) = 25$ ),  $\underline{\theta}_K$  est le vecteur des paramètres stœchiométriques ( $\dim(\underline{\theta}_K) = 16$ ),  $\underline{\xi}_j(0)$ ,  $j = 1, \dots, N_{exp}$ , sont les conditions initiales de la  $j^{\text{ème}}$  expérience,  $t_{ij}$  désigne le  $i^{\text{ème}}$  temps d'échantillonnage de la  $j^{\text{ème}}$  expérience,  $N_{exp}$  dénote le nombre d'expériences et  $Nt_j$  représente le nombre d'échantillons prélevés lors de la  $j^{\text{ème}}$  expérience. Une matrice de mise à l'échelle

$$W_j = \text{diag} \left( \max_{1 \leq i \leq Nt_j} \left( y_{j1}^{exp}(t_{ij}) \right)^2, \dots, \max_{1 \leq i \leq Nt_j} \left( y_{jN_{y_j}}^{exp}(t_{ij}) \right)^2 \right)$$

est utilisée pour normaliser les distances calculées en (IV.9) par rapport à l'amplitude de chaque signal.

La méthode de Nelder-Mead qui est implémentée dans MATLAB par la fonction *fminsearchbnd* est utilisée pour minimiser le critère de moindres carrés pondérés. Cette version d'algorithme permet de définir les bornes en restreignant l'espace de recherche aux paramètres positifs et aux concentrations initiales. Typiquement, l'algorithme est appelé plusieurs fois de suite, avec réinitialisation suivant l'optimum trouvé précédemment. Ces appels successifs améliorent les performances de la méthode de Nelder-Mead et permettent une meilleure convergence vers le minimum recherché (voir par exemple [124]). Les procédures d'optimisation impliquent un grand nombre de simulations des équations différentielles ordinaires du modèle et le solveur *ode23tb* de MATLAB est sélectionné pour améliorer la vitesse et la précision de la simulation.

Une estimation a posteriori de la variance d'erreur de mesure de la  $j^{\text{ème}}$  expérience  $\hat{\sigma}_j^2$  peut être obtenue par :

$$\hat{\sigma}_j^2 = \frac{J_j(\hat{\theta})}{N_{y_j} Nt_j - N_p}, \quad j = 1, \dots, N_{exp},$$

## Chapitre IV. Modèles de production de FOS

---

où  $N_p = \dim(\underline{\theta}_r) + \dim(\underline{\theta}_K)$  et l'estimateur de moindres carrés pondérés est

$$\hat{\underline{\theta}} = \arg \min_{\underline{\theta}} J(\underline{\theta}).$$

Soit  $S_\theta(t; \underline{\theta})$  la matrice de sensibilité locale du vecteur d'état  $\underline{\xi}$  au paramètre  $\underline{\theta}$  définie par

$$S_\theta(t; \underline{\theta}) = \frac{\partial \underline{\xi}(t; \underline{\theta})}{\partial \underline{\theta}}.$$

Sous l'hypothèse d'un bruit blanc gaussien, la Matrice d'Information de Fisher (FIM) est déterminée par l'équation suivante [114] :

$$FIM(\underline{\theta}, \hat{\Sigma}) = \sum_{j=1}^{N_{exp}} \sum_{i=1}^{N_{t_j}} S_\theta^T(t_{ij}; \underline{\theta}) \hat{\Sigma}_j^{-1} S_\theta(t_{ij}; \underline{\theta}) \quad (\text{IV.10})$$

où  $\hat{\Sigma}_j$  est la matrice de covariance a posteriori des erreurs de mesure de l'expérience  $j$ , calculée comme suit :

$$\hat{\Sigma}_j = \hat{\sigma}_j^2 W_j.$$

L'inverse de la FIM fournit une estimation optimiste de la matrice de covariance d'erreur de paramètre (Borne de Cramér-Rao) [114] :

$$C_{\underline{\theta}} \succ FIM^{-1}(\hat{\underline{\theta}}, \hat{\Sigma}). \quad (\text{IV.11})$$

La limitation principale de la FIM est qu'elle est basée sur une linéarisation du modèle. La propagation de ce qu'on appelle des points sigma à travers le modèle non linéaire permet généralement une meilleure estimation de la matrice de covariance [101]. Alternativement, la simulation de Monte Carlo et la méthode bootstrap [63] permettent la considération des distributions d'erreur plus générales (non gaussiennes, non symétriques, etc.). Cependant, la FIM est un outil simple et pratique qu'on exploitera dans la suite de cette étude.

L'écart-type  $\sigma_k$  des paramètres estimés  $\hat{\theta}_k$  peut être obtenu à partir de la racine carrée du  $k^{\text{ème}}$  élément de la diagonale de la matrice  $C_{\underline{\theta}}$

$$\sigma_k = \sqrt{C_{\theta_{kk}}}, \quad k = 1, \dots, N_p.$$

Il est possible d'estimer les intervalles de confiance pour un niveau de confiance donné et, dans ce travail, un niveau de confiance de 95 % (sous l'hypothèse d'une distribution gaussienne) est considéré

$$\left[ \hat{\theta}_k - 2\sigma_k, \hat{\theta}_k + 2\sigma_k \right], \quad k = 1, \dots, N_p. \quad (\text{IV.12})$$

Alternativement, les coefficients de variation des paramètres estimés peuvent également être considérés (c'est-à-dire l'écart-type  $\sigma_k$  normalisé par les valeurs respectives des paramètres estimés  $\hat{\theta}_k$ ). La

matrice de corrélation, qui est génériquement définie par le terme suivant :

$$\rho_{ij} = \frac{C_{\theta_{ij}}}{\sqrt{C_{\theta_{ii}}C_{\theta_{jj}}}}, \quad i, j = 1, \dots, N_p \quad (\text{IV.13})$$

peut aider à expliquer l'interdépendance des paramètres. Cependant, une corrélation de paramètres élevée n'est pas un critère de rejet, car elle n'induit pas nécessairement une sur-paramétrisation

Un problème fréquent dans l'étude d'identification est que la FIM peut être mal conditionnée en raison d'un manque de données expérimentales informatives ou d'une sur-paramétrisation du modèle. Pour évaluer la non-singularité de la FIM, l'estimateur de la condition réciproque LAPACK (qui est donné par la fonction *rcond* dans MATLAB) devrait au moins satisfaire aux conditions suivantes [123] :

$$\text{rcond}(\text{FIM}) > 10\varepsilon, \quad (\text{IV.14})$$

où  $\varepsilon$  est la précision relative en virgule flottante.

Pour investiguer les problèmes de singularités, une étude plus approfondie des sensibilités est nécessaire pour détecter les paramètres qui peuvent être linéairement dépendants. Cette étude devrait être basée sur les sensibilités normalisées par rapport aux sorties  $L$  et aux paramètres  $P$  :

$$S_{i,k}(t) = \frac{\theta_k}{y_i} \frac{\partial y_i}{\partial \theta_k}(t) \quad (\text{IV.15})$$

et une matrice résumant les informations de sensibilité peut être construite

$$S(\underline{\theta}, t) = \begin{bmatrix} S_{1,1}(\underline{\theta}, t_{1,1}) & \cdots & S_{1,P}(\underline{\theta}, t_{1,1}) \\ S_{1,1}(\underline{\theta}, t_{2,1}) & \cdots & S_{1,P}(\underline{\theta}, t_{2,1}) \\ \vdots & & \\ S_{1,1}(\underline{\theta}, t_{Nt_{1,1}}) & \cdots & S_{1,P}(\underline{\theta}, t_{Nt_{1,1}}) \\ S_{1,1}(\underline{\theta}, t_{1,2}) & \cdots & S_{1,P}(\underline{\theta}, t_{1,2}) \\ \vdots & & \\ S_{1,1}(\underline{\theta}, t_{Nt_{N_{exp}, N_{exp}}}) & \cdots & S_{1,P}(\underline{\theta}, t_{Nt_{N_{exp}, N_{exp}}}) \\ S_{2,1}(\underline{\theta}, t_{1,1}) & \cdots & S_{2,P}(\underline{\theta}, t_{1,1}) \\ \vdots & & \vdots \\ S_{L,1}(\underline{\theta}, t_{Nt_{exp}, N_{exp}}) & \cdots & S_{L,P}(\underline{\theta}, t_{Nt_{exp}, N_{exp}}) \end{bmatrix}. \quad (\text{IV.16})$$

Un premier indicateur quantitatif simple consiste à calculer la norme L2 de chaque colonne de  $S(\underline{\theta}, t)$  et à classer les paramètres du plus sensible au moins sensible (selon le critère de la norme). Cet indicateur est utile mais pas suffisant, car il ne donne aucune information sur les dépendances possibles entre les paramètres.

Un deuxième indicateur quantitatif est obtenu en calculant le rang numérique de la matrice  $S^T S$ . Si les valeurs singulières sont  $\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_n \geq 0$ , le rang  $\epsilon$ -numérique pourrait être défini comme suit :

$$r_\epsilon = \min \{r : \sigma_r \leq \epsilon\}. \quad (\text{IV.17})$$

Pour décider si une matrice donnée est numériquement de rang déficient ou non, généralement  $\epsilon \approx u\sigma_1$ , où  $u$  est la racine carrée de la précision de l'epsilon de la machine. Si le rang numérique  $r$  est inférieur au nombre de paramètres à estimer, alors il existe des dépendances des paramètres. La matrice complète ne peut pas être utilisée et un ensemble réduit de  $r$  paramètres doit être envisagé.

Un troisième outil, appelé sélection de sous-ensembles, peut être utilisé à ce stade. Il existe plusieurs algorithmes puissants, mais on se restreint à la décomposition QR [38] pour donner un classement des dépendances de paramètres. En effet, l'algorithme de la décomposition QR permet, suite à l'introduction d'une matrice de permutation spécifique  $P$ , d'ordonner les paramètres du moins au plus linéairement indépendant :

$$S^T S P = Q R \quad (\text{IV.18})$$

où

$$P^T = [1 \dots N_p]^T. \quad (\text{IV.19})$$

En pratique, cette opération peut être facilement implémentée dans MATLAB en utilisant la fonction  $[Q, R, P] = qr(S^T S)$ .

## 2.4 Résultats numériques

Dans Fekih-Salem et al. [34], une étude préliminaire de l'identification du modèle (IV.1) est proposée, principalement basée sur des données de simulation, ainsi que quelques données expérimentales en culture batch. La motivation derrière la présente étude est de réexaminer le problème d'identification en utilisant les outils systématiques présentés dans la section précédente et des ensembles de données expérimentales supplémentaires. En effet, l'étude de simulation révèle que quelques expériences en mode batch ne sont pas suffisantes pour estimer tous les paramètres du modèle [34]. Les expériences supplémentaires, qui sont effectuées en mode fed-batch, fourniront donc une partie des informations manquantes, tandis que l'analyse de sensibilité et la sélection de sous-ensembles aideront à réduire la sur-paramétrisation du modèle. Notons les faits suivants :

- En pratique, non seulement les 25 paramètres cinétiques doivent être considérés comme dans [34, 83], mais aussi les 16 coefficients pseudo-stœchiométriques et éventuellement les concentrations initiales qui sont mesurées et donc incertaines. Cela conduit à un problème d'identification avec 41 paramètres (48 avec les conditions initiales) pour une culture en batch et jusqu'à 69

## IV.2 Analyse de sensibilité et réduction du modèle

paramètres pour une combinaison de deux expériences en batch et deux en fedbatch.

Pour illustrer la procédure d'une manière systématique, les données à partir d'une seule culture en batch (fermentation B1) sont considérées en premier pour l'identification des paramètres du modèle (IV.1) où la condition initiale de la concentration de saccharose est fournie dans le tableau IV.1. Les résultats de la validation directe sont présentés sur les figures IV.2 et IV.3, et sont tout à fait satisfaisants. Cependant, la FIM est mal conditionnée avec  $\text{rcond}(\text{FIM}) = 3 \times 10^{-53}$ , c'est-à-dire que la condition (IV.14) n'est pas satisfaite et  $\text{rang}(\text{FIM}) = 35$  tandis que  $\text{dim}(\text{FIM})=41$  (voir Tableau IV.2). Ainsi, le modèle n'est pas identifiable avec les données d'une seule expérience en batch.

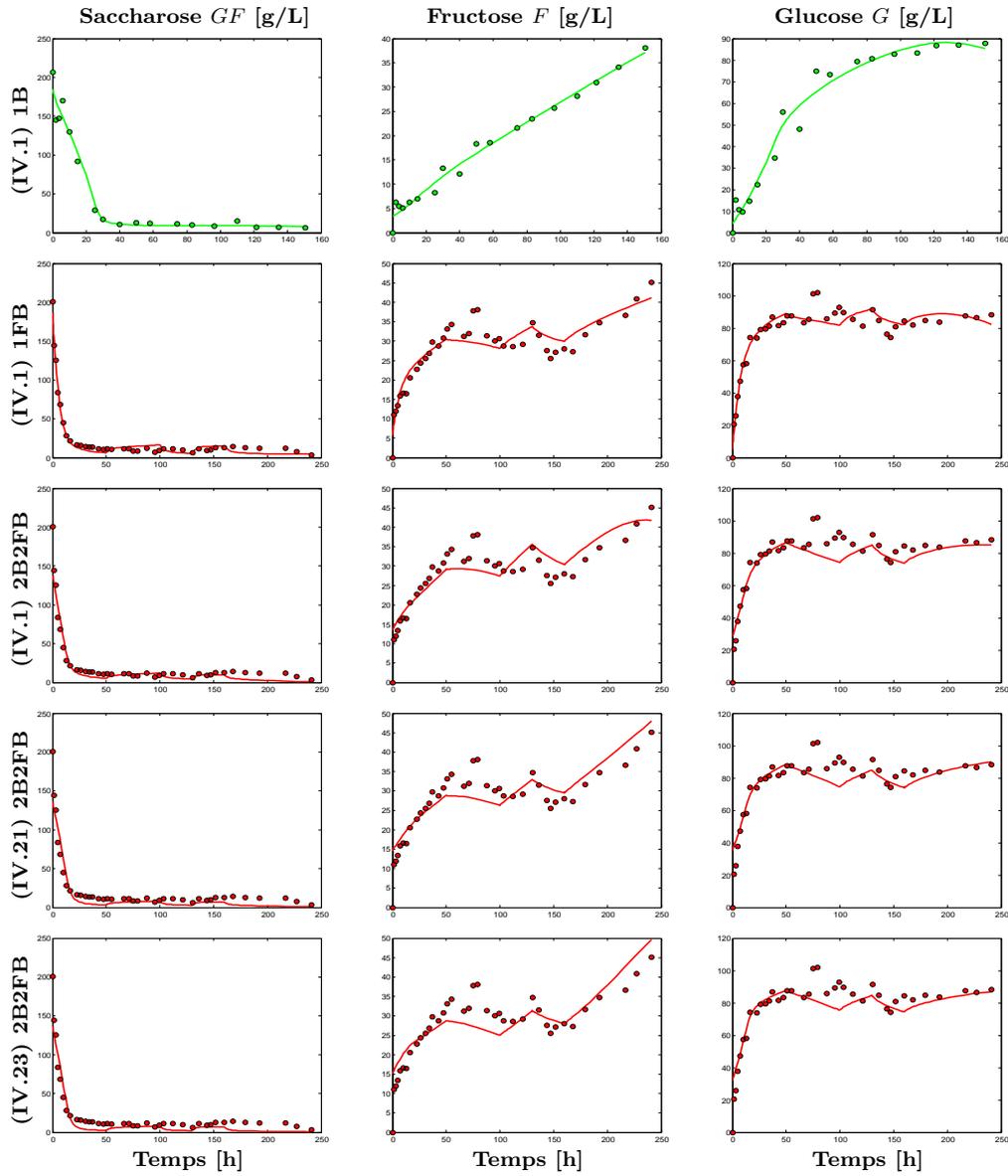
**Tab. IV.2** – Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne (Root-Mean-Square Error (RMSE) en anglais) et singularité, selon différents modèles et modes de culture.

Modèle	RMSE	$\text{dim}(\underline{\theta}_r)$	$\text{dim}(\underline{\theta}_K)$	$\text{rang}(\text{FIM})$	$\text{rcond}(\text{FIM})$	FIM
(IV.1)-1B	5.20	25	16	35	$3 \times 10^{-53}$	Singulière
(IV.1)-1FB	3.94	25	16	36	$7 \times 10^{-25}$	Singulière
(IV.1)-2B-2FB	6.23	25	16	38	$6 \times 10^{-21}$	Singulière
(IV.20)-2B-2FB	6.70	20	11	31	$2 \times 10^{-10}$	régulière
(IV.22)-2B-2FB	7.68	20	10	30	$10^{-12}$	régulière
(IV.22-IV.23)-2B-2FB	6.72	17	10	27	$6 \times 10^{-13}$	régulière
(IV.24-IV.26)-2B-2FB	7	15	8	23	$2 \times 10^{-12}$	régulière

Pour fournir plus d'informations, plusieurs combinaisons des expériences B1, B2, FB1, FB2 sont sélectionnées, y compris une en batch (1B), une en fedbatch (1FB) et une avec deux expériences en batch et deux en fedbatch (2B-2FB). Les diverses expériences transmettent des informations différentes comme elles ont été réalisées avec différentes conditions initiales de la concentration du saccharose (voir tableau IV.1). Les expériences restantes (fermentations B3 et B4) ne sont pas utilisées pour l'identification, mais pour la validation croisée.

Les figures IV.2 et IV.3 montrent que le modèle (IV.1) reproduit assez bien les données expérimentales en validation directe. Pour les combinaisons d'expériences 1FB et 2B-2FB,  $\text{rcond}(\text{FIM})$  a été significativement augmenté (voir tableau IV.2). Néanmoins, les valeurs de certains paramètres et leurs intervalles de confiance associés peuvent varier considérablement en fonction de la base de données. Logiquement, la richesse de la base de données 2B-2FB conduit à des valeurs plus raisonnables, mais ne permet pas toujours de capturer tous les paramètres d'une manière fiable (voir tableau A.1). Ceci est logique puisque la FIM est encore singulière (puisque  $\text{rang}(\text{FIM}) = 38$  tandis que  $\text{dim}(\text{FIM}) = 41$  quand on ne considère pas les conditions initiales dès le début dans l'ensemble des paramètres inconnus, voir tableau IV.2). Ainsi, les données additionnelles ne sont pas suffisantes pour garantir l'identifiabilité de tout le modèle.

Il peut donc être utile de se retourner vers l'analyse de la sensibilité et les outils de sélection de sous-ensembles présentés dans la section précédente. En considérant  $u$  environ  $10^{-8}$  dans (IV.17), on obtient le rang  $\epsilon$ -numérique(S) = 39 et le rang  $\epsilon$ -numérique( $S^T S$ ) = 35 pour l'identification du modèle (IV.1) avec la combinaison d'expériences 2B-2FB. En utilisant la sélection de sous-ensembles basée sur la décomposition QR (IV.18), les paramètres avec l'ordre le plus bas dans le tableau IV.3 pourraient

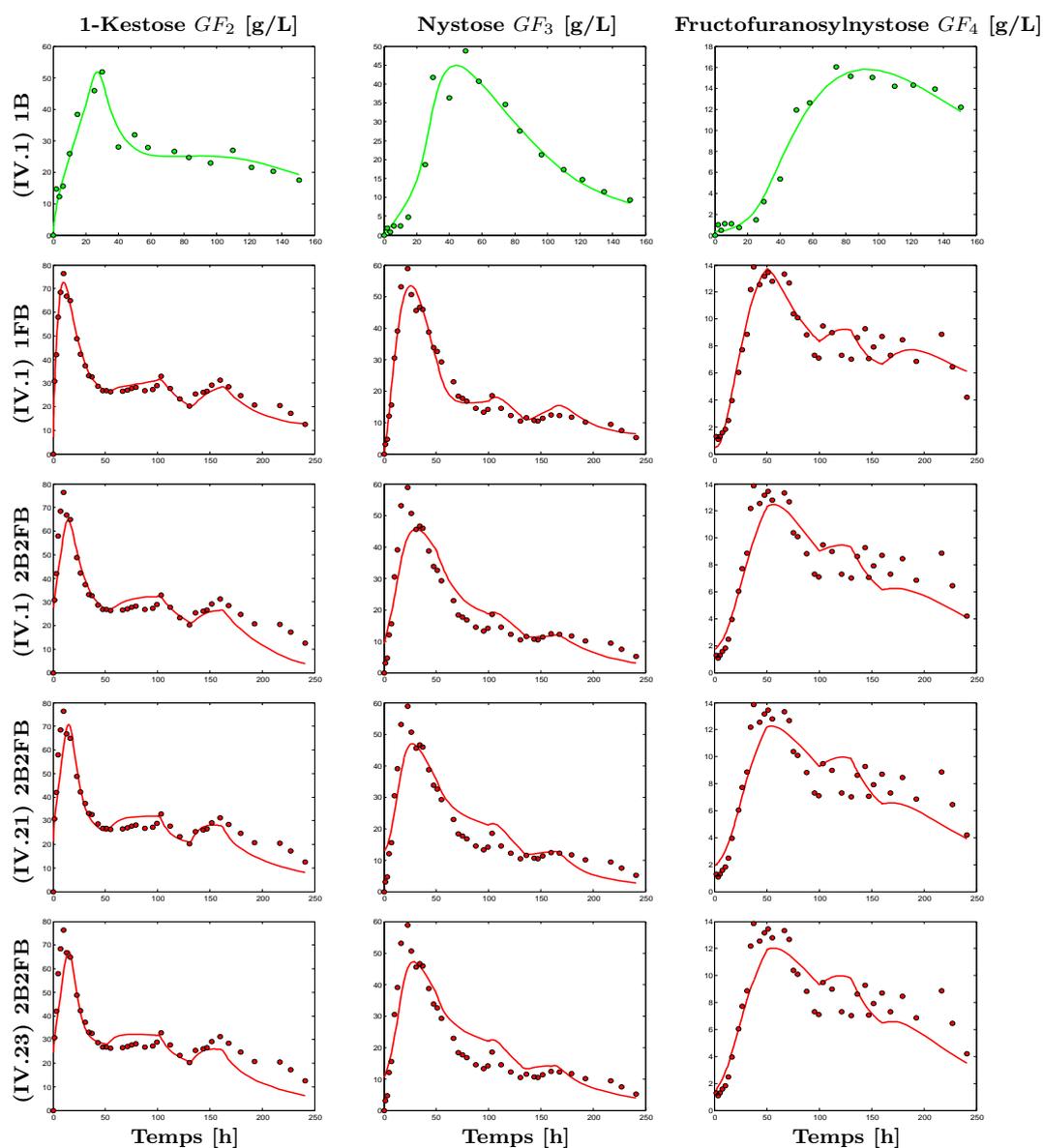


**Fig. IV.2** – Concentrations en saccharose, fructose et glucose : mesures des fermentations B1 (points verts) et FB1 (points rouges) et prédiction de différents modèles. Les simulations du modèle sont représentées avec des lignes continues tandis que les données expérimentales à temps discret sont représentées par des points.

être remis en question.

L'examen des résultats d'identification complets du tableau A.1 et de la matrice de corrélation dans la figure IV.4 peut également être un bon guide pour sélectionner les paramètres qui pourraient être éliminés du problème. En particulier, les paramètres à forte variance peuvent être supprimés lorsqu'ils présentent un degré élevé de corrélation avec d'autres paramètres [39]. En utilisant ces indicateurs, il semble légitime d'effectuer les simplifications suivantes :

- ne pas considérer les pseudo-réactions de croissance des champignons  $r_8$  et  $r_9$ , éliminant ainsi



**Fig. IV.3** – Concentrations des FOS : mesures des fermentations B1 (points verts) et FB1 (points rouges) et prédiction des différents modèles. Les simulations du modèle sont représentées avec des lignes continues tandis que les données expérimentales à temps discret sont représentées par des points.

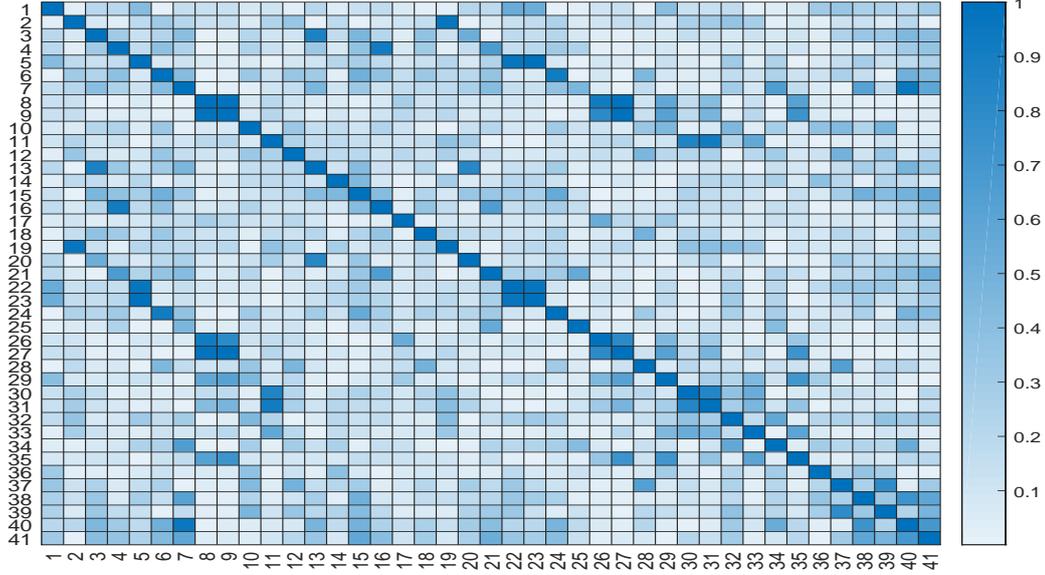
$Y_F$ ,  $Y_G$ ,  $KmG$ ,  $KmF$  et  $\mu_{mG}$  ;

- négliger  $k_1$  et  $k_8$ , car ils prennent de très petites valeurs ;
- négliger le terme  $G/Kit_{GF_3}$  dans la vitesse de la réaction (IV.7) comme la constante d'inhibition compétitive  $Kit_{GF_3}$  est assez grande.

Il faut souligner que l'élimination des paramètres sélectionnés n'induit pas que les mécanismes physiques correspondants n'existent pas. En suivant une conception expérimentale optimale, basée sur la structure proposée du modèle (IV.1) et donc de générer de nouveaux ensembles adaptés de

**Tab. IV.3** – Classification des paramètres du modèle basé sur les données de 2B-2FB selon la norme L2 et la décomposition QR.

	41	40	39	38	37	36	35	34	33	32	31
Classement L2	$k_1$	$k_8$	$KitGF_3$	$Y_G$	$\mu_{mG}$	$KmG$	$KihGF_4$	$k_2$	$KmF$	$k_3$	$Y_F$
Classement QR	$k_8$	$k_1$	$KitGF_3$	$Y_G$	$Y_F$	$k_3$	$KihGF_4$	$KmG$	$k_{14}$	$KmF$	$\mu_{mG}$



**Fig. IV.4** – Matrice de corrélation du modèle (IV.20) représentée sous forme d’une carte thermique. Les paramètres sont numérotés de 1 à 41 suivant la séquence de la première colonne du tableau A.1.

données, atténuerait certainement, au moins, une partie de ce problème d’identification des paramètres. Le raisonnement ci-dessus se limite donc aux informations disponibles, car aucun autre ensemble de données ne peut être obtenu actuellement. La fixation des valeurs des paramètres non identifiables en utilisant, par exemple, les connaissances issues de la littérature, peut également introduire un fort degré d’incertitude et un biais sévère sur les paramètres identifiés. Cette dernière solution est donc rejetée. Les équations différentielles du modèle réduit peuvent être réécrites comme suit :

$$\begin{cases}
 \dot{GF} &= D(GF_{in} - GF) - r_1 - r_5 + \frac{k_{12}}{2}r_6 \\
 \dot{GF}_2 &= -D.GF_2 - r_2 + k_5r_3 + \frac{k_9}{2}r_5 - r_6 + \frac{k_{14}}{2}r_7 \\
 \dot{GF}_3 &= -D.GF_3 - r_3 + k_7r_4 + \frac{k_{11}}{2}r_6 - r_7 \\
 \dot{GF}_4 &= -D.GF_4 - r_4 + \frac{k_{13}}{2}r_7 \\
 \dot{F} &= -D.F + k_2r_1 + k_4r_2 + k_6r_3 \\
 \dot{G} &= -D.G + \frac{k_{10}}{2}r_5 \\
 \dot{V} &= Q_{in} - Q_{out}
 \end{cases} \quad (IV.20)$$

avec la vitesse de réaction  $r_7$ , initialement définie par (IV.7), se simplifie à :

$$r_7 = \frac{VmT_{GF_3} GF_3}{Kmt_{GF_3} + GF_3}. \quad (IV.21)$$

L'identification des paramètres du modèle (IV.20) avec la combinaison des expériences 2B-2FB montre encore une bonne capacité prédictive en validation directe (voir les figures IV.2 et IV.3). Ceci confirme, a posteriori, la légitimité de la réduction du modèle. Les résultats de l'identification du tableau A.2 montrent que la plupart des incertitudes, mais pas toutes, sont réduites. Même si la FIM est régulière où la condition (IV.14) est vérifiée et le  $\text{rang}(\text{FIM}) = \dim(\text{FIM}) = 31$  (voir tableau IV.2), le  $\text{rang } \epsilon\text{-numérique}(\text{S}) = 30$  et le  $\text{rang } \epsilon\text{-numérique}(\text{S}^T \text{S}) = 30$  au lieu de  $N_p = 31$ . Il est donc recommandé d'éliminer un paramètre de plus et le suivant dans la sélection du sous-ensemble QR serait  $k_6$ . La méthode de la norme L2 pointe également sur ce paramètre et, de plus, les résultats actuels de l'identification indiquent que ce coefficient pseudo-stœchiométrique est très faible (voir tableau A.2) et pourrait probablement être négligé.

À la lumière de cette dernière réduction, le modèle à 30 paramètres devient :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{GF} = D(GF_{in} - GF) - r_1 - r_5 + \frac{k_{12}}{2} r_6 \\ \dot{GF}_2 = -D.GF_2 - r_2 + k_5 r_3 + \frac{k_9}{2} r_5 - r_6 + \frac{k_{14}}{2} r_7 \\ \dot{GF}_3 = -D.GF_3 - r_3 + k_7 r_4 + \frac{k_{11}}{2} r_6 - r_7 \\ \dot{GF}_4 = -D.GF_4 - r_4 + \frac{k_{13}}{2} r_7 \\ \dot{F} = -D.F + k_2 r_1 + k_4 r_2 \\ \dot{G} = -D.G + \frac{k_{10}}{2} r_5 \\ \dot{V} = Q_{in} - Q_{out}. \end{array} \right. \quad (\text{IV.22})$$

Les résultats de l'identification pour ce dernier modèle montrent que la FIM est régulière puisque la condition (IV.14) est vérifiée et  $\text{rang}(\text{FIM}) = \dim(\text{FIM}) = \text{rang } \epsilon\text{-numérique}(\text{S}) = 30$  avec  $N_p = 30$  (voir tableau IV.2).

Cependant, certains paramètres restent associés à des incertitudes assez importantes et il est proposé d'éliminer encore les paramètres  $Kgst$ ,  $Kih_{GF_2}$  et  $Kih_{GF_4}$  pour lesquels les coefficients de variation sont supérieurs à 50 % (pas explicitement indiqué dans le tableau A.2, mais la deuxième colonne indique les intervalles de confiance). Par conséquent, les vitesses de réaction simplifiées  $r_i$ ,  $i = 2, 4, 5$  deviennent

$$r_i = \frac{Vm h_{GF_i} GF_i}{Kmh_{GF_i} + GF_i}, \quad r_5 = \frac{Vm T_{GF} GF}{Kms + GF + \frac{GF^2}{Ksts}}, \quad i = 2, 4. \quad (\text{IV.23})$$

Les coefficients de variation sont également importants pour  $Kmh_{GF}$ ,  $Kmh_{GF_2}$  et  $Kmh_{GF_4}$  mais ils sont a priori conservés dans le modèle compte tenu de leur rôle important. Notons également que leur précision est aussi susceptible de s'améliorer après la simplification et la ré-identification du modèle.

Les résultats de l'identification pour le modèle (IV.22-IV.23) avec la combinaison de données 2B-2FB montrent à nouveau que la FIM est régulière où la condition (IV.14) est vérifiée et le  $\text{rang}(\text{FIM}) = \dim(\text{FIM}) = N_p = 27$  (voir tableau IV.2).

Notons cependant que  $\text{rang}(\text{S}) = \text{rang } \epsilon\text{-numérique}(\text{S}) = 26$ . Selon la norme L2 de sensibilités, on

pourrait alors essayer d'éliminer le paramètre  $k_2$ , dont la valeur estimée est très faible et est associée à une grande incertitude (voir tableau A.2). Suite à cette indication, la réaction  $r_1$  serait éliminée avec les paramètres correspondants  $Vmh_{GF}$  et  $Kmh_{GF}$ .

De plus, le rang  $\epsilon$ -numérique( $S^T S$ ) = 25 et, selon la sélection du sous-ensemble QR, on pourrait éliminer les deux coefficients pseudo-stœchiométriques  $k_2$  (déjà signalés par l'indicateur de la norme L2) et  $k_{14}$  qui est également très petit et largement incertain (voir tableau A.2). Par conséquent, la paramétrisation du modèle est encore réduite à un ensemble de 23 paramètres et les équations différentielles ordinaires du bilan massique se simplifient à

$$\begin{cases} \dot{GF} &= D(GF_{in} - GF) - r_5 + \frac{k_{12}}{2}r_6 \\ \dot{GF}_2 &= -D.GF_2 - r_2 + k_5r_3 + \frac{k_9}{2}r_5 - r_6 \\ \dot{GF}_3 &= -D.GF_3 - r_3 + k_7r_4 + \frac{k_{11}}{2}r_6 - r_7 \\ \dot{GF}_4 &= -D.GF_4 - r_4 + \frac{k_{13}}{2}r_7 \\ \dot{F} &= -D.F + k_4r_2 \\ \dot{G} &= -D.G + \frac{k_{10}}{2}r_5 \\ \dot{V} &= Q_{in} - Q_{out}, \end{cases} \quad (IV.24)$$

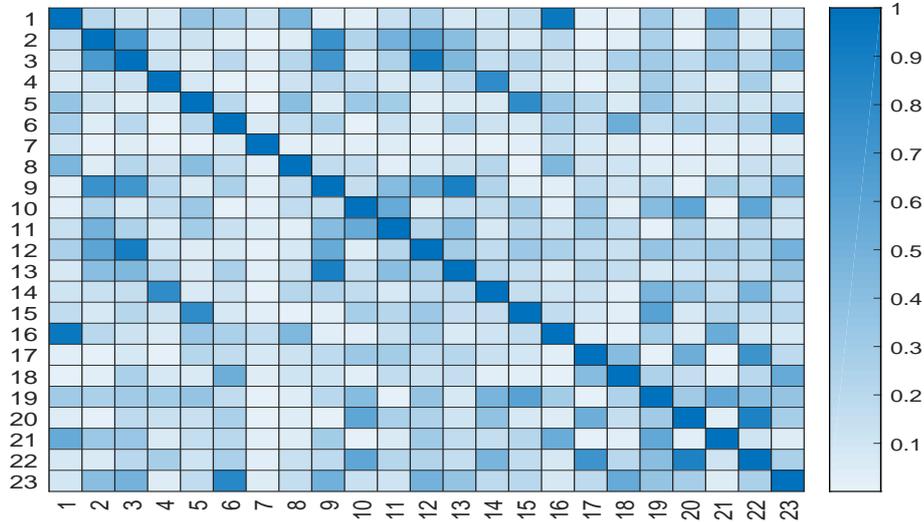
avec les vitesses de réaction suivante :

$$r_i = \frac{Vmh_{GF_i} GF_i}{Kmh_{GF_i} + GF_i}, \quad i = 2, 4, \quad r_3 = \frac{Vmh_{GF_3} GF_3}{Kmh_{GF_3} + GF_3 + \frac{GF_3^2}{Kih_{GF_3}}}, \quad (IV.25)$$

$$r_5 = \frac{VmT_{GF} GF}{Kmts + GF + \frac{GF^2}{Ksts}}, \quad r_i = \frac{VmT_{GF_j} GF_j}{Kmt_{GF_j} + GF_j + \frac{G}{Kit_{GF_j}}}, \quad i = 6, 7; j = 2, 3. \quad (IV.26)$$

L'identification des paramètres du modèle (IV.24–IV.26) avec la configuration des données 2B-2FB (voir le tableau A.2) montre que toutes les incertitudes des paramètres sont très significativement réduites. La FIM est régulière (voir Tableau IV.2) avec  $\text{rang}(FIM) = \text{rang}(S) = \text{rang } \epsilon\text{-numérique}(S) = \text{dim}(FIM) = 23$ . Pour compléter l'analyse de l'identifiabilité, la matrice de corrélation obtenue à partir de (IV.13) est représentée sur la figure IV.5 et montre que, même si tous les paramètres apparaissent comme identifiables, plusieurs fortes interdépendances de paramètres subsistent ( $\rho_{ij} \geq 0.7$ ). Les coefficients de corrélation correspondants sont présentés dans le tableau IV.4. Évidemment, quatre types d'interdépendances apparaissent : (i) la dépendance cinétique interne entre les coefficients du taux maximal ( $Vmh_{GF_4}, Vmt_{GF,GF_2}$ ) et leurs constantes de demi-saturation et/ou d'inhibition respectives ( $Kmh_{GF_4}, Ksts, Kit_{GF_2}$ ), (ii) les dépendances cinétiques croisées entre les paramètres comme, par exemple,  $Kmt_{GF_3}$  et  $Vmh_{GF_4}$  ou  $Kih_{GF_3}$  et  $Kmh_{GF_4}$ , (iii) l'interdépendance des paramètres stœchiométriques ( $k_4, k_{13}$ )/cinétique ( $Vmh_{GF_2}, Vmt_{GF_3}$ ) et (iv) l'interdépendance stœchiométrique entre  $k_{12}$  et  $k_{10}/k_5$ . (i) et (iii) peuvent être relativement bien compris, car la présence de termes multiplicatifs contenant des paramètres peut renforcer la dépendance des paramètres tandis que (ii) et (iv) peuvent être interprétés comme une conséquence de la forme en cascade du modèle (IV.24–IV.26) en

considérant les taux trois et quatre, ainsi que cinq à sept.



**Fig. IV.5** – Matrice de corrélation du modèle (IV.24–IV.26) représentée sous forme d’une carte thermique. Les paramètres sont numérotés de 1 à 23 suivant la séquence de la première colonne du tableau A.2.

**Tab. IV.4** – Fortes corrélations des paramètres restants.

Premier paramètre	Deuxième paramètre	Coefficient de corrélation
$Kmh_{GF4}$	$Vmh_{GF3}$	-0.739
$Kmh_{GF4}$	$Vmh_{GF4}$	0.715
$Kmt_{GF3}$	$Vmh_{GF4}$	0.898
$Kih_{GF3}$	$Kmh_{GF4}$	-0.885
$Ksts$	$Vmt_{GF}$	-0.791
$Kit_{GF2}$	$Vmt_{GF2}$	-0.789
$k_4$	$Vmh_{GF2}$	-0.95
$k_{12}$	$k_{10}$	-0.725
$k_{12}$	$k_5$	-0.868
$k_{13}$	$Vmt_{GF3}$	-0.814

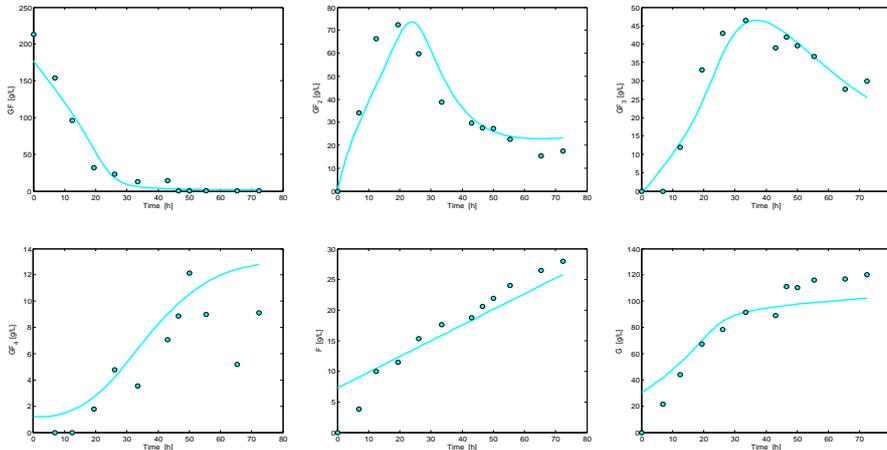
L’interprétation du modèle (IV.24–IV.26) serait donc sur la base des hypothèses chimiques/biologiques suivantes :

- Les fractions du  $GF$  impliquées comme réactifs ou produits dans les réactions d’hydrolyse sont négligeables par rapport aux fractions consommées ou produites par les transfructosylations ;
- La fraction du  $GF_2$  produite par transfructosylation du  $GF_3$  est négligeable par rapport à toutes les fractions produites des autres réactions considérées ;
- La production du fructose s’explique principalement par l’hydrolyse du  $GF_2$  ainsi que la production du glucose par transfructosylation du  $GF$  ;
- Dans les conditions opératoires considérées, la dynamique de la biomasse peut être négligée.

Pour vérifier encore la capacité prédictive du modèle réduit (IV.24–IV.26), une validation croisée est réalisée avec les données en batch B3-B4. La figure IV.6 montre l’ajustement avec les données en batch B4. Notons que la validation croisée implique l’identification des conditions initiales les plus probables répertoriées dans le tableau IV.5.

**Tab. IV.5** – Identification des conditions initiales de la fermentation B3 et B4 pour la validation croisée.

Fermentation en batch	$GF(0)$	$GF_2(0)$	$GF_3(0)$	$GF_4(0)$	$F(0)$	$G(0)$
B3	160	4.4	10.1	$10^{-3}$	6.3	10.1
B4	177.4	$5 \times 10^{-3}$	0.04	1.2	7.30	30.2

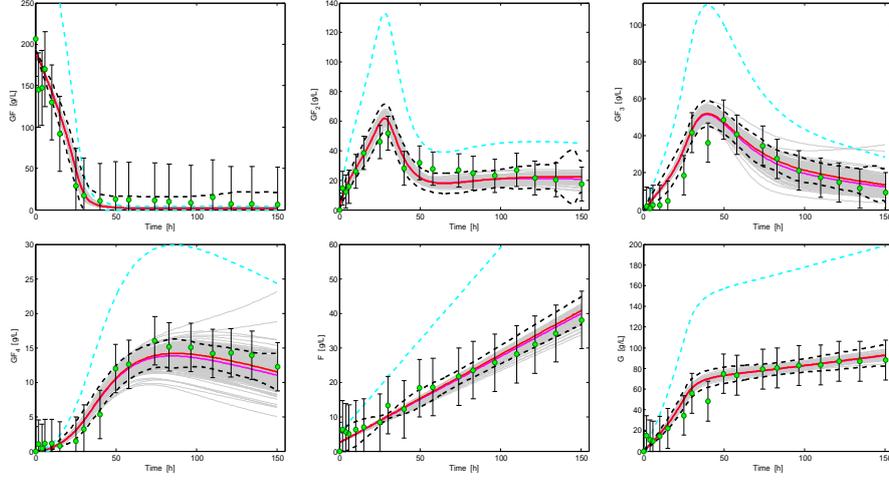


**Fig. IV.6** – Validation croisée du modèle réduit (IV.24–IV.26) en utilisant la fermentation B4 (RMSE=9.43).

Pour étudier l’impact des incertitudes des paramètres sur la prédiction du modèle, des calculs supplémentaires peuvent être réalisés, y compris l’estimation de la covariance de l’erreur de prédiction du modèle, ou bien l’analyse de Monte Carlo qui considère tous les scénarios générés à partir de l’estimation de la matrice de covariance d’erreur  $C_{\theta}$  obtenue en inversant la FIM.

Dans le cas de la culture en batch B1, la figure IV.7 montre :

- la trajectoire prédite par le modèle dynamique (ligne continue en rouge) ;
- les intervalles de confiance à 95% (lignes noires en pointillés) de la prédiction du modèle, qui sont calculés sur la base d’une estimation de la covariance de l’erreur de prédiction du modèle par  $S^T \text{FIM}^{-1} S$
- Simulation de Monte Carlo (200 trajectoires en gris clair) correspondant à 200 réalisations de la distribution de probabilité des paramètres (générée en MATLAB par lhsnorm) avec un vecteur moyen  $\hat{\theta}$  et une matrice de covariance  $\text{FIM}^{-1}(\hat{\theta}, \hat{\Sigma})$ . La trajectoire moyenne est représentée en magenta (et coïncide presque avec la prédiction du modèle en rouge), tandis que les intervalles de confiance à 95% sont représentés en cyan.



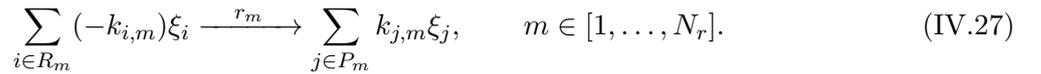
**Fig. IV.7** – Évolution temporelle des concentrations dans l'expérience B1 - Tous les échantillons expérimentaux (points verts avec des barres d'erreur noires à 95%) ont une intersection non vide avec les intervalles de confiance à 95 % (lignes pointillées noires) des concentrations simulées (lignes continues en rouge) - Simulation de Monte Carlo (200 trajectoires en gris clair) avec une trajectoire moyenne en magenta et des couloirs de confiance à 95% avec des lignes cyan en pointillés.

### 3 Dérivation basée sur les données d'un modèle dynamique

#### 3.1 Dérivation du modèle

Sur la base des ensembles de données expérimentales décrits dans la section précédente, une structure d'un modèle mathématique est dérivée d'une manière systématique dans la suite. La première étape est l'inférence du nombre minimal de pseudo-réactions en utilisant l'analyse de composantes principales, tandis que la deuxième étape est la déduction d'une structure cinétique plausible. Dans cette procédure, qui est essentiellement basée sur les données et aussi systématique que possible, les connaissances biologiques antérieures sont bien sûr exploitées chaque fois qu'elles sont utilisables.

Dans cette section, le nombre de réactions et la matrice stœchiométrique sont estimés en utilisant l'approche basée sur MLPCA décrite dans Mailier et al. [76]. Tout d'abord, nous rappelons le concept du schéma de réactions macroscopiques introduit par Bastin et Dochain [6] :



Ce schéma contient  $N_r$  réactions irréversibles dans lesquelles apparaissent des composantes  $N_\xi$  notées  $\xi$  (avec, par hypothèse,  $N_\xi \geq N_r$ ).  $R_m$  et  $P_m$  représentent l'ensemble des indices  $i$  des composants  $\xi$  qui sont des réactifs et des produits, respectivement, dans la réaction  $m$ . Les paramètres  $k_{i,m}$  sont des coefficients pseudo-stœchiométriques, tandis que  $r_m$  est la vitesse de la réaction  $m$ , c'est-à-dire le nombre de fois où elle se produit par unité de temps et par unité de volume. Les équations différentielles

ordinaires du bilan massique sont données par :

$$\frac{d\underline{\xi}(t)}{dt} = K\underline{r}(\underline{\xi}) + \underline{\mathfrak{F}}(t) - D(t)\underline{\xi} \quad (\text{IV.28})$$

où  $\underline{\mathfrak{F}}(t)$  est le vecteur des taux d'alimentation et  $D(t)$  est le taux de dilution. La soustraction des termes de transport et l'intégration du modèle général (IV.28) du temps zéro au temps  $t$  permet de définir l'état "sans transport",

$$\underline{\xi}_f(t) = \underline{\xi}(t) - \int_0^t [\underline{\mathfrak{F}}(\tau) - D(\tau)\underline{\xi}(\tau)] d\tau$$

dont la trajectoire peut être calculée par

$$\underline{\xi}_f(t) = \underline{\xi}(0) + K \int_0^t \underline{r}(\underline{\xi}(\tau)) d\tau.$$

Pour éliminer la condition initiale, un vecteur d'état différentiel sans transport peut être considéré

$$\underline{\xi}_f^\Delta := \underline{\xi}_f(t_{j+1}) - \underline{\xi}_f(t_j) = K \int_{t_j}^{t_{j+1}} \underline{r}(\underline{\xi}(\tau)) d\tau$$

qui semble avoir une trajectoire incluse dans un sous-espace engendré par les vecteurs colonnes de la matrice stœchiométrique  $K$ .

Cette interprétation géométrique est développée dans [76], où il est montré que l'analyse de la composante principale du maximum de vraisemblance permet de sélectionner le nombre de réactions en testant l'hypothèse d'une dimensionnalité  $p$  du sous-espace stœchiométrique candidat, en commençant à partir de  $p = 1$  et en augmentant cette dimension au cours des tests successifs. Par conséquent, une procédure systématique peut être développée, qui sélectionne la plus petite valeur de  $p$  qui permet une interprétation approfondie des données jusqu'à un niveau de confiance donné, en minimisant un coût de vraisemblance logarithmique :

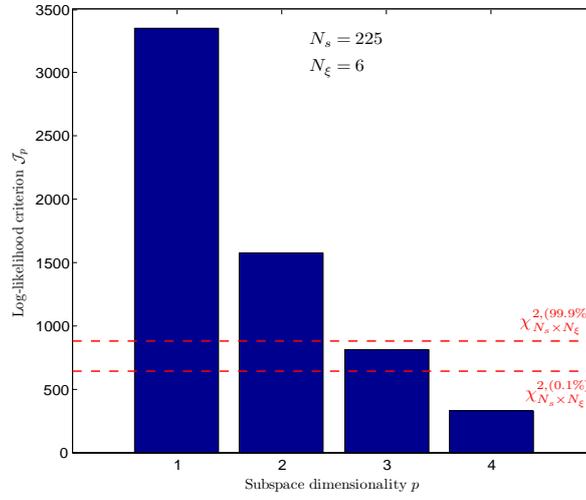
$$J_p = \sum_{j=1}^{N_s} \left( \underline{\xi}_{f,m_i}^\Delta - \hat{\underline{\xi}}_f^{\Delta p} \right)^T \left( Q_j^\Delta \right)^{-1} \left( \underline{\xi}_{f,m_i}^\Delta - \hat{\underline{\xi}}_f^{\Delta p} \right),$$

où  $N_s$  est le nombre d'échantillons,  $\underline{\xi}_{f,m_i}^\Delta$  est la mesure bruitée de  $\underline{\xi}_f^\Delta$ ,  $Q_j^\Delta$  est la matrice de covariance du bruit de mesure et  $\hat{\underline{\xi}}_f^{\Delta p}$  est une estimation du maximum de vraisemblance (appartenant à un modèle linéaire de dimension  $p$ ). Une valeur de  $J_p$  supérieure à  $\chi_{N_\xi \times (N_s - 1)}^{2, 1 - \alpha}$  conduit au rejet de l'hypothèse  $N_r = p$  à un niveau de signification  $\alpha$  [76].

Cette méthodologie est maintenant appliquée aux ensembles de données collectées à partir des cultures en batch et en fedbatch. La figure IV.8 montre qu'un sous-espace de dimension quatre (c'est-à-dire  $p$  est égal à quatre réactions) est suffisant pour interpréter les données, qui est plus petit que le nombre des réactions considérées dans les modèles précédents de production des FOS [34, 83].

### IV.3 Dérivation basée sur les données d'un modèle dynamique

La figure IV.8 peut être analysée comme suit : (a)  $N_r = p = 1, 2$  est rejeté au niveau de signification 99.9% (presque toujours) et la structure du modèle ne permet pas aux erreurs de MLPCA résultantes d'être plus petites que les erreurs du bruit de mesures supposées. (b)  $N_r = p = 3$  est rejeté au niveau de signification 0.01% mais pas à 99.9% et plus de quantiles doivent être calculés pour déterminer exactement le niveau de signification minimal de rejet. (c)  $N_r = p = 4$  n'est pas rejeté au niveau de signification 0.01%, c'est-à-dire que la probabilité que  $J_p \leq J^*$  soit vraie est inférieure à 0.01% et le sous-espace de dimensions 4 a donc une probabilité de plus de 99.9% pour être un candidat de base d'un bon modèle.



**Fig. IV.8** – Fonctions coûts de Log-vraisemblance liées aux sous-espaces estimés de MLPCA avec l'ensemble de données en cultures batch et fedbatch. La ligne en pointillé supérieure représente le quantile chi carré  $\chi_{1350}^2$  à 99,9 % et celle du bas le quantile chi carré  $\chi_{1350}^2$  à 0.1%.

Une première estimation de la matrice stœchiométrique  $\hat{K}$  peut être obtenue comme suit :

$$\hat{K} = \begin{bmatrix} -0.8776 & 0.2108 & -0.3415 & -0.0011 \\ 0.1141 & -0.2473 & 0.1159 & 0.5991 \\ 0.0668 & -0.2452 & -0.6593 & 0.5560 \\ 0.0402 & -0.1061 & -0.1778 & -0.1966 \\ 0.1897 & 0.8941 & 0.0199 & 0.3641 \\ 0.4180 & 0.1538 & -0.6350 & -0.4009 \end{bmatrix} \quad (\text{IV.29})$$

Cette estimation doit être examinée en considérant les points suivants :

- Les réactions devraient conduire à la synthèse en cascade des FOS de sorte que  $GF$  et  $GF_2$  soient, respectivement, les principaux réactif et produit de la première réaction,  $GF_2$  et  $GF_3$  les composants principaux de la deuxième réaction,  $GF_3$  et  $GF_4$  les composants principaux de la troisième réaction, tout en permettant également l'hydrolyse des FOS, c'est-à-dire la récupération du saccharose  $GF$  à partir des FOS dans la quatrième réaction ;
- Chaque stœchiométrie de réactions peut être normalisée par rapport au réactif principal.

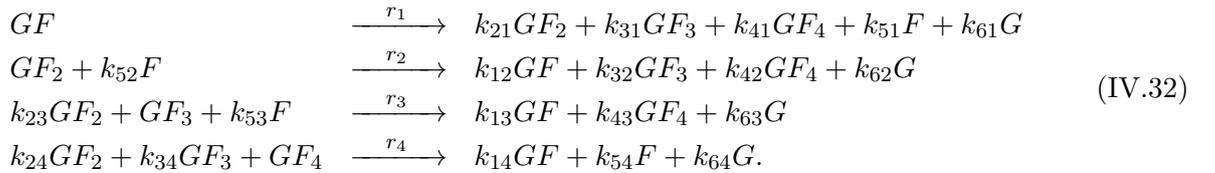
La première préoccupation conduit à la multiplication des deux dernières colonnes de  $\hat{K}$  par  $-1$  afin d'inverser le sens des réactions correspondantes et la réorganisation des colonnes pour correspondre à l'ordre de réaction logique :

$$\hat{K} = \begin{bmatrix} -0.8776 & 0.3415 & 0.0011 & 0.2108 \\ 0.1141 & -0.1159 & -0.5991 & -0.2473 \\ 0.0668 & 0.6593 & -0.5560 & -0.2452 \\ 0.0402 & 0.1778 & 0.1966 & -0.1061 \\ 0.1897 & -0.0199 & -0.3641 & 0.8941 \\ 0.4180 & 0.6350 & 0.4009 & 0.1538 \end{bmatrix}. \quad (\text{IV.30})$$

La deuxième manipulation vise à éliminer les degrés de liberté artificiels par une normalisation adéquate :

$$\hat{K} = \begin{bmatrix} -1 & 2.9462 & 0.0019 & 1.9864 \\ 0.13 & -1 & -1.0775 & -2.3309 \\ 0.0762 & 5.6886 & -1 & -2.3104 \\ 0.0458 & 1.5339 & 0.3535 & -1 \\ 0.2161 & -0.1716 & -0.6548 & 8.4263 \\ 0.4763 & 5.4788 & 0.722 & 1.4492 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & k_{12} & k_{13} & k_{14} \\ k_{21} & -1 & -k_{23} & -k_{24} \\ k_{31} & k_{32} & -1 & -k_{34} \\ k_{41} & k_{42} & k_{43} & -1 \\ k_{51} & -k_{52} & -k_{53} & k_{54} \\ k_{61} & k_{62} & k_{63} & k_{64} \end{bmatrix}. \quad (\text{IV.31})$$

Cette estimation formatée servira comme point de départ pour l'identification ultérieure des paramètres du modèle. Le schéma réactionnel avec des paramètres génériques peut être écrit comme suit :



En considérant

$$\underline{\xi}^T(t) = [\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_7] = [GF, GF_2, GF_3, GF_4, F, G, V] \quad (\text{IV.33})$$

comme vecteur d'état, une simple structure cinétique candidate est suggérée comme suit :

$$r_j(\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_6) = \mu_j^{Max} \prod_{i \in R_j^*} \frac{\xi_i(t)}{K_{m_{ij}} + \xi_i(t)}, \quad j = 1, \dots, 4 \quad (\text{IV.34})$$

avec  $\underline{\xi}^T = [\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_6] = [GF, GF_2, GF_3, GF_4, F, G]$ ,  $\mu_j^{Max}$  est le taux maximal de la réaction  $j$ ,  $K_{m_{ij}}$  est la constante de Michaelis-Menten associée à la composante  $i$  dans la réaction  $j$  et  $R_j^*$  est

### IV.3 Dérivation basée sur les données d'un modèle dynamique

l'ensemble des réactifs dans la réaction  $j$ . Plus précisément, on a

$$\begin{aligned} r_1 &= \mu_1^{Max} \frac{GF}{K_{m11} + GF}, & r_2 &= \mu_2^{Max} \frac{GF_2}{K_{m22} + GF_2} \frac{F}{K_{m52} + F}, \\ r_3 &= \mu_3^{Max} \frac{GF_2}{K_{m23} + GF_2} \frac{GF_3}{K_{m33} + GF_3} \frac{F}{K_{m53} + F}, & r_4 &= \mu_4^{Max} \frac{GF_2}{K_{m24} + GF_2} \frac{GF_3}{K_{m34} + GF_3} \frac{GF_4}{K_{m44} + GF_4}. \end{aligned}$$

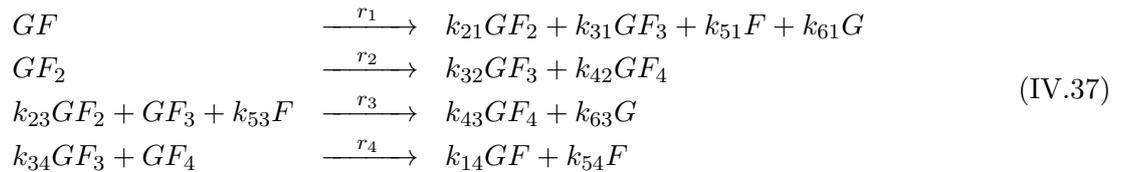
Par conséquent, le modèle comprend 13 paramètres cinétiques et 20 coefficients pseudo-stœchiométriques :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{GF} = D(GF_{in} - GF) - r_1 + k_{12}r_2 + k_{13}r_3 + k_{14}r_4 \\ \dot{GF}_2 = -D.GF_2 - r_2 + k_{21}r_1 - k_{23}r_3 - k_{24}r_4 \\ \dot{GF}_3 = -D.GF_3 - r_3 + k_{31}r_1 + k_{32}r_2 - k_{34}r_4 \\ \dot{GF}_4 = -D.GF_4 - r_4 + k_{41}r_1 + k_{42}r_2 + k_{43}r_3 \\ \dot{F} = -D.F + k_{51}r_1 - k_{52}r_2 - k_{53}r_3 + k_{54}r_4 \\ \dot{G} = -D.G + k_{61}r_1 + k_{62}r_2 + k_{63}r_3 + k_{64}r_4 \\ \dot{V} = Q_{in} - Q_{out}. \end{array} \right. \quad (IV.35)$$

Les paramètres du modèle (IV.35) sont estimés en utilisant la procédure mentionnée ci-dessus et les résultats sont présentés dans le tableau A.3. La stœchiométrie peut apparaître différente de (IV.31), qui a été déterminée par MLPCA indépendamment de la formulation de la cinétique. La matrice (IV.31) est considérée ici comme une première supposition dans la procédure d'identification. Les faibles valeurs des coefficients pseudo-stœchiométriques  $k_{12}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{24}$ ,  $k_{41}$ ,  $k_{52}$ ,  $k_{62}$  et  $k_{64}$  ainsi que leurs intervalles d'incertitude relativement larges entraînent leur élimination du modèle. Par conséquent, la matrice pseudo-stœchiométrique (IV.31) devient :

$$\hat{K} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & k_{14} \\ k_{21} & -1 & -k_{23} & 0 \\ k_{31} & k_{32} & -1 & -k_{34} \\ 0 & k_{42} & k_{43} & -1 \\ k_{51} & 0 & -k_{53} & k_{54} \\ k_{61} & 0 & k_{63} & 0 \end{bmatrix}. \quad (IV.36)$$

Le schéma réactionnel correspondant

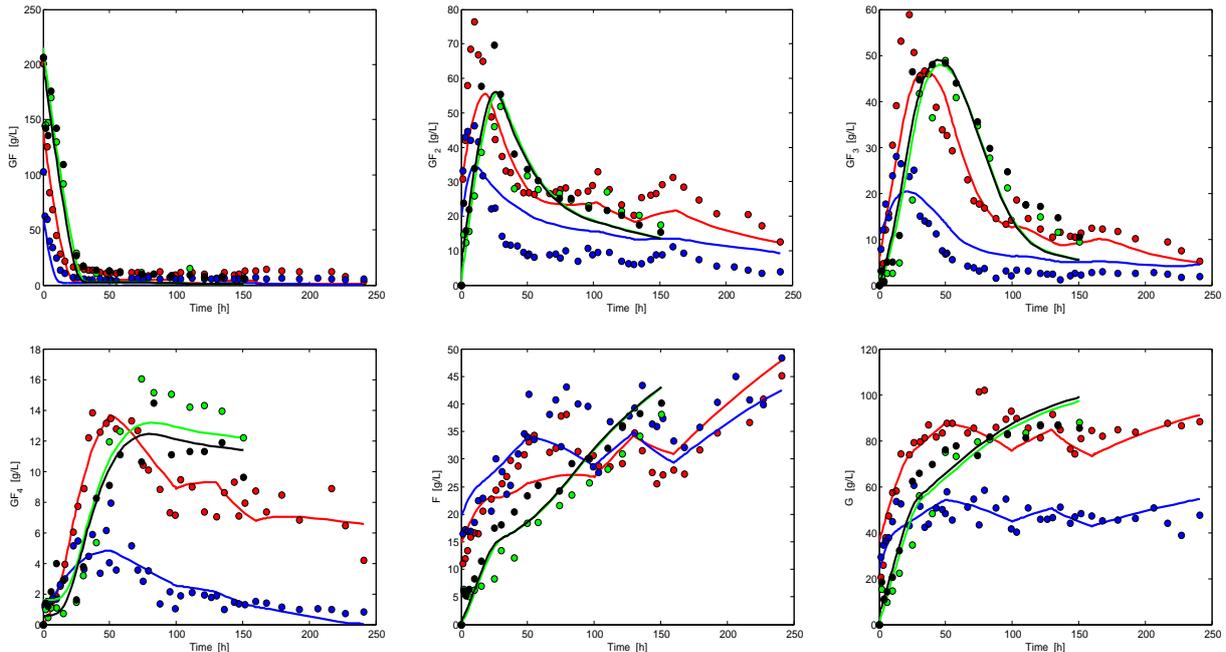


implique les vitesses de réaction simplifiées

$$r_2 = \mu_2^{Max} \frac{GF_2}{K_{m22} + GF_2}, \quad r_4 = \mu_4^{Max} \frac{GF_3}{K_{m34} + GF_3} \frac{GF_4}{K_{m44} + GF_4}, \quad (IV.38)$$

où les coefficients de demi-saturation  $K_{m52}$  et  $K_{m24}$  n'apparaissent plus (puisque  $F$  et  $GF_2$  ne font plus partie des deuxième et quatrième réactions, respectivement). Le modèle comprend désormais 11 paramètres cinétiques et 13 coefficients pseudo-stœchiométriques.

La figure IV.9 montre la capacité prédictive du modèle (IV.36 - IV.38) en validation directe. Les données expérimentales se composent de deux cultures en batch (B1 et B2) et de deux en fedbatch (FB1 et FB2). Cependant, les intervalles de confiance de certains des paramètres estimés sont trop larges (voir tableau A.3) et  $\text{rcond}(\text{FIM}) = 4.95 \times 10^{-11}$  (La FIM est non singulière, mais avec un petit nombre de condition réciproque (RCN)).



**Fig. IV.9** – Expériences en batch (B1 : vert - B2 : noir) et expériences en fedbatch (FB1 : rouge - FB2 : bleu). Mesures et prédiction du modèle (IV.36 - IV.38) où  $J(\theta) = 6.59$  (RMSE=8.03).

Suite à la simplification du modèle, les paramètres du modèle (IV.36 - IV.38) sont maintenant réestimés, conduisant aux résultats répertoriés dans le tableau A.3. Les coefficients pseudo-stœchiométriques  $k_{31}$  et  $k_{42}$  sont relativement petits par rapport aux autres coefficients dans les mêmes réactions ou par rapport aux coefficients associés au même composant dans d'autres réactions. Les coefficients  $k_{23}$  et  $k_{53}$  sont significativement plus grands, mais leurs intervalles de confiance sont également assez larges et incluent zéro. Il est donc décidé d'éliminer ces quatre coefficients et de tester le modèle simplifié

### IV.3 Dérivation basée sur les données d'un modèle dynamique

suivant :

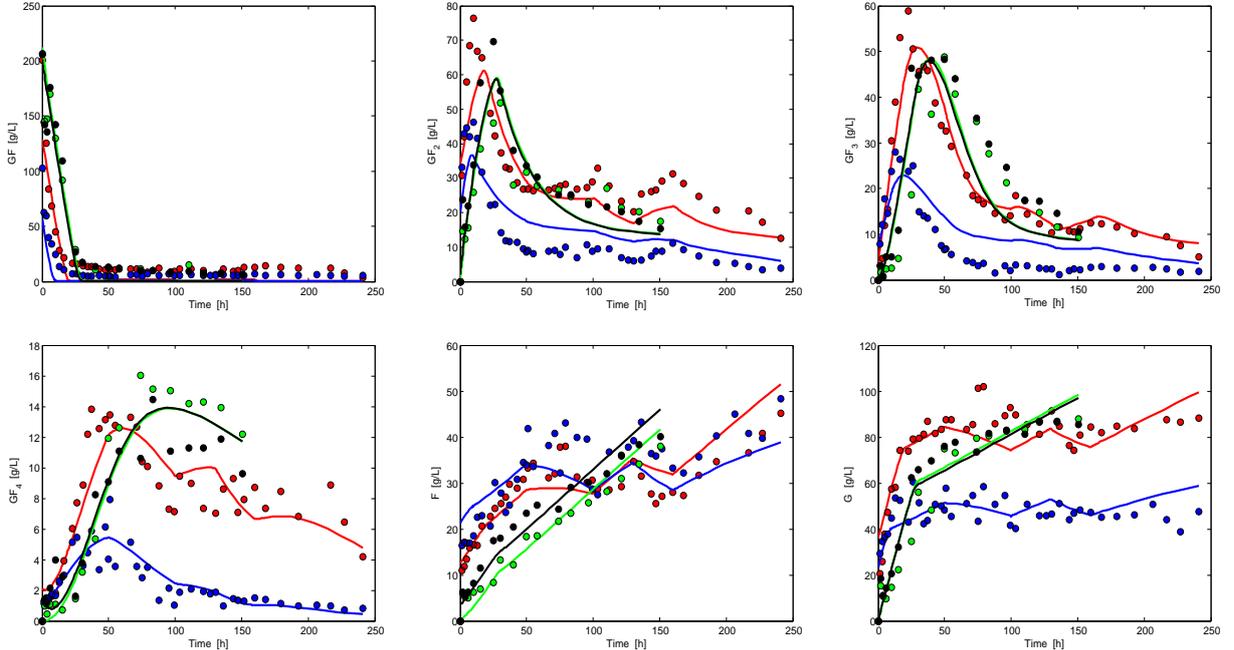
$$\hat{K} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & k_{14} \\ k_{21} & -1 & 0 & 0 \\ 0 & k_{32} & -1 & -k_{34} \\ 0 & 0 & k_{43} & -1 \\ k_{51} & 0 & 0 & k_{54} \\ k_{61} & 0 & k_{63} & 0 \end{bmatrix} \quad (\text{IV.39})$$

avec les vitesses de réaction, pour  $i = 2, 3$ ,

$$r_1 = \mu_1^{Max} \frac{GF}{K_{m11} + GF}, \quad r_i = \mu_i^{Max} \frac{GF_i}{K_{mii} + GF_i}, \quad r_4 = \mu_4^{Max} \frac{GF_3}{K_{m34} + GF_3} \frac{GF_4}{K_{m44} + GF_4}. \quad (\text{IV.40})$$

Ce modèle admet neuf coefficients pseudo-stœchiométriques et neuf paramètres cinétiques.

La Fig. IV.10 montre le bon ajustement du modèle (IV.39 - IV.40) avec les données expérimentales disponibles, malgré la réduction drastique du nombre de paramètres. De plus, les intervalles de confiance des paramètres restants sont maintenant relativement petits (voir tableau A.3). La FIM est régulière avec  $\text{rcond}(\text{FIM}) = 2.34 \times 10^{-10}$  (une légère amélioration par rapport aux résultats précédents).



**Fig. IV.10** – Expériences en batch (B1 : vert - B2 : noir) et expériences en fedbatch (FB1 : rouge - FB2 : bleu). Mesures et prédiction du modèle (IV.39 - IV.40) où  $J(\theta) = 7.06$  (RMSE=8.39).

Suite à la simplification du modèle, les paramètres du modèle (IV.39 - IV.40) sont réestimés et répertoriés dans le tableau A.3. Encore une fois, certains coefficients pseudo-stœchiométriques affichent de petites valeurs qui pourraient conduire à d'autres simplifications. C'est le cas des coefficients pseudo-

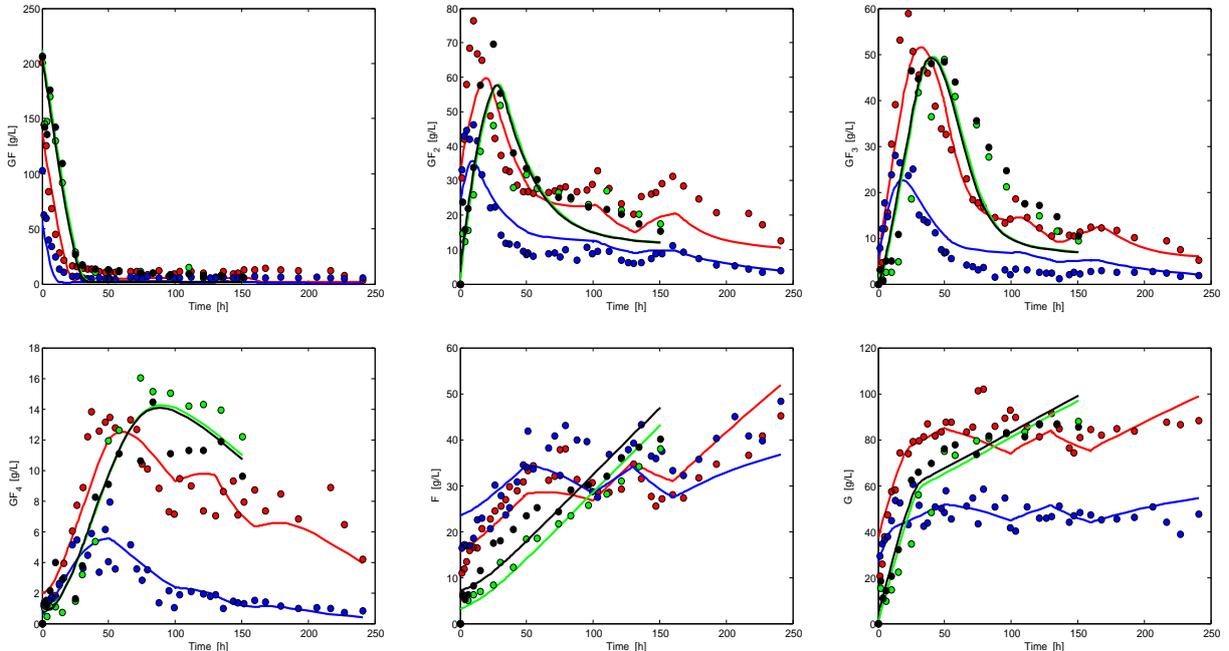
stœchiométriques  $k_{34}$  et  $k_{63}$  et de moins d'ampleur  $k_{51}$  qui sont éliminés, conduisant à :

$$\hat{K} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & k_{14} \\ k_{21} & -1 & 0 & 0 \\ 0 & k_{32} & -1 & 0 \\ 0 & 0 & k_{43} & -1 \\ 0 & 0 & 0 & k_{54} \\ k_{61} & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (\text{IV.41})$$

$$r_1 = \mu_1^{Max} \frac{GF}{K_{m11} + GF}, \quad r_i = \mu_i^{Max} \frac{GF_i}{K_{m_{ii}} + GF_i}, \quad i = 2, 3, 4. \quad (\text{IV.42})$$

Le modèle a donc maintenant huit paramètres cinétiques et six coefficients pseudo-stœchiométriques.

La figure IV.11 confirme la capacité prédictive de ce dernier modèle candidat. De plus, les intervalles de confiance et les coefficients de variation des paramètres restants sont maintenant relativement petits (voir tableau A.3) et le RCN du FIM continue de s'améliorer avec  $\text{rcond}(\text{FIM}) = 7,15 \times 10^{-9}$ . Plus intéressant, les coefficients stœchiométriques restants sont maintenant beaucoup plus proches des valeurs dérivées par MLPCA et acceptées comme une première supposition. Cela renforce la cohérence des résultats.



**Fig. IV.11** – Expériences en batch (B1 : vert - B2 : noir) et expériences en fedbatch (FB1 : rouge - FB2 : bleu). Mesures et prédiction du modèle (IV.41 - IV.42) où  $J(\theta) = 9.41$  (RMSE=8.18).

### 3.2 Identifiabilité et validation du modèle

La section précédente suggère une identification et une réduction étape par étape du modèle, sur la base de l'analyse des estimations des paramètres et des intervalles de confiance, c'est-à-dire, sur la base d'une identifiabilité pratique compte tenu des données expérimentales disponibles. Cette approche pratique peut être complétée par une analyse théorique plus approfondie de la structure du modèle qu'on appelle *identifiabilité structurelle* [114]. En supposant des conditions idéales, c'est-à-dire sans erreur dans la structure du modèle avec des mesures sans bruit et continues dans le temps, il existe un vecteur de paramètre estimé  $\hat{\underline{\theta}}$  tel que le comportement entrée-sortie du modèle  $M$  soit identique à celui du procédé, c'est-à-dire

$$M(\hat{\underline{\theta}}) = M(\underline{\theta}^*), \quad (\text{IV.43})$$

où  $\underline{\theta}^*$  désigne la vraie valeur (hypothétique) des paramètres.

- Un paramètre  $\theta_i$  est globalement structurellement identifiable (ou uniquement) (s.g.i) si pour presque tout  $\underline{\theta}^*$  dans l'espace des paramètres  $\Theta$ ,

$$M(\hat{\underline{\theta}}) = M(\underline{\theta}^*) \implies \hat{\underline{\theta}} = \underline{\theta}^*. \quad (\text{IV.44})$$

- Un paramètre  $\theta_i$  est localement structurellement identifiable (s.l.i.) si pour presque tout  $\underline{\theta}^* \in \Theta$ , il existe un voisinage  $\mathbb{V}(\underline{\theta}^*)$  tel que

$$\hat{\underline{\theta}} \in \mathbb{V}(\underline{\theta}^*) \quad \text{et} \quad M(\hat{\underline{\theta}}) = M(\underline{\theta}^*) \implies \hat{\underline{\theta}} = \underline{\theta}^*. \quad (\text{IV.45})$$

- Un paramètre  $\theta_i$  est structurellement non identifiable (s.u.i.) lorsque la condition (IV.45) n'est pas vérifiée dans aucun voisinage de  $\mathbb{V}(\underline{\theta}^*)$ .

Plusieurs méthodes sont disponibles pour analyser cette propriété (voir par exemple l'aperçu dans [16, 111]), telles que : algèbre différentielle [89], série de Taylor [86] ou série génératrice [113]. De plus, plusieurs logiciels ont été développés, par exemple DAISY (algèbre différentielle) [7], GenSSI (génération de séries) [15] et outil d'observabilité (test d'observabilité locale) [65].

Les équations différentielles non linéaires décrivant le système biologique peuvent généralement être écrites sous la forme affine en entrée suivante :

$$M(\underline{\theta}) : \begin{cases} \dot{\underline{\xi}}(t) = \underline{f}(\underline{\xi}, \underline{\theta}, t) + \sum_{j=1}^{N_u} u_j(t) \underline{g}_j(\underline{\xi}, \underline{\theta}, t), & \underline{\xi}(t_0) = \underline{\xi}_0(\underline{\theta}), \\ \underline{y}(t, \underline{\theta}) = \underline{h}(\underline{\xi}, \underline{\theta}, t) \end{cases} \quad (\text{IV.46})$$

où  $M(\underline{\theta})$  est le modèle correspondant à des valeurs de paramètres spécifiques  $\underline{\theta}$  dans la classe du modèle  $M$ ,  $\underline{\xi} \in \mathbb{R}^{N_\xi}$  est le vecteur des variables d'état (concentrations),  $\underline{u} \in \mathbb{R}^{N_u}$  est le vecteur des variables manipulées (débits) où  $N_u$  est le nombre de ces variables d'entrées,  $\underline{y} \in \mathbb{R}^{N_y}$  est le vecteur de la sortie (mesure).  $\underline{\xi}_0(\underline{\theta})$  sont les conditions initiales (concentrations) qui peuvent être incluses dans

les paramètres inconnus.

La méthode choisie est l'approche de séries génératrices, qui est basée sur la décomposition de la fonction de sortie  $\underline{h}$  en séries par rapport au temps et aux entrées, dont les coefficients sont  $\underline{h}$  et les dérivées de Lie de  $\underline{h}$  le long des champs vectoriels  $\underline{f}$  et  $\underline{g}_j$  [5, 16]. Par exemple,

$$L_{\underline{f}}\underline{h}(\underline{\xi}(t), \underline{\theta}, t) = \sum_{j=1}^{N_{\xi}} f_j(\underline{\xi}(t), \underline{\theta}, t) \frac{\partial \underline{h}}{\partial \xi_j}(\underline{\xi}(t), \underline{\theta}, t) \quad (\text{IV.47})$$

où  $f_j$  désigne la  $j^{\text{ème}}$  composante de  $\underline{f}$ .

Soit  $s(\underline{\theta})$  un *résumé exhaustif* contenant les coefficients de la série obtenus par calcul successif des dérivées de Lie le long de  $\underline{f}$  et  $\underline{g}_j$  à l'état initial  $\underline{\xi}(t_0) = \underline{\xi}_0(\underline{\theta})$ . Le modèle est identifiable s'il existe une solution unique pour  $\underline{\theta}$  à partir de  $s(\underline{\theta})$ .

Les divers modèles précédents candidats peuvent être analysés avec le logiciel GenSSI [15]. Les résultats sont résumés dans le tableau IV.6, ainsi que les résultats précédents de la procédure d'estimation des paramètres non linéaires.

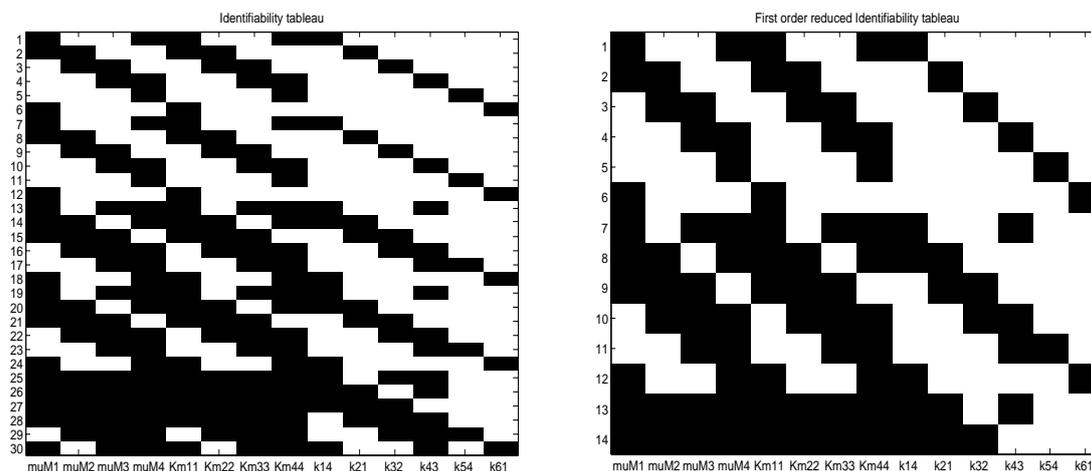
**Tab. IV.6** – Comparaison des quatre modèles candidats : Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne (RMSE), nombre de dérivées de Lie (Nder), localement structurellement identifiable (s.l.i.) et globalement structurellement identifiable (s.g.i), limitation de mémoire (ML).

Modèle	RMSE	dim( $\underline{\theta}_r$ )	dim( $\underline{\theta}_K$ )	rcond(FIM)	Nder	s.l.i.	s.g.i
(IV.35)	8.29	13	20	$4.11 \times 10^{-13}$	ML	ML	ML
(IV.36 - IV.38)	8.03	11	13	$4.95 \times 10^{-11}$	4	OK	OK
(IV.39 - IV.40)	8.39	9	9	$2.34 \times 10^{-10}$	3	OK	OK
(IV.41 - IV.42)	8.18	8	6	$7.15 \times 10^{-9}$	3	OK	OK

L'analyse de l'identifiabilité structurelle du modèle initial (IV.35) n'est malheureusement pas possible en raison d'une limitation de mémoire (au moins avec nos installations informatiques). Grâce à la simplification du modèle, l'analyse des modèles subséquents, qui contiennent moins de paramètres, est cependant possible.

Tous ces derniers modèles sont globalement structurellement identifiables et l'attention est concentrée sur l'analyse du dernier, le plus prometteur, à savoir le modèle (IV.41 - IV.42). Les *tableaux d'identifiabilité* représentés sur la figure IV.12 montrent les éléments non nuls du jacobien des coefficients de la série par rapport aux paramètres. Chaque colonne de ces tableaux correspond à un paramètre du modèle (il y a 14 colonnes pour le modèle considéré), tandis que les lignes correspondent à des coefficients de la série non nuls. Si le tableau présente des colonnes vides, les paramètres correspondants peuvent être non identifiables (mais pas nécessairement, car le nombre de coefficients de la série peut être infini et une preuve de non-identifiabilité nécessiterait que les coefficients d'ordre supérieur sont nuls). Figure IV.12 (a) illustre le tableau complet de l'identifiabilité où au moins une identifiabilité structurelle locale est garantie avec trois dérivées puisqu'il n'y a aucune colonne vide, à savoir le rang

du jacobien correspond au nombre de paramètres. La figure IV.12 (b) illustre le *tableau d'identifiabilité réduit* qui correspond au nombre minimum de relations linéairement indépendantes qui permettraient de calculer les paramètres [5].



**Fig. IV.12** – Tableaux d'identifiabilité générés par le logiciel GenSSI pour le modèle (IV.41 - IV.42) avec 14 paramètres. Un carré noir aux coordonnées  $(i, j)$  indique que le coefficient de la série génératrice non nul correspondant  $j$  dépend du paramètre  $i$ . Le tableau de gauche correspond à trois dérivées de Lie, tandis que le tableau de droite est celui du réduit.

### 3.2.1 Validation croisée

Le modèle candidat (IV.41 - IV.42) peut être testé par la validation croisée en utilisant les expériences en batch B3 et B4 qui n'ont pas été utilisées dans le processus d'identification. Avant de procéder à l'évaluation de la capacité prédictive du modèle par la validation croisée, les bonnes pratiques suggèrent d'identifier les conditions initiales des nouvelles expériences (B3 et B4) tout en conservant les paramètres du modèle (IV.41 - IV.42) fixés à leurs valeurs précédemment estimées. En effet, les valeurs initiales mesurées sont perturbées par le bruit, ce qui pourrait affecter l'initialisation des trajectoires du modèle. Les conditions initiales estimées sont répertoriées dans le tableau IV.7. En utilisant les conditions initiales identifiées, les figures IV.13 et IV.14 montrent que le modèle est capable de reproduire relativement bien des nouvelles expériences.

**Tab. IV.7** – Identification des conditions initiales des expériences en batch B3 et B4.

Expérience	$GF(0)$	$GF_2(0)$	$GF_3(0)$	$GF_4(0)$	$F(0)$	$G(0)$
B3	174.80	15	0.22	0.96	7.78	12.05
B4	193.86	3.74	$10^{-6}$	0.13	9.70	34.62

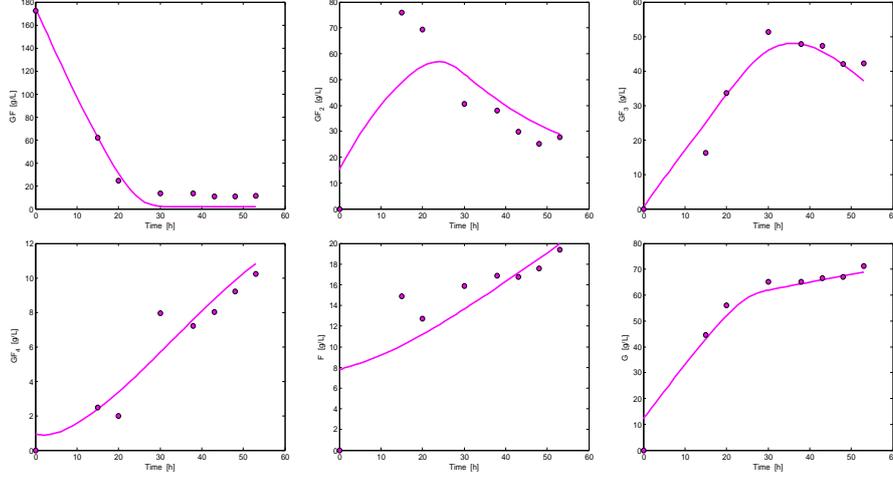


Fig. IV.13 – Validation croisée du modèle réduit (IV.41 - IV.42) avec l'expérience B3 (RMSE=7.05).

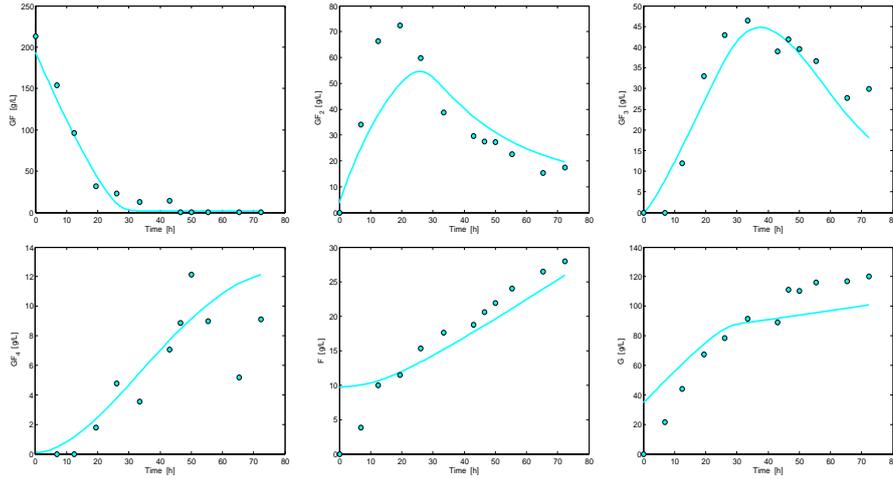


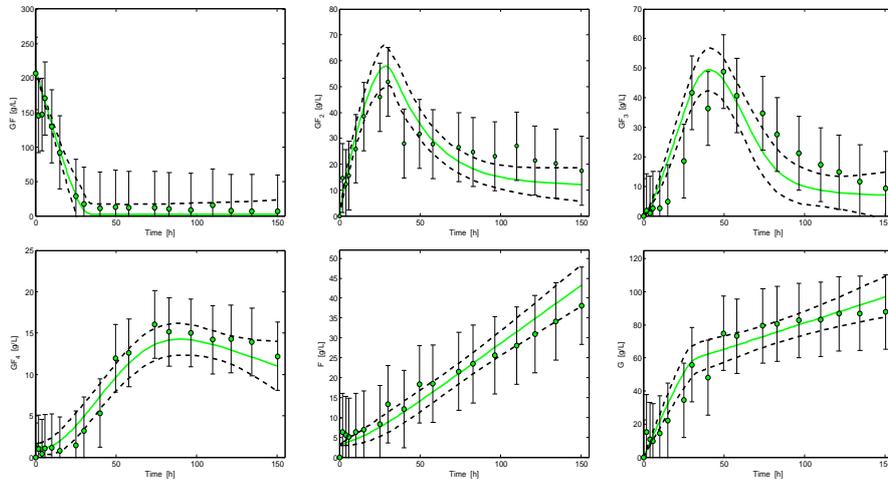
Fig. IV.14 – Validation croisée du modèle réduit (IV.41 - IV.42) avec l'expérience B4 (RMSE=10.33).

### 3.2.2 Couloirs de confiance

En considérant le modèle général (IV.3) et la FIM (IV.10) dans le cas du bruit gaussien, il est possible de dériver une estimation de premier ordre  $\varepsilon_x$  de la covariance de l'erreur de prédiction du modèle

$$E \left[ \varepsilon_x \varepsilon_x^T \right] = S_\theta \text{FIM}^{-1} S_\theta^T + S_{x_0} Q_0 S_{x_0}^T. \tag{IV.48}$$

Cette matrice de covariance dépend de la covariance des paramètres (estimée via la FIM) et de la sensibilité des sorties du modèle aux paramètres, ainsi que de la covariance des erreurs (de mesure) sur les conditions initiales  $Q_0$  et de la sensibilité aux conditions initiales. La figure IV.15 illustre les couloirs de confiance à 95% liés à la prédiction de l'expérience B1 par le modèle (IV.41 - IV.42). Ces couloirs incluent toujours les données mesurées, confirmant ainsi la validité du modèle proposé.



**Fig. IV.15** – Tous les échantillons expérimentaux de la culture B1 (points verts avec barres d’erreur noires) ont une intersection non vide avec les intervalles de confiance à 95% (lignes pointillées) des concentrations simulées (lignes continues vertes).

## 4 Conclusion

L’objectif principal de la première partie de ce chapitre est de montrer que l’analyse de sensibilité, la matrice d’information de Fisher et la sélection de sous-ensembles de paramètres basée sur la décomposition QR peuvent être utilisées comme des outils systématiques pour réduire les modèles biologiques détaillés à des représentations qui sont pratiquement identifiables avec les données disponibles. En effet, la connaissance a priori du processus conduit souvent à la dérivation de modèles qui sont surparamétrisés, au moins quand on considère le contenu limité en informations des expériences habituelles en batch et fedbatch. Bien sûr, la conception de l’expérience est d’une importance capitale et les expériences informatives permettent d’améliorer l’exactitude et la précision des paramètres, mais au détriment d’une expérimentation longue et délicate. Comme une étude de cas, la réduction d’un modèle dynamique de la bioproduction des FOS est discutée. La procédure permet de réduire drastiquement le nombre de paramètres du modèle de 41 à 23, en plusieurs étapes successives où les modèles intermédiaires sont estimés et analysés.

La principale contribution de la deuxième partie de ce chapitre est la dérivation d’un modèle dynamique de faible dimension de cultures batch et fedbatch pour la production de fructo-oligosaccharides. À notre connaissance, il s’agit du premier modèle de ce type avec une analyse approfondie des propriétés du modèle et une validation à partir des données expérimentales. La deuxième contribution est l’application d’une procédure basée sur les données combinant l’analyse de la composante principale du maximum de vraisemblance et l’estimation des paramètres non linéaires (y compris le calcul des intervalles de confiance), pour dériver les modèles candidats à partir de données expérimentales. De manière systématique, les modèles peuvent être dérivés et éventuellement simplifiés, sur la base d’une analyse des incertitudes des paramètres. Cette procédure est générale et peut être appliquée à d’autres

## Chapitre IV. Modèles de production de FOS

---

bioprocédés, pour lesquels les connaissances préalables sont insuffisantes pour développer un premier modèle principe de manière directe. Le lecteur intéressé pourra se référer à [18] pour une application aux cultures de cellules d'hybridome dans des cultures séquentielles en fedbatch.

---

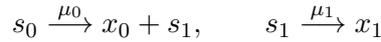
## Conclusion générale et perspectives

Les travaux qui ont été décrits dans ce mémoire sont consacrés à la modélisation de processus biologiques et l'analyse mathématiques des modèles de compétition et de coexistence des espèces microbiennes dans un chémostat. Les messages les plus importants que j'ai mis en évidence dans ce travail sont les suivants :

1. En considérant seulement la compétition intra-spécifique dans le modèle classique du chémostat avec plusieurs espèces en compétition pour une seule ressource, on a montré l'existence d'un unique équilibre positif de coexistence à partir d'un certain seuil de la concentration d'alimentation. Cet équilibre est stable dès qu'il existe. Le diagramme opératoire illustre l'effet de la compétition intra-spécifique sur la région de coexistence dans le plan opératoire  $(D, S_{in})$ .
2. En considérant que l'espèce la plus compétitive fait des floccs et avec les mêmes taux de dilution, j'ai mis en évidence les effets communs du phénomène de floculation et de l'inhibition du substrat sur l'émergence de cycles limites instables par des bifurcations de Hopf sous-critiques. Cependant, sous l'effet joint de la floculation et de la mortalité, le modèle peut subir des bifurcations de Hopf supercritiques ou homocliniques, avec l'apparition ou la disparition d'une orbite périodique stable.
3. Motivée par les modèles de floculation, l'étude des modèles densité-dépendants intra et inter-spécifiques montre la convergence globale vers l'équilibre de coexistence pour des termes d'interférence inter-spécifiques suffisamment petits en permettant une large classe de fonctions de croissance avec des taux de disparition distincts. Cependant, lorsque l'interférence inter-spécifique est suffisamment grande, le système présente une bistabilité avec l'exclusion compétitive d'une espèce, selon la condition initiale.
4. À partir des données expérimentales d'un bioprocédé produisant des FOS, j'ai étudié l'identification des paramètres et j'ai réussi à déterminer un modèle mécaniste qui a fourni des prédictions satisfaisantes en validation directe et croisée. De plus, j'ai montré que l'analyse de sensibilité, la matrice d'information de Fisher et la sélection de sous-ensembles de paramètres basée sur la décomposition QR peuvent être utilisées comme des outils systématiques pour réduire drastiquement les modèles biologiques détaillés à des représentations qui sont pratiquement identifiables

avec les données disponibles. Enfin, j'ai utilisé une procédure basée sur les données expérimentales combinant l'analyse de la composante principale du maximum de vraisemblance et l'estimation des paramètres non linéaires, pour dériver les modèles candidats qui peuvent être simplifiés de manière systématique, étape par étape en étudiant les incertitudes des paramètres. La méthode proposée est originale et peut être appliquée à d'autres bioprocédés, pour lesquels les connaissances préalables sont insuffisantes pour développer un premier modèle de manière directe.

Pour la suite de mes travaux, plusieurs pistes sont en cours et sont envisagées. Un autre axe de recherche pour lequel j'ai un intérêt particulier est le processus de digestion anaérobie utilisé pour le traitement biologique des déchets municipaux, agricoles et industriels avec l'avantage supplémentaire de sa capacité à produire une énergie précieuse sous forme de biogaz. Plus précisément, j'ai considéré, dans un premier travail, un modèle de digestion anaérobie décrivant une relation syntrophique où deux espèces microbiennes dépendent l'une de l'autre pour leur survie. Le modèle à deux étapes décrit les deux réactions biologiques suivantes :



où un substrat  $s_0$  (acide gras volatil) est consommé par une biomasse  $x_0$  (les bactéries acétogènes) pour produire l'hydrogène  $s_1$ . Le substrat  $s_1$  est consommé dans la deuxième réaction par une autre biomasse  $x_1$  (les bactéries méthanogènes hydrogénotrophes). Ces réactions sont décrites par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \dot{s}_0 &= D(s_0^{in} - s_0) - \mu_0(s_0, s_1)x_0, \\ \dot{x}_0 &= (\mu_0(s_0, s_1) - D_0)x_0, \\ \dot{s}_1 &= D(s_1^{in} - s_1) + \mu_0(s_0, s_1)x_0 - \mu_1(s_1)x_1, \\ \dot{x}_1 &= (\mu_1(s_1) - D_1)x_1. \end{cases} \quad (\text{IV.49})$$

où  $D_0$  et  $D_1$  représentent les taux d'élimination des bactéries acétogènes et méthanogènes, respectivement. On a donné une analyse assez complète du modèle syntrophique (IV.49) en déterminant les effets conjoints de la relation de syntrophie, de la mortalité, de l'inhibition du substrat et des concentrations d'entrée qui ont été négligés dans les études précédentes. En utilisant des taux de croissance non monotones généraux, les conditions nécessaires et suffisantes d'existence et de stabilité de tous les équilibres du système en dimension quatre sont déterminées en fonction des paramètres opératoires. Ce modèle général présente un comportement riche avec la coexistence de deux espèces microbiennes, la bistabilité, la multiplicité des équilibres de coexistence et l'existence de deux équilibres d'extinction de la première espèce. Le diagramme opératoire montre comment le modèle se comporte en faisant varier les paramètres de contrôle et illustre l'effet de l'inhibition et de la nouvelle concentration du substrat d'entrée (hydrogène) sur la réduction de la région de coexistence et l'émergence d'une région

de bistabilité. Ces résultats sont soumis dans [24] et peuvent également servir à une conception expérimentale optimale en étudiant la production du biogaz et les performances du processus par rapport aux paramètres opératoires. Il s'agit d'une question importante qui mérite plus d'attention et fera l'objet de travaux futurs.

Dans un deuxième travail, on s'est intéressé par un modèle mécaniste décrivant la minéralisation anaérobie du chlorophénol dans un réseau trophique à trois étapes où trois espèces microbiennes sont en compétition pour trois substrats dans le chémostat. Plus précisément, on considère le système étudié dans [99], qui représente un modèle de réseau trophique microbien à trois niveaux :

$$\begin{cases} \dot{x}_0 = (\mu_0(s_0, s_2) - D - a_0)x_0 \\ \dot{x}_1 = (\mu_1(s_1, s_2) - D - a_1)x_1 \\ \dot{x}_2 = (\mu_2(s_2) - D - a_2)x_2 \\ \dot{s}_0 = D(s_0^{\text{in}} - s_0) - \mu_0(s_0, s_2)x_0 \\ \dot{s}_1 = D(s_1^{\text{in}} - s_1) + \mu_0(s_0, s_2)x_0 - \mu_1(s_1, s_2)x_1 \\ \dot{s}_2 = D(s_2^{\text{in}} - s_2) - \omega\mu_0(s_0, s_2)x_0 + \mu_1(s_1, s_2)x_1 - \mu_2(s_2)x_2 \end{cases} \quad (\text{IV.50})$$

où  $s_0$  est la concentration du premier substrat (chlorophénol) et  $x_0$  la concentration du consommateur,  $s_1$  et  $x_1$  pour le deuxième substrat (phénol),  $s_2$  et  $x_2$  pour le troisième substrat (hydrogène). Le modèle dans [99] ne considère que la concentration d'entrée  $s_0^{\text{in}}$ . Ici, suivant [112], on ajoute les entrées  $s_1^{\text{in}}$  et  $s_2^{\text{in}}$ . En considérant une large classe de cinétiques de croissance et de termes de mortalité, le modèle (IV.50) est exploré de manière assez détaillée. Selon les quatre paramètres opératoires du bioprocédé représentés par le taux de dilution et les concentrations d'alimentation du chlorophénol, du phénol et d'hydrogène, on a démontré que le système peut avoir huit équilibres en déterminant explicitement les conditions nécessaires et suffisantes pour leur existence et leur stabilité locale. À l'exception de l'équilibre positif, tous les autres équilibres ne peuvent apparaître ou disparaître que par des bifurcations transcritiques ou nœud-col. Enfin, on a montré que l'équilibre positif peut être déstabilisé par une bifurcation de Hopf supercritique avec l'apparition d'une orbite périodique stable qui pourrait disparaître par une bifurcation homocline en faisant varier la concentration d'alimentation  $s_0^{\text{in}}$ . Ces résultats sont soumis dans [84].

Enfin, nous étudions un modèle densité-dépendant interspécifique en considérant une relation proie-prédateur. Cette relation est caractérisée par le fait que les espèces proies favorisent la croissance des espèces prédatrices qui à leur tour inhibent la croissance de la première espèce. Le modèle est un système d'équations différentielles ordinaires tridimensionnel. Avec les mêmes taux de dilution, le modèle peut être réduit à un système dans le plan qui a le même comportement local et global que le système tridimensionnel. Les conditions d'existence et de stabilité de tous les équilibres du modèle réduit dans le plan sont déterminées en fonction des paramètres opératoires. En utilisant la méthode

des isoclines, nous présentons une caractérisation géométrique de l'existence et de la stabilité de tous les équilibres montrant la multiplicité des équilibres de coexistence. Les diagrammes de bifurcation illustrent que les équilibres peuvent apparaître ou disparaître uniquement par bifurcations nœud-col ou transcritiques. De plus, les diagrammes opératoires décrivent le comportement asymptotique de ce système selon les paramètres de contrôle et montrent l'effet de l'inhibition de la prédation sur l'émergence d'une région de bistabilité et la réduction jusqu'à la disparition d'une région de coexistence en augmentant ce paramètre d'inhibition. Ces résultats sont soumis dans Mtar et al. [80].

---

# Annexe A : Résultats de l'identification des paramètres

## Conclusion générale et perspectives

**Tab. A.1** – Résultats de l'identification des paramètres (avec des intervalles de confiance de 95%) du modèle (IV.1) considérant différentes combinaisons d'expériences pour l'identification des paramètres.

$N^o$	Paramètre	Littérature <sup>a</sup>	Modèle (IV.1)	Modèle (IV.1)	Modèle (IV.1)
			1 B	1 FB	2B-2FB
1	$VmhGF$	1.43	$0.68 \pm 6.6$	$9.2 \pm 55$	$10 \pm 3.3$
2	$VmhGF_2$	7.58	$6.2 \pm 5.4$	$0.32 \pm 319$	$28.9 \pm 4.7$
3	$VmhGF_3$	7.97	$12 \pm 9$	$13.8 \pm 8.4$	$22.8 \pm 0.6$
4	$VmhGF_4$	7.35	$7.6 \pm 36$	$8.9 \pm 2.9$	$8.5 \pm 2.2$
5	$VmtGF$	49.99	$85 \pm 45$	$67 \pm 45$	$440 \pm 118$
6	$VmtGF_2$	41.63	$205 \pm 86$	$57.2 \pm 28.7$	$217 \pm 14$
7	$VmtGF_3$	11.53	$11 \pm 71$	$6.1 \pm 3.9$	$8.8 \pm 4.6$
8	$\mu_{mF}$	0.0097	$2 \pm 89$	$0.07 \pm 1.3$	$0.1 \pm 0.3$
9	$\mu_{mG}$	$2.89 \times 10^{-5}$	$5 \times 10^{-3} \pm 17$	$9 \times 10^{-3} \pm 1$	$0.09 \pm 2.7$
10	$KmhGF$	111.57	$136 \pm 3 \times 10^3$	$611 \pm 697$	$10^3 \pm 456$
11	$KmhGF_2$	0.61	$136 \pm 3 \times 10^3$	$8 \times 10^{-12} \pm 705$	$250 \pm 244$
12	$KmhGF_3$	177.41	$20.5 \pm 52$	$79 \pm 68$	$85 \pm 8$
13	$KmhGF_4$	724.07	$468 \pm 10^3$	$409 \pm 391$	$484 \pm 69$
14	$Kmst$	70.22	$90 \pm 254$	$269 \pm 77$	$210 \pm 101$
15	$KmtGF_2$	239.88	$10^3 \pm 10^3$	$405 \pm 148$	$627 \pm 84$
16	$KmtGF_3$	333.07	$384 \pm 10^3$	$87 \pm 146$	$313 \pm 39$
17	$KmF$	11.45	$8 \times 10^3 \pm 3 \times 10^{16}$	$238 \pm 3 \times 10^8$	$496 \pm 357$
18	$KmG$	397.98	$7 \times 10^3 \pm 5 \times 10^5$	$461 \pm 3239$	$10^4 \pm 10^4$
19	$KihGF_2$	2.72	$10^3 \pm 10^5$	$0.3 \pm 133$	$0.24 \pm 0.07$
20	$KihGF_3$	10.52	$22 \pm 43$	$15 \pm 14.8$	$8.3 \pm 0.8$
21	$KihGF_4$	6.21	$10^{11} \pm 4 \times 10^{22}$	$403.8 \pm 4 \times 10^5$	$2.9 \pm 5.9$
22	$Ksts$	911.16	$23 \pm 9.5$	$406 \pm 2 \times 10^3$	$3.1 \pm 0.9$
23	$Kgst$	24.57	$15 \pm 182$	$10^4 \pm 10^8$	$0.06 \pm 0.02$
24	$KitGF_2$	49.96	$10^6 \pm 2 \times 10^{13}$	$4.85 \pm 91$	$0.08 \pm 5 \times 10^{-3}$
25	$KitGF_3$	49.95	$2.7 \pm 168$	$32 \pm 851$	$2 \times 10^3 \pm 3 \times 10^6$
26	$Y_F$	79.34	$4 \times 10^{-8} \pm 10^5$	$6 \times 10^{-4} \pm 5 \times 10^3$	$129 \pm 272$
27	$Y_G$	29.23	$7 \times 10^3 \pm 2 \times 10^7$	$3 \times 10^3 \pm 3 \times 10^5$	$416 \pm 10^4$
28	$k_1$	0.53	$3 \times 10^{-10} \pm 6$	$1 \pm 9$	$3 \times 10^{-7} \pm 0.2$
29	$k_2$	0.53	$0.26 \pm 2.7$	$1 \pm 6$	$0.2 \pm 0.15$
30	$k_3$	0.68	$1.4 \pm 1.7$	$71.7 \pm 5 \times 10^4$	$0.14 \pm 0.3$
31	$k_4$	0.36	$0.05 \pm 0.3$	$10^{-13} \pm 155$	$0.49 \pm 0.3$
32	$k_5$	0.76	$0.7 \pm 1$	$0.8 \pm 0.88$	$0.6 \pm 0.1$
33	$k_6$	0.27	$2 \times 10^{-10} \pm 0.7$	$0.03 \pm 0.1$	$0.09 \pm 0.04$
34	$k_7$	0.8	$3.4 \pm 13$	$3 \times 10^{-18} \pm 5.8$	$7.7 \pm 1.7$
35	$k_8$	0.22	$10^{-3} \pm 7.5$	$7.7 \times 10^{-15} \pm 1.4$	$10^{-6} \pm 1.3$
36	$k_9$	1.47	$1.27 \pm 0.4$	$1.4 \pm 0.8$	$1.78 \pm 0.1$
37	$k_{10}$	0.53	$0.25 \pm 0.2$	$0.5 \pm 1.1$	$0.47 \pm 0.05$
38	$k_{11}$	1.32	$1.64 \pm 0.5$	$1.6 \pm 0.5$	$1 \pm 0.1$
39	$k_{12}$	0.68	$0.85 \pm 2$	$0.8 \pm 0.8$	$0.85 \pm 0.1$
40	$k_{13}$	1.24	$0.84 \pm 5$	$0.5 \pm 0.7$	$0.7 \pm 0.4$
41	$k_{14}$	0.76	$1.33 \pm 3.4$	$0.03 \pm 1.3$	$0.46 \pm 1$

<sup>a</sup> Les valeurs des paramètres ( $\dim(\theta)=41$ ) du modèle de Rocha et al. [90].

**Tab. A.2** – Résultats de l'identification des paramètres des modèles (IV.20), (IV.22), (IV.22-IV.23) et (IV.24–IV.26) en utilisant la combinaison de données 2B-2FB.

$N^o$	Paramètre	(IV.20)	(IV.22)	(IV.22-IV.23)	(IV.24–IV.26)	Var <sup>a</sup> (%)
	$VmhGF$	$0.08 \pm 0.27$	$1.78 \pm 0.07$	$463 \pm 29$		
1	$VmhGF_2$	$5.84 \pm 3.91$	$15.15 \pm 15.6$	$6.5 \pm 0.3$	$0.1 \pm 0.02$	10
2	$VmhGF_3$	$7.37 \pm 0.25$	$1.64 \pm 0.44$	$450 \pm 40$	$17.2 \pm 0.57$	1.66
3	$VmhGF_4$	$2.8 \pm 1$	$4.98 \pm 1$	$42.8 \pm 12.3$	$29.5 \pm 10$	16.95
4	$VmtGF$	$125.7 \pm 17$	$76.4 \pm 10.9$	$151.6 \pm 13$	$167 \pm 4.8$	1.44
5	$VmtGF_2$	$103.9 \pm 6.4$	$401.4 \pm 42.2$	$195.5 \pm 19.9$	$191 \pm 9.5$	2.49
6	$VmtGF_3$	$9.58 \pm 1.9$	$9.98 \pm 0.75$	$8.9 \pm 26.8$	$11.8 \pm 1.7$	7.20
	$KmhGF$	$8.18 \pm 4.8$	$1.43 \pm 0.8$	$8747 \pm 1234$		
7	$KmhGF_2$	$72.6 \pm 154$	$0.08 \pm 0.35$	$57.5 \pm 40.5$	$0.36 \pm 0.9$	125
8	$KmhGF_3$	$18.9 \pm 4.8$	$0.8 \pm 0.45$	$1153 \pm 227$	$47.8 \pm 4.7$	4.92
9	$KmhGF_4$	$138.4 \pm 39.8$	$206.7 \pm 21.8$	$2100 \pm 303$	$1730 \pm 348$	10.06
10	$Kmst$	$264 \pm 62$	$50.3 \pm 12.7$	$1508 \pm 203$	$447 \pm 81.6$	9.13
11	$KmtGF_2$	$197.4 \pm 71.5$	$483.9 \pm 193.7$	$1327 \pm 223$	$492 \pm 92$	9.35
12	$KmtGF_3$	$134.6 \pm 27$	$121 \pm 24$	$509 \pm 52$	$252 \pm 48$	9.52
	$KihGF_2$	$0.46 \pm 0.47$	$1 \pm 1.2$			
13	$KihGF_3$	$16.2 \pm 5.16$	$11.25 \pm 5.5$	$0.89 \pm 0.09$	$7.97 \pm 1.5$	9.41
	$KihGF_4$	$4.48 \pm 5.5$	$2.4 \pm 2.1$			
14	$Ksts$	$11.5 \pm 1.9$	$17.7 \pm 4.4$	$3.1 \pm 0.6$	$7.2 \pm 0.6$	4.17
	$Kgst$	$6.6 \pm 18$	$57.4 \pm 357.5$			
15	$KitGF_2$	$0.27 \pm 0.03$	$0.05 \pm 0.01$	$0.24 \pm 0.1$	$0.11 \pm 0.01$	4.54
	$k_2$	$4.8 \pm 16$	$0.15 \pm 0.04$	$2 \times 10^{-13} \pm 0.02$		
16	$k_4$	$0.99 \pm 1$	$0.16 \pm 0.06$	$0.14 \pm 0.07$	$2.46 \pm 0.6$	12.2
17	$k_5$	$0.9 \pm 0.3$	$2.8 \pm 0.4$	$0.64 \pm 0.3$	$0.88 \pm 0.12$	6.82
	$k_6$	$9 \times 10^{-16} \pm 0.07$				
18	$k_7$	$7.8 \pm 2$	$3.7 \pm 1.4$	$11.4 \pm 4.5$	$8.4 \pm 1.5$	8.93
19	$k_9$	$2.3 \pm 0.4$	$2.27 \pm 0.22$	$4.94 \pm 0.9$	$2.23 \pm 0.17$	3.81
20	$k_{10}$	$0.4 \pm 0.05$	$0.35 \pm 0.06$	$1.56 \pm 0.29$	$0.52 \pm 0.05$	4.81
21	$k_{11}$	$0.77 \pm 0.19$	$0.55 \pm 0.07$	$2.2 \pm 0.7$	$0.99 \pm 0.05$	2.52
22	$k_{12}$	$0.56 \pm 0.15$	$1.1 \pm 0.14$	$0.17 \pm 0.14$	$0.47 \pm 0.09$	9.57
23	$k_{13}$	$0.32 \pm 0.11$	$0.3 \pm 0.07$	$1.26 \pm 3.9$	$0.45 \pm 0.11$	12.22
	$k_{14}$	$1.49 \pm 0.78$	$1.46 \pm 0.4$	$0.05 \pm 4.3$		

Coefficients de variation des paramètres estimés du modèle (IV.24–IV.26).

## Conclusion générale et perspectives

---

**Tab. A.3** – Résultats d'estimation des paramètres pour les 4 modèles candidats en utilisant les données expérimentales collectées dans 2 expériences en batch (B1 et B2) et 2 en fedbatch (FB1 et FB2) - les valeurs des paramètres sont données avec un intervalle de confiance de 95 %.

Paramètre	(IV.35)	(IV.36 - IV.38)	(IV.39 - IV.40)	(IV.41 - IV.42)	Var <sup>a</sup> (%)
$\mu_1^{Max}$	$9.34 \pm 0.21$	$10.16 \pm 0.19$	$8.58 \pm 0.27$	$9.11 \pm 0.31$	1.7
$\mu_2^{Max}$	$1.39 \pm 1.83$	$7.79 \pm 1.33$	$32.96 \pm 0.9$	$7.13 \pm 0.17$	1.2
$\mu_3^{Max}$	$21.1 \pm 27.9$	$2.17 \pm 2.44$	$7.99 \pm 0.16$	$7.91 \pm 0.12$	0.8
$\mu_4^{Max}$	$0.28 \pm 0.06$	$0.5 \pm 0.03$	$0.22 \pm 0.01$	$0.25 \pm 0.01$	2.0
$K_{m11}$	$10^{-4} \pm 5.72$	$10.3 \pm 7.49$	$4.06 \pm 5.43$	$12.03 \pm 7.89$	32.8
$K_{m22}$	$364.6 \pm 104.5$	$422.18 \pm 65.1$	$860.6 \pm 80.9$	$140.2 \pm 12.5$	4.5
$K_{m52}$	$6.3 \pm 1.46$				
$K_{m23}$	$532 \pm 1406$	$137.5 \pm 240$			
$K_{m33}$	$69.1 \pm 148.7$	$62.93 \pm 84.96$	$41.7 \pm 12.9$	$24.8 \pm 8.9$	17.9
$K_{m53}$	$28.89 \pm 45.7$	$37.84 \pm 37.98$			
$K_{m24}$	$10^{-3} \pm 10.7$				
$K_{m34}$	$10.9 \pm 15.3$	$12.36 \pm 2.34$	$0.12 \pm 1.39$		
$K_{m44}$	$0.003 \pm 0.15$	$0.019 \pm 0.16$	$0.86 \pm 0.48$	$1.37 \pm 0.59$	21.5
$k_{12}$	$0.04 \pm 20.5$				
$k_{13}$	$5 \times 10^{-3} \pm 14$				
$k_{14}$	$3.59 \pm 6.85$	$5.21 \pm 0.67$	$5.65 \pm 0.93$	$5.52 \pm 0.76$	6.9
$k_{21}$	$0.31 \pm 0.03$	$0.33 \pm 0.02$	$0.43 \pm 0.03$	$0.44 \pm 0.03$	3.4
$k_{23}$	$4.89 \pm 7.24$	$12.4 \pm 14.3$			
$k_{24}$	$10^{-3} \pm 0.95$				
$k_{31}$	$0.11 \pm 0.07$	$0.06 \pm 0.05$			
$k_{32}$	$33.6 \pm 39.9$	$4.45 \pm 0.65$	$2.62 \pm 0.39$	$3.04 \pm 0.36$	5.9
$k_{34}$	$14.38 \pm 2.93$	$7.59 \pm 0.52$	$4 \times 10^{-3} \pm 0.17$		
$k_{41}$	$10^{-4} \pm 0.009$				
$k_{42}$	$1.22 \pm 1.18$	$0.42 \pm 0.05$			
$k_{43}$	$1.52 \pm 1.7$	$4.96 \pm 5.77$	$0.1 \pm 0.01$	$0.09 \pm 0.01$	
$k_{51}$	$0.03 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.01$		
$k_{52}$	$0.011 \pm 1.97$				
$k_{53}$	$1.36 \pm 1.83$	$6.9 \pm 7.99$			
$k_{54}$	$2.03 \pm 0.54$	$1.37 \pm 0.29$	$1.07 \pm 0.22$	$1.27 \pm 0.11$	4.3
$k_{61}$	$0.21 \pm 0.05$	$0.21 \pm 0.03$	$0.26 \pm 0.04$	$0.25 \pm 0.02$	4.0
$k_{62}$	$2 \times 10^{-6} \pm 10.9$				
$k_{63}$	$2.06 \pm 4.38$	$0.99 \pm 3.42$	$2 \times 10^{-3} \pm 0.05$		
$k_{64}$	$5 \times 10^{-7} \pm 3.5$				

Coefficients de variation des paramètres estimés du modèle (IV.41 - IV.42).

---

# Annexe B : Liste des publications

## B.1 Thèse et travaux issus de la thèse

### 1. Thèse de doctorat

1. **R. Fekih-Salem**. Modèles mathématiques pour la compétition et la coexistence des espèces microbiennes dans un chémostat. University of Montpellier 2 and University of Tunis el Manar (2013). <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01018600>

### 2. Articles

1. **R. Fekih-Salem**, N. Abdellatif, T. Sari, J. Harmand. Analyse mathématique d'un modèle de digestion anaérobie à trois étapes. *ARIMA Journal*, Vol. 17 (2014) pp. 53-71. <http://arima.inria.fr/017/017003.html>
2. **R. Fekih-Salem**, J. Harmand, C. Lobry, A. Rapaport, T. Sari. Extensions of the chemostat model with flocculation. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, Vol. 397-1 (2013) pp. 292-306. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022247X1200618X>
3. **R. Fekih-Salem**, T. Sari, N. Abdellatif. Sur un modèle de compétition et de coexistence dans le chémostat. *ARIMA Journal*, Vol. 14 (2011) pp. 15-30. <http://arima.inria.fr/014/014002.html>

### 3. Actes de colloques

1. **R. Fekih-Salem**, N. Abdellatif, T. Sari, J. Harmand. Qualitative properties of 3-step model of anaerobic digestion including hydrolysis of particulate matter. *International Joint Conference CB-WR-MED Conference/ 2nd AOP' Tunisia Conference for Sustainable Water Management*. Tunis, April, 24-27, (2013), pp. 93-94
2. **R. Fekih-Salem**, N. Abdellatif, T. Sari, J. Harmand. Analyse mathématique d'un modèle de digestion anaérobie à trois étapes. *CARI'11, Proceedings of the 11th African Conference on Research in Computer Science and Applied Mathematics*. Algeria, (2012), pp. 459-466
3. **R. Fekih-Salem**, N. Abdellatif, T. Sari, J. Harmand. On a three step model of anaerobic digestion of solid waste. Mini-Symposium Bogaerts/Vanlmpe *MATHMOD - 7th Vienna International*

- Conference on Mathematical Modelling*. F. Breiteneker, I. Troch (Eds), (2012), Volume 7, Part 1, pp. 671-676
4. **R. Fekih-Salem**, T. Sari, A. Rapaport. La floculation et la coexistence dans le chémostat. *TAMTAM'11, Proceedings of the 5th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco*. Sousse, April 23-26, 2011, Tunisia, M. Hassine and M. Moakher (Eds), University Publication Center (2011), pp. 477-483
  5. **R. Fekih-Salem**, N. Abdellatif, T. Sari, J. Harmand. Sur un modèle de digestion anaérobie avec dégradation enzymatique du substrat sous forme solide. *TAMTAM'11*, (2011) pp. 457-463
  6. T. Sari, N. Abdellatif, B. Benyahia, M.L. Diagne, M. El Hajji, **R. Fekih-Salem**. Modélisation mathématique en biologie : compétition, coexistence et croissance. *TAMTAM'11*, (2011) pp. 19-25
  7. **R. Fekih-Salem**, T. Sari, N. Abdellatif. Sur un modèle de compétition et de coexistence dans le chémostat. *CARI'10, Proceedings of the 10th African Conference on Research in Computer Science and Applied Mathematics*. E. Badouel, A. Sbihi, I. Lokpo (Eds), INRIA (2010), pp. 437-444

## B.2 Travaux initiés dans la thèse et développés après la thèse

### 1. Articles

1. **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Operating diagram of a flocculation model in the chemostat. To appear in ARIMA Journal (2020). <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02160798>
2. **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Operating diagram of a flocculation model in the chemostat. To appear in ARIMA Journal. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02160798>
3. **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Properties of the chemostat model with aggregated biomass and distinct removal rates. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst. (SIADS)*, Vol. 18 (2019) pp. 481–509. <https://epubs.siam.org/doi/10.1137/18M1171801>
4. **R. Fekih-Salem**, C. Lobry, T. Sari. A density-dependent model of competition for one resource in the chemostat. *Mathematical Biosciences*, Vol. 286 (2017) pp. 104–122. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556417300792>
5. **R. Fekih-Salem**, A. Rapaport, T. Sari. Emergence of coexistence and limit cycles in the chemostat model with flocculation for a general class of functional responses. *Applied Mathematical Modelling*, Vol. 40 (2016) pp. 7656–7677. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0307904X16301536>
6. N. Abdellatif, **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Competition for a single resource and coexistence of several species in the chemostat. *Mathematical Biosciences and Engineering*, Vol. 13 (4), August (2016), pp.631–652. <https://aimsciences.org/journals/displayArticlesnew.jsp?paperID=12583>

**2. Actes de colloques**

1. **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Operating diagram of a flocculation model in the chemostat. *CARI'2018, Proceedings of the 14th African Conference on Research in Computer Science and Applied Mathematics*, 14-16 octobre, 2018, South Africa.
2. T. Sari, **R. Fekih-Salem**. Analysis of a model of flocculation in the chemostat. *TAMTAM'17, Proceedings of the 8th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco*. Hammamet, May 10-13, 2017, Tunisia.
3. **R. Fekih-Salem**, C. Lobry, T. Sari. How intra- and interspecific competitions affect the coexistence in the chemostat. *TAMTAM'17, Proceedings of the 8th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco*. Hammamet, May 10-13, 2017, Tunisia.
4. **R. Fekih-Salem**, T. Sari. A model of flocculation in the chemostat. *CARI'2016, Proceedings of the 13th African Conference on Research in Computer Science and Applied Mathematics*. October 11-14, 2016, Tunis.
5. **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Analyse mathématique d'un modèle de flocculation dans le chémostat. *TAMTAM'15, Proceedings of the 7th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco*. Tanger, May 4-8, 2015, Morocco.
6. **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Sur la stabilité globale de l'équilibre de coexistence d'un modèle densité-dépendant de compétition pour une ressource. *CARI'12, Proceedings of the 12th African Conference on Research in Computer Science and Applied Mathematics*. Senegal, (2014), pp 19-30

**B.3 Travaux démarrés après la thèse****1. Articles**

1. **R. Fekih-Salem**, J. Schorch, L. Dewasme, C. Castro, M. Kinnaert, A. Vande Wouwer. Data-driven modeling and optimal control of the production of Fructo-Oligosaccharides by *Aureobasidium Pullulans*. *Journal of Process Control*, Vol. 81 (2019) pp 136–149. <https://doi.org/10.1016/j.jprocont.2019.07.001>
2. **R. Fekih-Salem**, L. Dewasme, C. Castro, C. Nobre, A.-L. Hantson, A. Vande Wouwer. Sensitivity analysis and reduction of a dynamic model of a bioproduction of fructo-oligosaccharides. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, Vol. 42 (2019) pp 1793–1808. <https://doi.org/10.1007/s00449-019-02176-9>
3. J. Schorsch, M. Kinnaert, **R. Fekih-Salem**, L. Dewasme, C. Castro, A. Vande Wouwer. Identification and optimal control of fructo-oligosaccharide production. *IFAC-PapersOnLine*, Vol. 51 (2018), pp. 678–683. <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2018.09.345>

**2. Actes de colloques**

## Annexe B : Liste des publications

---

1. T. Mtar, **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Effect of the mortality on a interspecific density-dependent model with a predator-prey relationship. *CARI'2020, Proceedings of the 15th African Conference on Research in Computer Science and Applied Mathematics*, octobre, 2020, Senegal.
2. S. Nouaoura, N. Abdellatif, **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Mathematical analysis of a three-tiered microbial food-web model with new input substrates. *Proceedings of the 8th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco TAMTAM'19*, 23-27 Février, 2019, Tlemcen, Algeria, pp. 241-242.
3. J. Schorsch, M. Kinnaert, **R. Fekih-Salem**, L. Dewasme, C. Castro, A. Vande Wouwer. Identification and optimal control of fructo-oligosaccharide production. *Proceedings of the 10th IFAC International Symposium on Advanced Control of Chemical Processes (ADCHEM 2018)* July 25 -27, 2018, Shenyang, China.
4. J. Schorsch, M. Kinnaert, **R. Fekih-Salem**, L. Dewasme, C.C. Castro and A. Vande Wouwer. Optimal Control of Fructo-Oligosaccharide Production, *Proceedings of the 10th International Conference on Simulation and Modelling in the Food and Bio-Industry, (FOODSIM 2018)*, April 8-12, 2018, Ghent, Belgium, pp. 184.
5. N. Abdellatif, Y. Daoud, **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Mathematical modelling and analysis of microbial ecosystems and bioprocesses. *TAMTAM'17, Proceedings of the 8th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco*. Hammamet, May 10-13, 2017, Tunisia.
6. **R. Fekih-Salem**, N. Abdellatif, A. Yahmadi. Effect of inhibition on a syntrophic relationship model in the anaerobic digestion process. *TAMTAM'17, Proceedings of the 8th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco*. Hammamet, May 10-13, 2017, Tunisia.
7. **R. Fekih-Salem**, A. Vande Wouwer, C. De Castro, C. Nobre, A.-L. Hantson. Parameter Identification of the Fermentative Production of Fructo-oligosaccharides by *Aureobasidium Pullulans*. *19th International Conference on System Theory, Control and Computing*. October 14-16, 2015, Romania.

### 3. Articles soumis

1. **R. Fekih-Salem**, Y. Daoud, N. Abdellatif, T. Sari. A mathematical model of anaerobic digestion with syntrophic relationship, substrate inhibition and distinct removal rates. Preprint submitted to SIAM J. Appl. Dyn. Syst. SIADS (avril 2019) <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02085693v1>
2. T. Mtar, **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Interspecific density-dependent model of predator-prey relationship in the chemostat. Preprint submitted to International Journal of Biomathematics (janvier 2020) <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02445761>
3. S. Nouaoura, **R. Fekih-Salem**, N. Abdellatif, T. Sari. Mathematical analysis of a three-tiered food-web in the chemostat. Preprint submitted to Discrete & Continuous Dyn. Syst. - B (juin 2020). <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02878246>

4. S. Nouaoura, N. Abdellatif, **R. Fekih-Salem**, T. Sari. Mathematical analysis of a three-tiered model of anaerobic digestion. Preprint submitted to SIAM Journal SIAP (juillet 2020). <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02540350>

## Annexe B : Liste des publications

---

---

## Références bibliographiques

- [1] N. Abdellatif, R. Fekih-Salem, and T. Sari. Competition for a single resource and coexistence of several species in the chemostat. *Math. Biosci. Eng.*, 13 :631–652, 2016. [3](#), [4](#), [6](#), [11](#), [12](#), [14](#), [39](#)
- [2] M.B. Alvarado-Huallanco and F. Maugeri-Filho. Kinetics and modeling of fructooligosaccharide synthesis by immobilized fructosyltransferase from *Rhodotorula sp.* *J Chem Technol Biotechnol*, 85 :1654–1662, 2010. [51](#), [54](#)
- [3] Y. Aso, H. Akaza, T. Kotake, T. Tsukamoto, K. Imai, S. Naito, and the BLP Study Group. Preventive effect of a lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *Eur Urol.*, 27 :104–109, 1995. [51](#)
- [4] Y. Aso, H. Akazan, and BLP Study Group. Prophylactic effect of a lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Int.*, 49 :125–129, 1992. [51](#)
- [5] E. Balsa-Canto, A.A. Alonso, and J.R. Banga. An iterative identification procedure for dynamic modeling of biochemical networks. *BMC Systems Biology*, 4 :1–18, 2010. [78](#), [79](#)
- [6] G. Bastin and D. Dochain. *On-line Estimation and Adaptive Control of Bioreactors*. Process Measurement and Control, Vol. 1, Elsevier, Amsterdam, 1990. [69](#)
- [7] G. Bellu, M.P. Saccomani, S. Audoly, and L. D’Angiò. Daisy : a new software tool to test global identifiability of biological and physiological systems. *Comput Methods Programs Biomed.*, 88 (1) :52–61, 2007. [77](#)
- [8] Ad.A. Berlin and V.N. Kislenko. Kinetic models of suspension flocculation by polymers. *Colloids Surf. A : Physicochem. Eng. Asp.*, 104 :76–72, 1995. [16](#)
- [9] O. Bernard, Z. Hadj-Sadok, D. Dochain, A. Genovesi, and J-P. Steyer. Dynamical model development and parameter identification for an anaerobic wastewater treatment process. *Biotechnol. Bioeng.*, 75(4) :424–438, 2001. [25](#)
- [10] M.P. Boer, B.W. Kooi, and S.A.L.M. Kooijman. Food chain dynamics in the chemostat. *Math. Biosci.*, 150(1) :43–62, 1998. [25](#), [26](#)
- [11] J.P. Braselton and P. Waltman. A competition model with dynamically allocated inhibitor production. *Math. Biosci.*, 173 :55–84, 2001. [37](#)

## Références bibliographiques

---

- [12] G.J. Butler and G.S.K. Wolkowicz. A mathematical model of the chemostat with a general class of functions describing nutrient uptake. *SIAM J. Appl. Math.*, 45, (1) :138–151, 1985. [17](#)
- [13] R.S. Cantrell, C. Cosner, and S. Ruan. Intraspecific interference and consumer-resource dynamics. *Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B*, 4 :527–546, 2004. [37](#)
- [14] C.C. Castro, C. Nobre, M.E. Duprez, G. De Weireld, and A.L. Hantson. Screening and selection of potential carriers to immobilize aureobasidium pullulans cells for fructo-oligosaccharides production. *Biochem. Eng. J.*, 118 :82–90, 2017. [51](#)
- [15] O.T. Chis, J.R. Banga, and E. Balsa-Canto. Genssi : a software toolbox for structural identifiability analysis of biological models. *Bioinformatics*, 27 (18) :2610–2611, 2011. [77](#), [78](#)
- [16] O.T. Chis, J.R. Banga, and E. Balsa-Canto. Structural identifiability of systems biology models : A critical comparison of methods. *PLoS ONE*, 6 (11) :e27755, 2011. [77](#), [78](#)
- [17] J. Costerton. Overview of microbial biofilms. *J. Indust. Microbiol.*, 15(3) :137–140, 1995. [15](#)
- [18] L. Dewasme, F. Côte, P. Filee, A.-L. Hantson, and A. Vande Wouwer. Macroscopic dynamic modeling of sequential batch cultures of hybridoma cells : An experimental validation. *Bioengineering*, 4 (1), 2017. [82](#)
- [19] A. Dominguez, C. Nobre, L.R. Rodrigues, A.M. Peres, D. Torres, and I. Rocha. New improved method for fructooligosaccharides production by *Aureobasidium pullulans*. *Carbohydrate Polymers*, 89 :1174–1179, 2012. [51](#)
- [20] A. Donoso-Bravo, J. Mailier, G. Ruiz-Filippi, and A. Vande Wouwer. Identification in an anaerobic batch system : global sensitivity analysis, multi-start strategy and optimization criterion selection. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, 36 :35–43, 2013. [52](#)
- [21] K.J. Duan, J.S. Chen, and D.C. Sheu. Kinetic studies and mathematical model for enzymatic production of fructooligosaccharides from sucrose. *Enzyme Microb. Technol.*, 16 :334–339, 1994. [51](#), [54](#), [56](#)
- [22] M. El-Hajji and A. Rapaport. How mutual-inhibition confirms competitive exclusion principle. In M. Hassine and M. Moakher, editors, *Proceedings of the 5th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco, Centre de Publication Universitaire*, pages 443–449, 2011. [39](#)
- [23] R. Fekih-Salem. *Modèles mathématiques pour la compétition et la coexistence des espèces microbiennes dans un chémostat*. PhD thesis, University of Montpellier 2 and University of Tunis el Manar, 2013. [4](#), [7](#), [8](#), [17](#), [25](#), [26](#), [30](#), [39](#)
- [24] R. Fekih-Salem, Y. Daoud, N. Abdellatif, and T. Sari. A mathematical model of anaerobic digestion with syntrophic relationship, substrate inhibition and distinct removal rates. *Preprint submitted to SIAM J. Appl. Dyn. Syst. SIADS*, 2019. [85](#)
- [25] R. Fekih-Salem, L. Dewasme, C. Castro, C. Nobre, A.-L. Hantson, and A. Vande Wouwer. Sensitivity analysis and reduction of a dynamic model of a bioproduction of fructo-oligosaccharides. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, pages 1–16, 2019. [5](#), [6](#)

- [26] R. Fekih-Salem, J. Harmand, C. Lobry, A. Rapaport, and T. Sari. Extensions of the chemostat model with flocculation. *J. Math. Anal. Appl.*, 397(1) :292–306, 2013. [4](#), [10](#), [15](#), [16](#), [25](#), [26](#), [36](#), [38](#)
- [27] R. Fekih-Salem, C. Lobry, and T. Sari. A density-dependent model of competition for one resource in the chemostat. *Math. Biosci.*, 286 :104–122, 2017. [5](#), [6](#), [49](#), [50](#)
- [28] R. Fekih-Salem, A. Rapaport, and T. Sari. Emergence of coexistence and limit cycles in the chemostat model with flocculation for a general class of functional responses. *Appl. Math. Modell.*, 40 :7656–7677, 2016. [v](#), [4](#), [6](#), [17](#), [20](#), [23](#), [36](#)
- [29] R. Fekih-Salem and T. Sari. Sur la stabilité globale de l'équilibre de coexistence d'un modèle densité-dépendant de compétition pour une ressource. In *Proceedings of the 12th African Conference on Research in Computer Science and Applied Mathematics, INRIA*, pages 19–30, 2014. [39](#)
- [30] R. Fekih-Salem and T. Sari. Properties of the chemostat model with aggregated biomass and distinct removal rates. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst. (SIADS)*, 18 :481–509, 2019. [4](#), [6](#), [29](#), [31](#)
- [31] R. Fekih-Salem, T. Sari, and N. Abdellatif. Sur un modèle de compétition et de coexistence dans le chemostat. *ARIMA J.*, 14 :15–30, 2011. [7](#), [8](#)
- [32] R. Fekih-Salem, T. Sari, and A. Rapaport. La flocculation et la coexistence dans le chemostat. In M. Hassine and M. Moakher, editors, *Proceedings of the 5th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco, Centre de Publication Universitaire*, pages 477–483, 2011. [15](#), [16](#), [17](#)
- [33] R. Fekih-Salem, J. Schorsch, L. Dewasme, C. Castro, M. Kinnaert, and A. Vande Wouwer. Data-driven modeling and optimal control of the production of fructo-oligosaccharides by aureobasidium pullulans. *J. Process Control*, 81 :136–149, 2019. [5](#), [6](#)
- [34] R. Fekih-Salem, A. Vande Wouwer, C. De Castro, C. Nobre, and A.-L. Hantson. Parameter identification of the fermentative production of fructo-oligosaccharides by aureobasidium pullulans. In *19th International Conference on System Theory, Control and Computing, ICSTCC*, pages 43–48, 2015. [5](#), [52](#), [60](#), [70](#)
- [35] H. Fgaier, M. Kalmokoff, T. Ells, and H.J. Eberl. An allelopathy based model for the Listeria overgrowth phenomenon. *Math. Biosci.*, 247 :13–26, 2014. [37](#), [39](#)
- [36] A. Fiordalis and C. Georgakis. Data-driven, using design of dynamic experiments, versus model-driven optimization of batch crystallization processes. *J. Process Control*, 23(2) :179–188, 2013. [52](#)
- [37] G.R. Gibson. Kinetic studies and mathematical model for enzymatic production of fructooligosaccharides from sucrose. *Br. J. Nutr.*, 80 :209–212, 1998. [51](#)
- [38] G. Golub and C.V. Loan. *Matrix computations. Studies in mathematical sciencesr*. Studies in the Mathematical Sciences, Johns Hopkins University Press, 2013. [60](#)
- [39] A. Grosfils, A. Vande Wouwer, and P. Bogaerts. On a general model structure for macroscopic biological reaction rates. *J. Biotechnol.*, 130 :253–264, 2007. [62](#)

## Références bibliographiques

---

- [40] J.P. Grover and F. B. Wang. Competition for one nutrient with internal storage and toxin mortality. *Math. Biosci.*, 244 :82–90, 2013. [37](#)
- [41] F. Guio, L.D. Rugeles, S.E. Rojas, M.P. Palomino, M.C. Camargo, and O.F. Sánchez. Kinetic modeling of fructooligosaccharide production using *Aspergillus oryzae* N74. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 167 :142–163, 2012. [51](#)
- [42] B. Haegeman, C. Lobry, and J. Harmand. Modeling bacteria flocculation as density-dependent growth. *AIChE J.*, 53(2) :535–539, 2007. [15](#), [24](#), [36](#)
- [43] B. Haegeman and A. Rapaport. How flocculation can explain coexistence in the chemostat. *J. Biol. Dyn.*, 2(1) :1–13, 2008. [4](#), [15](#), [16](#), [17](#), [24](#), [25](#), [36](#)
- [44] M. El Hajji, J. Harmand, H. Chaker, and C. Lobry. Association between competition and obligate mutualism in a chemostat. *J. Biol. Dyn.*, 3 :635–647, 2009. [39](#)
- [45] S.R. Hansen and S.P. Hubbell. Single-nutrient microbial competition : Qualitative agreement between experimental and theoretically forecast outcomes. *Science*, 207, (4438) :1491–1493, 1980. [3](#)
- [46] G. Hardin. The competitive exclusion principle. *Science*, 131, (3409) :1292–1297, 1960. [3](#)
- [47] J. Harmand, C. Lobry, A. Rapaport, and T. Sari. *The Chemostat : Mathematical Theory of Microorganism Cultures*, volume 1. Chemical Eng. Ser., Chemostat Bioprocesses Set, Wiley, New York, 2017. [2](#), [25](#), [26](#), [30](#)
- [48] J. Harmand, A. Rapaport, D. Dochain, and C. Lobry. Microbial ecology and bioprocess control : Opportunities and challenges. *J. Process Control*, 18(9) :865–875, 2008. [38](#), [39](#), [48](#), [49](#)
- [49] J. Heßeler, J.K. Schmidt, U. Reichl, and D. Flockerzi. Coexistence in the chemostat as a result of metabolic by-products. *J. Math. Biol.*, 53, (4) :556–584, 2006. [3](#)
- [50] R.D. Holt, J. Grover, and D. Tilman. Simple rules for interspecific dominance in systems with exploitative and apparent competition. *Am. Nat.*, 144 :741–771, 1994. [37](#)
- [51] S.B. Hsu. Limiting behavior for competing species. *SIAM J. Appl. Math.*, 34, (4) :760–763, 1978. [3](#)
- [52] S.B. Hsu, S.P. Hubbell, and P. Waltman. A mathematical theory for single-nutrient competition in continuous cultures of micro-organisms. *SIAM J. Appl. Math.*, 32, (2) :366–383, 1977. [3](#)
- [53] S.B. Hsu, Y.S. Li, and P. Waltman. Competition in the presence of a lethal external inhibitor. *Math. Biosci.*, 167 :177–199, 2000. [37](#)
- [54] S.B. Hsu and P. Waltman. Analysis of a model of two competitors in a chemostat with an external inhibitor. *SIAM J. Appl. Math.*, 52 :528–540, 1992.
- [55] S.B. Hsu and P. Waltman. A survey of mathematical models of competition with an inhibitor. *Math. Biosci.*, 187 :53–91, 2004. [37](#)
- [56] G.E. Hutchinson. The paradox of the plankton. *Am. Nat.*, 95 :137–145, 1961. [3](#)

- [57] L. Imhof and S. Walcher. Exclusion and persistence in deterministic and stochastic chemostat models. *J. Differential Equations*, 217 :26–53, 2005. [37](#)
- [58] B. Iooss and P. Lemaître. *A Review on Global Sensitivity Analysis Methods*, volume 59. Springer, Boston, MA, 2015. [52](#)
- [59] IWA Task Group on Biofilm Modeling. *Mathematical modeling of biofilms*. IWA publishing, 2006. [15](#)
- [60] D. Jones, H.V. Kojouharov, D. Le, and H. Smith. Bacterial wall attachment in a flow reactor. *SIAM J. Appl. Math.*, 62(5) :1728–1771, 2002. [25](#)
- [61] D. Jones, H.V. Kojouharov, D. Le, and H. Smith. Bacterial wall attachment in a flow reactor : Mixed culture. *Can. Appl. Math. Q.*, 10 :111–137, 2002.
- [62] D. Jones, H.V. Kojouharov, D. Le, and H. Smith. The Freter model : a simple model of biofilm formation. *J. Math. Biol.*, 47(2) :137–152, 2003. [15](#), [16](#), [25](#)
- [63] M. Joshi, A. Seidel-Morgenstern, and A. Kremling. Exploiting the bootstrap method for quantifying parameter confidence intervals in dynamical systems. *Metab. Eng.*, 8 :447–455, 2006. [58](#)
- [64] K.U. Jung, J.W. Run, K.R. Kang, J.Y. Lim, and J.H. Lee. Mathematical model for enzymatic production of fructo-oligosaccharides from sucrose. *Enzyme Microb. Technol.*, 11 :491–494, 1989. [51](#)
- [65] J. Karlsson, M. Anguelova, and M. Jirstrand. An efficient method for structural identifiability analysis of large dynamic systems. In *Proceedings of the 16th IFAC Symposium on System Identification*, volume 16, pages 941–946, 2012. [77](#)
- [66] A. Kiparissides, C. Georgakis, A. Mantalaris, and E.N. Pistikopoulos. Design of in silico experiments as a tool for nonlinear sensitivity analysis of knowledge-driven models. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 53(1) :7517–7525, 2014. [52](#)
- [67] B.W. Kooi and M.P. Boer. Chaotic behaviour of a predator–prey system in the chemostat. *Dyn. Contin. Discrete Impulse Syst. Ser. B App. Algorithms*, 10 :259–272, 2003. [25](#), [26](#)
- [68] Y.A. Kuznetsov. *Elements of Applied Bifurcation Theory*. Third edition. Springer, New York, 2004. [24](#), [30](#)
- [69] P. De Leenheer, D. Angeli, and E.D. Sontag. Crowding effects promote coexistence in the chemostat. *J. Math. Anal. Appl.*, 319 :48–60, 2006. [7](#), [8](#), [13](#), [38](#)
- [70] P. De Leenheer, B. Li, and H.L. Smith. Competition in the chemostat : Some remarks. *Can. Appl. Math. Q.*, 11, (3) :229–248, 2003. [3](#)
- [71] R.E. Lenski and S.E. Hattingh. Coexistence of two competitors on one resource and one inhibitor : a chemostat model based on bacteria and antibiotics. *J. Theor. Biol.*, 122 :83–93, 1986. [37](#)
- [72] C. Lobry and J. Harmand. A new hypothesis to explain the coexistence of  $n$  species in the presence of a single resource. *C. R. Biol.*, 329(1) :40–46, 2006. [38](#), [39](#), [48](#), [49](#)

## Références bibliographiques

---

- [73] C. Lobry and F. Mazenc. Effect on persistence of intra-specific competition in competition models. *Electron. J. Diff. Eqns.*, 125 :1–10, 2007. [38](#), [39](#)
- [74] C. Lobry, F. Mazenc, and A. Rapaport. Persistence in ecological models of competition for a single resource. *C. R. Acad. Sci. Paris Ser. I*, 340(3) :199–204, 2005. [7](#), [8](#), [9](#), [38](#), [48](#), [49](#)
- [75] C. Lobry, A. Rapaport, and F. Mazenc. Sur un modèle densité-dépendant de compétition pour une ressource. *C. R. Biol.*, 329(2) :63–70, 2006. [7](#), [8](#), [9](#), [38](#), [39](#)
- [76] J. Mailier, M. Remy, and A. Vande Wouwer. Stoichiometric identification with maximum likelihood principal component analysis. *J. Math. Biol.*, 67(4) :739–765, 2013. [52](#), [69](#), [70](#)
- [77] S. Marsili-Libelli and S. Beni. Shock load modelling in the anaerobic digestion process. *Ecol. Model.*, 84(1–3) :215–232, 1996. [25](#)
- [78] M. Mischaikow, H. Smith, and H. Thieme. Asymptotically autonomous semiflows : chain recurrence and lyapunov functions. *Trans. Amer. Math. Soc.*, 347 :1669–1685, 1995. [21](#)
- [79] J. Monod. La technique de culture continue. Théorie et applications. *Ann. Inst. Pasteur*, 79 :390–410, 1950. [3](#)
- [80] T. Mtar, R. Fekih-Salem, and T. Sari. Interspecific density-dependent model of predator-prey relationship in the chemostat. *Preprint submitted to International Journal of Biomathematics (IJB)*, 2020. [86](#)
- [81] T. Mutanda, M.P. Mokoena, A.O. Olaniran, B.S. Wilhelmi, and C.G. Whiteley. Microbial enzymatic production and applications of short-chain fructooligosaccharides and inulooligosaccharides : recent advances and current perspectives. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 41(6) :893–906, 2014. [51](#)
- [82] K. Nishizawa, M. Nakajima, and H. Nabetani. Kinetic study on transfructosylation by b-fructofuranosidase from *Aspergillus niger* ATCC 20611 and availability of a membrane reactor for fructooligosaccharide production. *Food Sci. Technol. Res.*, 7 (1) :39–44, 2001. [51](#)
- [83] C. Nobre, M.J. Santos, A. Dominguez, D. Torres, O. Rocha, A.M. Peres, I. Rocha, E.C. Ferreira, J.A. Teixeira, and L.R. Rodrigues. Comparison of adsorption equilibrium of fructose, glucose and sucrose on potassium gel-type and macroporous sodium ion-exchange resins. *Anal. Chim. Acta*, 654 (1) :71–76, 2009. [57](#), [60](#), [70](#)
- [84] S. Nouaoura, N. Abdellatif, R. Fekih-Salem, and T. Sari. A three-tiered microbial food-web model. *Preprint submitted to SIAM J. Appl. Math (SIAP)*, 2020. [85](#)
- [85] S.S. Pilyugin and P. Waltman. The simple chemostat with wall growth. *SIAM J. Appl. Math.*, 59(5) :1552–1572, 1999. [15](#), [16](#)
- [86] H. Pohjanpalo. System identifiability based on the power series expansion of the solution. *Math. Biosci.*, 4 (1-2) :21–33, 1978. [77](#)
- [87] V. De Preter, H.M. Hamer, K. Windey, and K. Verbeke. The impact of pre- and/or probiotics on human colonic metabolism : Does it affect human health? *Mol. Nutr. Food Res.*, 55 :46–57, 2011. [51](#)

- [88] A. Rapaport. Properties of the chemostat model with aggregated biomass. *Euro. J. of Appl. Math.*, 6 :972–990, 2018. [25](#), [26](#), [30](#), [36](#)
- [89] J.F. Ritt. *Differential Algebra*. American Mathematical Society, Providence, Rhode Island, 1950. [77](#)
- [90] O. Rocha, C. Nobre, A. Dominguez, D. Torres, N. Faria, L. Rodrigues, J.A. Teixeira, E.C. Ferreira, and I. Rocha. A dynamical model for the fermentative production of fructooligosaccharides. In *10th International Symposium on process systems engineering*, pages 1–7, 2009. [51](#), [52](#), [54](#), [56](#), [88](#)
- [91] S. Ruan, A. Ardito, P. Ricciardi, and D.L. DeAngelis. Coexistence in competition models with density-dependent mortality. *C. R. Biol.*, 330 :845–854, 2007. [8](#), [37](#)
- [92] Y. Saito and T. Miki. Species coexistence under resource competition with intraspecific and interspecific direct competition in a chemostat. *Theor. Popul. Biol.*, 78 :173–182, 2010. [39](#)
- [93] P.T. Sangeetha, M.N. Ramesh, and S.G. Prapulla. Recent trends in the microbial production, analysis and application of fructooligosaccharides. *Trends Food Sci Technol*, 16 :442–457, 2005. [51](#)
- [94] T. Sari. A Lyapunov function for the chemostat with variable yields. *C. R. Math. Acad. Sci. Paris*, 348, 13-14 :747–751, 2010. [3](#)
- [95] T. Sari. Competitive exclusion for chemostat equations with variable yields. *Acta Appl. Math.*, 123, (1) :201–219, 2013. [3](#)
- [96] T. Sari and R. Fekih-Salem. Analysis of a model of flocculation in the chemostat. In *Proceedings of the 8th conference on Trends in Applied Mathematics in Tunisia, Algeria, Morocco*, pages 75–80, 2017. [25](#), [26](#), [30](#)
- [97] T. Sari and J. Harmand. A model of a syntrophic relationship between two microbial species in a chemostat including maintenance. *Math. Biosci.*, 275 :1–9, 2016. [25](#), [39](#)
- [98] T. Sari and F. Mazenc. Global dynamics of the chemostat with different removal rates and variable yields. *Math. Biosci. Eng.*, 8, (3) :827–840, 2011. [3](#)
- [99] T. Sari and M.J. Wade. Generalised approach to modelling a three-tiered microbial food-web. *Math. Biosci.*, 291 :21–37, 2017. [25](#), [85](#)
- [100] M. Scheffer, S. Rinaldi, J. Huisman, and F.J. Weissing. Why plankton communities have no equilibrium : solutions to the paradox. *Hydrobiologia*, 491 :9–18, 2003. [3](#)
- [101] R. Schenkendorf, A. Kremling, and M. Mangold. Optimal experimental design with the sigma point method. *IET Syst. Biol.*, 3 :10–23, 2009. [58](#)
- [102] J.K. Schmidt, B. König, and U. Reichl. Characterization of a three bacteria mixed culture in a chemostat : Evaluation and application of a quantitative Terminal-Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP) analysis for absolute and species specific cell enumeration. *Biotechnol. Bioeng.*, 96 :738–756, 2007. [3](#)

## Références bibliographiques

---

- [103] J. Schorsch, M. Kinnaert, R. Fekih-Salem, L. Dewasme, C. Castro, and A. Vande Wouwer. Identification and optimal control of fructo-oligosaccharide production. *Journal of IFAC-PapersOnLine*, 51 :678–683, 2018. [5](#)
- [104] S. Shen, G.C. Premier, A. Guwy, and R. Dinsdale. Bifurcation and stability analysis of an anaerobic digestion model. *Nonlinear Dynam.*, 48(4) :391–408, 2007. [25](#)
- [105] M. Simeone, I. Hogue, C. Ray, and D. Kirschner. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *J. Theor. Biol.*, 254 :178–196, 2008. [52](#)
- [106] H.L. Smith and P. Waltman. *The Theory of the Chemostat : Dynamics of Microbial Competition*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1995. [2](#), [3](#), [21](#), [46](#)
- [107] B. Tang, A. Sitomer, and T. Jackson. Population dynamics and competition in chemostat models with adaptive nutrient uptake. *J. Math. Biol.*, 35 :453–479, 1997. [15](#), [16](#)
- [108] H.R. Thieme. Convergence results and a Poincaré-Bendixson trichotomy for asymptotically autonomous differential equations. *J. Math. Biol.*, 30 :755–763, 1992. [45](#), [46](#), [49](#)
- [109] D.N. Thomas, S.J. Judd, and N. Fawcett. Flocculation modelling : A review. *Water Res.*, 33(7) :1579–1592, 1999. [15](#), [24](#), [36](#)
- [110] D. Tilman. *Resource Competition and Community Structure*. Princeton University Press, Princeton, 1982. [3](#)
- [111] A.F. Villaverde and A. Barreiro. Identifiability of large nonlinear biochemical networks. *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.*, 76 :259–296, 2016. [77](#)
- [112] M.J. Wade, R.W. Pattinson, N.G. Parker, and J. Dolfing. Emergent behaviour in a chlorophenol-mineralising three-tiered microbial ‘food web’. *J. Theor. Biol.*, 389 :171–186, 2016. [25](#), [39](#), [85](#)
- [113] E. Walter and Y. Lecourtier. Global approaches to identifiability testing for linear and nonlinear state space models. *Math. Comput. Simul.*, 24 :472–482, 1982. [77](#)
- [114] E. Walter and L. Pronzato. *Identification of parametric models from experimental data*. Communications and Control Engineering. Springer-Verlag, Berlin, 1997. [58](#), [77](#)
- [115] M. Weederma, G. Seo, and G.S.K. Wolkowicz. Mathematical model of anaerobic digestion in a chemostat : effects of syntrophy and inhibition. *J. Biol. Dyn.*, 7(1) :59–85, 2013. [39](#)
- [116] G.S.K. Wolkowicz. Successful invasion of a food web in a chemostat. *Math. Biosci.*, 93(2) :249–268, 1989. [37](#)
- [117] G.S.K. Wolkowicz and L. Zhiqi. Global dynamics of a mathematical model of competition in the chemostat : General response functions and differential death rates. *SIAM J. Appl. Math.*, 52 :222–233, 1992. [3](#)
- [118] G.S.K. Wolkowicz and L. Zhiqi. Direct interference on competition in a chemostat. *J. Biomath.*, 13, (3) :282–291, 1998. [7](#), [8](#), [13](#)
- [119] A. Xu, J. Dolfing, T.P. Curtis, G. Montague, and E. Martin. Maintenance affects the stability of a two-tiered microbial ‘food chain’? *J. Theor. Biol.*, 276(1) :35–41, 2011. [25](#)

- [120] Z. Yang, H. Yang, Z. Jiang, X. Huang, H. Li, A. Li, and R. Cheng. A new method for calculation of flocculation kinetics combining smoluchowski model with fractal theory. *Colloids Surf. A : Physicochem. Eng. Asp.*, 423 :11–19, 2013. [16](#)
- [121] W-Z. Yu, J. Gregory, L. Campos, and G. Li. The role of mixing conditions on floc growth, breakage and re-growth. *Chem. Eng. J.*, 171 :425–430, 2011. [16](#)
- [122] J.W. Yun and S.K. Song. The production of high-content fructo-oligosaccharides from sucrose by the mixed-enzyme system of fructosyltransferase and glucose-oxidase. *Biotechnol. Lett.*, 15 :573–576, 1993. [51](#)
- [123] D.E. Zak, G.E. Gonye, J.S. Schwaber, and F.J. Doyle. Importance of input perturbations and stochastic gene expression in the reverse engineering of genetic regulatory networks : insights from an identifiability analysis of an in silico network. *Genome Res.*, 13 :2396–2405, 2003. [59](#)
- [124] Q.H. Zhao, D. Uroseviæ, N. Mladenoviæ, and P. Hansen. A restarted and modified simplex search for unconstrained optimization. *Comput. Oper. Res.*, 36 :3263–3271, 2009. [57](#)