



**HAL**  
open science

# Modélisation structurée de la croissance cellulaire en chemostat: analyse et estimation

Valérie Lemesle

► **To cite this version:**

Valérie Lemesle. Modélisation structurée de la croissance cellulaire en chemostat: analyse et estimation. Mathématiques [math]. Université Nice Sophia Antipolis, 2004. Français. NNT: . tel-00006502

**HAL Id: tel-00006502**

**<https://theses.hal.science/tel-00006502>**

Submitted on 19 Jul 2004

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

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

UNIVERSITÉ NICE SOPHIA ANTIPOLIS – UFR Sciences

École Doctorale de *Sciences Fondamentales et Appliquées*

## THÈSE

pour obtenir le titre de

Docteur en Sciences

de l'UNIVERSITÉ de Nice - Sophia Antipolis

Spécialité : Mathématiques

Présentée et soutenue par

**Valérie LEMESLE**

# MODÉLISATION MATHÉMATIQUE STRUCTURÉE DE LA CROISSANCE CELLULAIRE EN CHEMOSTAT : ANALYSE ET ESTIMATION

Thèse dirigée par **Jean-Luc GOUZÉ**

Soutenue publiquement le 27 février 2004 devant le jury composé de :

M. P. BERNHARD	Professeur à l'Université de Nice	Examineur
M. J-L. GOUZÉ	Directeur de Recherche INRIA Sophia Antipolis	Directeur de thèse
M. F. HOULLIER	Directeur de Recherche INRA Montpellier	Examineur
M. M. LANGLAIS	Professeur à l'Université de Bordeaux 2	Rapporteur
M. J-C. POGGIALE	Maitre de Conférence COM Marseille	Rapporteur
M. S. RINALDI	Professeur au Politecnico di Milano	Président du jury



# Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant permis l'accomplissement de cette thèse. Bien sur cette liste n'est pas exhaustive et je tiens par avance à m'excuser auprès de ceux que j'oublierai.

Je tiens tout d'abord à remercier Jean-Luc Gouzé qui m'a guidée tout au long de ce travail. Étant issue d'une formation un peu "rigide", il a su, avec beaucoup de patience, me faire comprendre la mise au point de modèles mathématique, ainsi que m'apprendre les outils liés à leur étude. Merci également à Olivier Bernard et Antoine Sciandra pour leurs explications sur le cycle de vie du phytoplancton et leur accueil chaleureux face à mes questions les plus simplistes. Je tiens également à remercier Claude Lobry, pour ses encouragements et sans qui certains modèles de cette thèse n'auraient pas vu le jour.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance aux membres du jury. À Michel Langlais et Jean Christophe Poggiale qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir rapporter ce travail. À François Houllier et Pierre Bernhard pour avoir bien voulu participer au jury. Enfin, j'ai une pensée particulière pour Sergio Rinaldi qui a donné une couleur si sympathique à l'ensemble du jury et dont le "bacio academico" restera un souvenir mémorable.

Je n'oublie pas bien entendu tout ceux qui ont rendu mes conditions de travail beaucoup plus agréables. À Stéphane Dalmas, pour son "coaching" efficace et qui a bien voulu effacer mon ardoise de tant de services rendus... A José Grimm pour sa disponibilité à résoudre des problèmes de Latex.

Un grand merci à ma famille et mes amis. À ma mère et ma soeur pour leur soutien sans faille. À ma meilleure amie Céline, qui a toujours été présente pour m'encourager et m'écouter. À David et Matthieu pour leur entrain plus qu'apprécié dans tous les moments les plus difficiles de cette thèse. À François pour ses semaines au ski. À Aurélien pour sa bonne humeur.

Enfin et surtout, je veux remercier Ludovic pour tout... Sans ton soutien inaltérable et tes encouragements constants, jamais ce travail n'aurait été possible.

*À mon père... Ces hieroglyphes sont pour toi...*



# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>9</b>
<b>Modèles de croissance cellulaire</b>	<b>13</b>
<b>1 Préalables biologiques et un premier modèle mathématique</b>	<b>15</b>
1.1 Préalables biologiques . . . . .	15
1.2 Premier modèle mathématique . . . . .	21
1.3 Conclusion . . . . .	30
<b>2 Modèles structurés de croissance cellulaire</b>	<b>31</b>
2.1 Définitions, notations . . . . .	31
2.2 Pourquoi des modèles structurés? . . . . .	33
2.3 Quelle vision mathématique de la division cellulaire? . . . . .	33
2.4 Un bref état de l'art . . . . .	34
2.5 Deux modèles structurés de croissance cellulaire . . . . .	37
2.6 Conclusion . . . . .	41
<b>3 Modèles structurés de faible dimension</b>	<b>43</b>
3.1 Un modèle conservatif en biomasse . . . . .	44
3.2 Un modèle non conservatif en nombre . . . . .	55
3.3 Prise en compte de la mortalité . . . . .	65
<b>4 Un modèle de croissance algale dans le chemostat</b>	<b>69</b>
4.1 Description du modèle . . . . .	69
4.2 Analyse du modèle . . . . .	74
4.3 Conclusion . . . . .	85
<b>5 Quelques perspectives...</b>	<b>87</b>
5.1 Un bref état de l'art . . . . .	87
5.2 Modèles de croissance cellulaire lent rapide . . . . .	88
5.3 Des cellules aux autres espèces . . . . .	93

<b>Définition et intérêt de l'observation en biologie</b>	<b>97</b>
<b>6 L'observabilité: définition et applications</b>	<b>99</b>
6.1 Rappels: concept et définitions . . . . .	99
6.2 Observabilité pour un premier modèle de croissance cellulaire . . . . .	103
6.3 Observabilité pour un deuxième modèle de croissance . . . . .	109
<b>7 Construction d'observateurs</b>	<b>111</b>
7.1 État de l'art . . . . .	111
7.2 Observateurs pour un premier modèle de croissance . . . . .	119
7.3 Observateurs pour un deuxième modèle de croissance . . . . .	124
<b>Construction d'estimateurs pour des modèles mal connus</b>	<b>129</b>
<b>8 Estimateurs pour des modèles mal connus</b>	<b>131</b>
8.1 État de l'art . . . . .	131
8.2 Estimateurs hybrides en chemostat . . . . .	133
8.3 Conclusion . . . . .	144
<b>9 Quelques perspectives...</b>	<b>145</b>
9.1 Version adaptative . . . . .	145
9.2 Généralisation . . . . .	146
9.3 Conclusion . . . . .	149
<b>Conclusion</b>	<b>151</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>153</b>
<b>Annexes</b>	<b>159</b>
<b>A Théorèmes utiles</b>	<b>161</b>
A.1 Lemme de séparation . . . . .	161
A.2 Critère de Bendixson, de Dulac et Théorème de Poincaré Bendixson . . . . .	162
A.3 Théorie lent rapide: deux théorèmes utiles . . . . .	163
A.4 Le critère de Routh . . . . .	165
<b>B Systèmes compétitifs-coopératifs</b>	<b>167</b>
B.1 Définitions . . . . .	167
B.2 Théorèmes utiles . . . . .	167

<b>Principaux articles</b>	<b>169</b>
<b>C Principaux articles</b>	<b>171</b>



# Introduction

Marco Polo décrit un pont, pierre par pierre.

- Mais laquelle est la pierre qui soutient le pont? demande Kublai Khan.

- Le pont n'est pas soutenu par telle ou telle pierre, répond Marco, mais par la ligne de l'arc qu'à elles toutes elles forment.

Kublai Kahn reste silencieux, il réfléchit. Puis, il ajoute:

- Pourquoi me parles-tu des pierres? C'est l'arc qui m'intéresse.

Polo répond:

- Sans pierres il n'y a pas d'arc.

*Italo Calvino, Les villes invisibles.*

Cette discussion, tirée des *Villes Invisibles*, illustre parfaitement les deux attitudes du modélisateur face à la question “comment décrire ce phénomène?”. La première est de partir de lois très générales pour arriver à décrire une situation particulière: c'est l'approche de Kublai Khan qui préfère décrire “l'arc”. Ce principe de modélisation est basé sur les trois étapes suivantes: une théorie, un modèle, une situation. La deuxième attitude est au contraire de partir d'une situation concrète pour aboutir à une théorie: c'est l'approche de Marco Polo qui ne s'attache qu'à décrire les “pierres”. Ce principe repose les phases suivantes: une situation, un modèle, une théorie.

Le choix d'une approche ou l'autre est dû à la quantité et la qualité des données accessibles au modélisateur. N'étant pas expérimentateurs, c'est la première approche que nous développerons dans cette thèse. En effet, c'est en considérant des phénomènes très généraux et très schématiques, que nous construirons des modèles explicatifs assez simples.

Ces modèles explicatifs sont basés sur le cycle de vie d'organismes unicellulaires, comme le phytoplancton et la levure de bière, et veulent reproduire des phénomènes biologiques issus de l'expérience, comme le comportement oscillatoire ou encore la mise en réserve de nutriments azotés avant leur métabolisation (phytoplancton).

Étant une schématisation de la nature, la confrontation de ces modèles avec des données réelles ne pourra être qu'un échec. Ainsi, l'expérimentateur construit des appareils de laboratoire où la plupart des paramètres seront contrôlés. Les données obtenues ne reflétant qu'une partie de la réalité, sont alors plus à même d'être utilisées pour valider ces modèles explicatifs.

Ici, c'est le chemostat en particulier qui nous intéressera. C'est une enceinte confinée, dans laquelle des microorganismes (levures, phytoplancton...) grandissent et se reproduisent, soumis au flux d'un facteur limitant la croissance. C'est un dispositif expérimental dont la description est extrêmement aisée (voir chapitre 1) et qui se prête le mieux à la reproduction des expériences et permet la validation des comportements dynamiques.

Bien que des thèmes mathématiques différents tels que la compétition, le devenir d'une chaîne trophique, ou l'introduction de retard pour rendre compte du recyclage des organismes morts, aient été étudiés pour un chemostat, c'est à l'étude de la structuration des populations que nous nous attachons. Les modèles structurés décrivent une population par rapport à une ou plusieurs caractéristiques structurelles: taille, âge, position dans le cycle cellulaire, ou encore position dans l'espace... Dans le

chapitre 2, nous donnerons un bref état de l'art sur les travaux consacrés à la modélisation structurée en chemostat.

L'idée de départ de ce travail a été un modèle en équations aux dérivées partielles en nombre [73] structuré par la position dans le cycle cellulaire et dont les résultats numériques montrent la possibilité d'obtenir des oscillations entretenues. Les modèles classiques (de type Monod ou Droop) ne conduisaient jusqu'à présent qu'à des résultats de convergence globale vers un équilibre alors que certaines espèces de phytoplancton et la levure de bière présentent des comportements oscillatoires. Notre but est de simplifier le modèle donné dans [73] en conservant ses caractéristiques principales c'est à dire en choisissant de structurer la population par sa position dans le cycle cellulaire. Ainsi, on considère deux stades d'évolution permettant de mettre en valeur les deux étapes fondamentales du cycle de vie d'une cellule à savoir sa croissance et sa division. On distingue alors les cellules en deux classes de taille: les filles et les mères. On espère avec ces modèles en équations différentielles ordinaires de dimension 3 pouvoir reproduire le même genre de comportement. Ce sera l'objet du chapitre 3 où nos conjectures seront vérifiées pour un type de modèle où on considère le nombre de cellules dans chacune des classes de taille et non pas la biomasse comme dans la plupart des modèles biologiques: on obtient alors des oscillations entretenues.

On s'est également intéressé à un autre type de structuration: elle est basée non plus sur le cycle de vie complet d'une cellule mais uniquement sur son mode de croissance, plus particulièrement sur son fonctionnement interne. On veut rendre compte du phénomène de mise en réserve de substances azotées par une cellule de phytoplancton: ce sera l'objet du chapitre 4. Le but est d'appuyer la construction de ce modèle sur des phénomènes biochimiques à la différence du modèle de Droop (modèle de référence pour décrire ce phénomène). En effet, ce dernier est basé sur l'expérience et l'observation de certains phénomènes précis rendant sa compréhension peu intuitive et non généralisable facilement. L'étude de ce modèle permettra de justifier mathématiquement certains phénomènes imposés par l'expérience biologique comme l'existence d'un taux minimum de réserve pour vivre ou encore d'un lien entre la biomasse carbonée et la biomasse azotée. De plus, son comportement global n'est en aucun cas en contradiction avec le modèle de référence.

Tous les modèles que nous construisons dans le cadre du chemostat représentent des variables qui ont une réalité biologique c'est à dire qu'elles peuvent être mesurées plus ou moins facilement. Cette facilité de mesure ne détermine en rien l'importance que joue une variable. En effet, même si une variable est difficile à mesurer mais qu'elle joue un rôle important dans la dynamique du système biologique, elle figurera dans le modèle.

Ainsi, après cette étape de modélisation, l'expérimentateur désire en général avoir accès aux variables d'état à tout instant qu'elles soient mesurables ou pas. Pour ce faire, on fait appel aux *observateurs* qui utilisent les variables mesurées et la formulation du modèle pour reconstruire des variables qui ne sont pas mesurables. L'observateur peut être utilisé à d'autres fins. En effet, supposons que l'expérimentateur est accès à toutes les variables d'états. L'utilisation de l'observateur en tant que reconstituteur de certaines de ces variables (mesurées par ailleurs) pourra permettre la validation de son modèle. Si ces variables sont bien reconstruites (la reconstruction coïncide avec la mesure), on pourra conclure que le modèle représente bien la réalité.

Pour pouvoir construire ces *observateurs*, une condition importante doit être vérifiée: la *condition d'observabilité*. Ce sera l'objet du chapitre 6 et du chapitre 7. On y vérifie la condition d'observabilité

pour les modèles structurés précédents, et on y construit des observateurs classiques (de type grand gain) qui permettront de reconstruire les variables non mesurées d'un modèle à partir de celles qui le sont.

Les lois en biologie sont souvent assez complexes et mal connues. En effet, même si à l'échelle moléculaire intracellulaire, la biologie est bien décrite (connaissance de la structure de l'ADN par exemple), il est difficile de conserver ce formalisme jusqu'à l'échelle de la cellule. Cette connaissance partielle des lois biologiques entraîne alors des incertitudes sur le modèle: par exemple, on ne connaît souvent qu'une approximation de la fonction de croissance... Ces incertitudes entraînent, en général, la perte de l'observabilité d'un système. Malgré tout, il existe des outils que l'on appelle des *détecteurs* ou des *estimateurs* qui reconstruisent les variables d'états en utilisant les mesures et le modèle. La différence entre les deux réside dans l'erreur d'estimation que l'on fait et la vitesse de convergence. Un *détecteur* reconstruit les variables avec une vitesse de convergence fixée par le modèle et sans erreur. Un *estimateur* reconstruit les variables avec une erreur bornée à une vitesse de convergence réglable. Alors que les détecteurs n'utilisent pas la connaissance complète du modèle, les estimateurs s'en servent pour améliorer leurs performances, notamment leur vitesse de convergence. C'est ce que l'on décrira dans les chapitres 7 et 8 où l'on construit des détecteurs asymptotiques pour les modèles structurés de la première partie et où l'on définit un estimateur hybride pour une classe de systèmes mal connus entre un estimateur de type asymptotique et de type grand gain.

Ce manuscrit s'organisera de la façon suivante:

- Dans la première partie, nous donnons quelques préalables biologiques et nous rappelons la construction classique du modèle de croissance en chemostat dit de Monod. Puis, après un bref état de l'art sur les modèles structurés de croissance cellulaire en chemostat, nous construisons deux modèles de dimension 3 structurés par le cycle cellulaire et nous montrons pour l'un d'entre eux l'existence d'un cycle limite. Nous précisons ces modèles en y ajoutant un phénomène de mortalité induit par le vieillissement de la cellule c'est à dire la dégénérescence de son fonctionnement. Nous construisons alors le modèle de croissance structuré où la mise en réserve en nutriments azotés de la cellule de phytoplancton est prise en compte. L'étude mathématique de ce système dépend de l'ajout du phénomène de mortalité ou non. Après quelques comparaisons avec le modèle de Droop, nous prouvons la stabilité globale du système. Nous donnons enfin quelques perspectives.
- Dans la deuxième partie, nous ferons le lien entre la modélisation et l'estimation des variables par la construction d'observateurs. Nous définissons la notion d'observabilité nécessaire à la construction d'observateurs. Puis, après un bref état de l'art, nous construisons des observateurs classiques de type grand gain et des détecteurs asymptotiques pour les modèles de croissance cellulaire que nous avons construits dans la première partie.
- Dans la troisième et dernière partie, nous considérons des modèles mal connus ce qui est souvent le cas en biologie et après un bref état de l'art, nous nous intéressons à la construction d'estimateurs hybrides utilisant la connaissance du modèle et basculant entre les deux types d'observateurs classiques bien connus que nous avons décrit dans la deuxième partie. Nous finirons en présentant quelques perspectives de ce travail.



*Modélisation et étude  
mathématique de la croissance  
cellulaire*



# 1. Préalables biologiques et un premier modèle mathématique

Nous donnons dans ce chapitre quelques éléments sur la biologie des espèces considérées. Nous présentons ensuite le dispositif expérimental (le chemostat) qui fonctionne au Laboratoire d'Océanographie de Villefranche sur Mer. Enfin, nous rappelons un modèle mathématique classique de croissance de ces espèces en chemostat.

## Contenu du chapitre

<b>1.1 Préalables biologiques</b>	<b>15</b>
1.1.1 Les espèces biologiques cultivées	15
1.1.2 La division cellulaire	18
1.1.3 Le chemostat	19
<b>1.2 Premier modèle mathématique</b>	<b>21</b>
1.2.1 Mise au point du modèle	21
1.2.2 Analyse du modèle	25
1.2.3 Conservation de la matière	28
1.2.4 Prise en compte de la mortalité et de la maintenance	29
<b>1.3 Conclusion</b>	<b>30</b>

## 1.1 Préalables biologiques

### 1.1.1 Les espèces biologiques cultivées

#### Le phytoplancton

Nous n'entrons pas dans ce paragraphe dans les détails concernant le phytoplancton. On consultera la thèse de Bernard [9], qui décrit de façon assez détaillée la biologie du phytoplancton et à partir de laquelle cette partie a été élaborée.

Par *plancton*, on entend l'ensemble des organismes qui flottent ou nagent faiblement dans les eaux (certains organismes pouvant être pourvus de flagelles). Le plancton est donc soumis au courant. Le *phytoplancton* est la partie végétale du plancton contrairement au plancton animal, le *zooplancton*. Bien que certains organismes planctoniques, comme les méduses, puissent atteindre des tailles importantes, la très grande majorité du plancton est microscopique.

Nous nous intéressons au phytoplancton pour plusieurs raisons:

- Il est assez courant dans les modèles d'écosystèmes marins qu'il soit considéré comme une constante et qu'alors son influence ne soit pas mise en valeur. En améliorant la description de cet élément à la base de la chaîne alimentaire, on peut espérer arriver à des modèles de gestion des ressources aquatiques plus pertinents.
- Le phytoplancton est également responsable d'une bonne partie de la production de l'oxygène atmosphérique (autant que la forêt amazonienne) et constitue une véritable *pompe* à dioxyde de carbone. En effet, c'est par la photosynthèse, que le phytoplancton emmagasine du dioxyde de carbone et rejette de l'oxygène. Pour ce faire, il contient des organites appelés *chloroplastes* qui transforment, par des réactions très complexes, des éléments nutritifs minéraux en éléments constitutifs organiques. En mourant, le phytoplancton sédimente et forme la couche calcaire des fonds marins.
- D'autre part, on assiste régulièrement à des phénomènes de *blooms*, développements massifs d'algues flottant à surface, potentiellement nocifs pour les autres composantes d'un écosystème.

Une caractéristique du phytoplancton, qu'il est important de noter, est qu'il s'agit d'organismes unicellulaires, se reproduisant par division cellulaire.

Le nombre d'espèces dans le phytoplancton est considérable. Nous nous contentons d'en citer deux dont les comportements biologiques sont intéressants bien que assez peu modélisés mathématiquement. Les deux espèces considérées sont *Chlamydomonas reinhardtii* (organisme unicellulaire biflagellé, sexué et produisant de l'hydrogène) et *Cryptomonas* (organisme unicellulaire, biflagellé, non sexué, se divisant en deux parties égales). On observe, en effet, chez *Chlamydomonas reinhardtii* des oscillations entretenues [70].

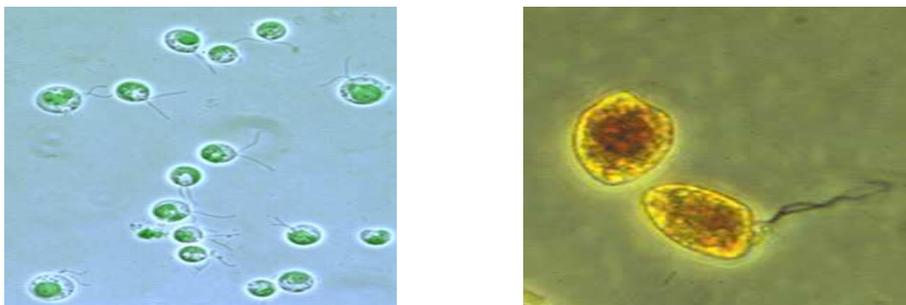


FIG. 1.1 *Chlamydomonas reinhardtii* – *Cryptomonas*

### Les levures

L'utilisation des levures date d'environ 8000 ans: les civilisations mésopotamiennes qui cultivaient les céréales savaient déjà utiliser les levures pour fabriquer des boissons alcoolisées. Pasteur découvre en 1860 que la fermentation est causée par des organismes vivants et que les agents responsables de la réaction doivent être liés à la cellule de la levure.

Celle-ci peut vivre aussi bien en présence qu'en l'absence d'oxygène, se multipliant dans le premier cas, provoquant une fermentation dans le second. C'est la levure de bière, *Saccharomyces cerevisiae* (champignon unicellulaire) qui nous intéresse particulièrement. En effet, c'est l'un des êtres vivants les mieux connus et, en plus de son utilisation millénaire dans la fabrication de la bière, de vin,

d'alcool ou de pain, elle constitue l'un des outils les plus utilisés dans les biotechnologies, notamment en génie génétique. En effet, en introduisant dans les levures le gène humain responsable de la synthèse de l'albumine ou de l'hémoglobine, les cellules de levures produisent de l'albumine humaine ou de l'hémoglobine humaine. On peut également produire grâce aux levures un vaccin contre l'hépatite B qui permet d'éviter le recours, toujours hasardeux à des virus inhibés. Les levures présentent aussi l'avantage par rapport au microorganisme "vedette" du génie génétique, le colibacille *E.coli* (cellule présente dans la flore intestinale de nombreux mammifères), d'être plus proches des cellules animales car elle possède un noyau.

On peut considérer pour schématiser que son évolution se fait en deux stades: le stade non bourgeonné et le stade bourgeonné. Chez la levure de bière, on observe, comme pour les algues décrites précédemment, des oscillations entretenues [76], [72].



FIG. 1.2 *Saccharomyces cerevisiae* (stade bourgeonné)

### Notion de facteur limitant et facteur régulant

Les éléments influençant la croissance de ces espèces sont de plusieurs natures: composés dissous azotés (nitrates, nitrites, ammonium) ou carbonés pour le phytoplancton, glucose pour les levures, oxygène, salinité, mais aussi pH, intensité lumineuse.... On classera ces différents facteurs en deux types: les *facteurs limitants* et les *facteurs régulateurs*.

Un *facteur limitant* est un facteur strictement nécessaire à la croissance des organismes; sa densité dans le milieu est influencée par la consommation qu'en font les espèces. De plus, il peut carencer la croissance de la cellule avant les autres facteurs. Les composés azotés ou carbonés pour le phytoplancton ou encore le glucose pour les levures sont des facteurs limitants pour la croissance de ces espèces.

On parlera aussi de *facteur régulant* pour désigner un facteur qui a une influence sur la croissance mais qui ne subit pas l'influence des organismes. Par exemple, le pH, l'intensité lumineuse sont des facteurs régulateurs la croissance.

C'est en jouant sur la concentration du milieu en l'un des facteurs limitants (les autres étant fournis en quantité suffisante), les facteurs régulateurs étant maintenus à des niveaux constants, que le dispositif expérimental (chemostat) que nous présenterons plus loin, permet de quantifier l'effet de ce facteur sur la croissance cellulaire [25], [26], [1].

### 1.1.2 La division cellulaire

La division cellulaire sera l'objet d'un de nos développements. Cet aspect semble, en effet, primordial lorsqu'il s'agit de décrire des populations d'organismes unicellulaires, dont la reproduction se fait par division.

La division cellulaire est un processus biologique au cours duquel une cellule mère donne deux cellules filles. On ne tentera en aucune façon de décrire ce processus biologique extrêmement complexe dans cette thèse; nous donnons les différentes étapes du cycle cellulaire: la cellule se divisera lorsque toutes ces étapes seront achevées. Ce cycle se divise en plusieurs parties, appelées *phases*:

**G<sub>1</sub>** Synthèse des stocks de protéines qui serviront à retranscrire l'ADN.

**S** Synthèse de l'ADN, doublement du noyau en ADN, réplication des chromosomes.

**G<sub>2</sub>** Phase transitoire précédant la mitose.

**M** Phase de division qui commence avec la mitose, comportant 5 étapes: prophase, prémétaphase, métaphase, anaphase et télophase; et se termine avec la séparation du cytoplasme (*cytocinèse*).

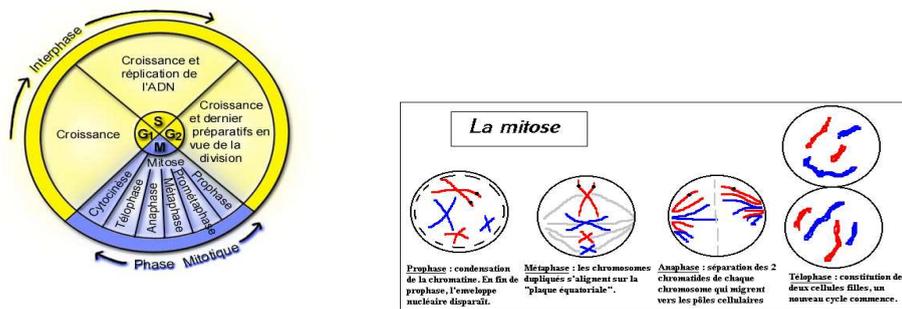


FIG. 1.3 *Le cycle cellulaire – La mitose*

Les trois premières étapes (**G<sub>1</sub>**, **S**, **G<sub>2</sub>**) constituent l'*interphase*, tandis que l'étape **M** est la *phase mitotique*. La phase **G<sub>1</sub>** contient un point **R** nommé point de *restriction*; jusqu'à ce point, la progression du cycle est dépendante de l'environnement de la cellule: c'est pendant cette phase que l'on peut interrompre le cycle de la cellule en la carençant en nutriments ou en lumière dans le cas du phytoplancton, par exemple.

Il nous faut remarquer que le cycle cellulaire de *Chlamydomonas reinhardtii* nécessite des étapes supplémentaires; en effet cette espèce étant sexuée sa reproduction doit mettre en présence deux cellules. A partir de la phase 5 de la figure 1.4, on retrouve les mêmes étapes de cycle cellulaire **G<sub>1</sub>**, **S**,

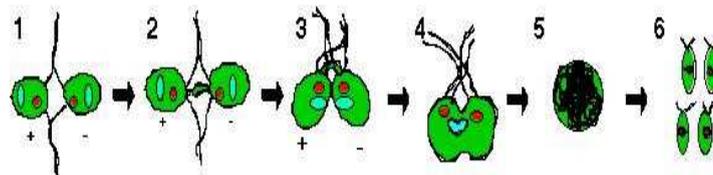


FIG. 1.4 *Le cycle cellulaire de Chlamydomonas reinhardtii*

$G_2$  décrites précédemment, la phase  $M$  est la même que la phase 6.

Par contre, le cycle de la *levure de bière* (figure 1.5) coïncide avec les phases de croissance et division  $G_1$ ,  $S$ ,  $G_2$ ,  $M$  décrites précédemment.

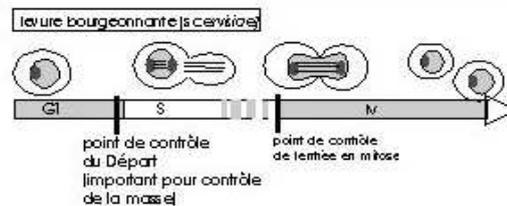


FIG. 1.5 Le cycle cellulaire de *Saccharomyce Cerevisiae*

### 1.1.3 Le chemostat

Un chemostat est un type particulier de bioréacteur. Un *bioréacteur* est défini comme une enceinte confinée où ont lieu des interactions biologiques.

Plus précisément, un *chemostat* est un dispositif dans lequel des micro-organismes (phytoplancton, levures..) sont mis en présence d'un élément limitant et d'autres éléments en quantité non limitante. On peut ainsi d'après les variations de l'élément limitant connaître l'influence de ce dernier sur la population cultivée. Le chemostat est donc un modèle d'écosystème contrôlé dans lequel on peut quantifier précisément les relations entre un élément et un organisme. Nous ne donnerons pas de description précise du dispositif expérimental développé par Antoine Sciandra et présent au Laboratoire d'Océanographie de Villefranche sur mer (CNRS, UMR 7093), pour plus de détails on se rapportera aux thèses de Bernard [9] et de Arino [2].

Nous pouvons voir sur la figure 1.6 que le dispositif de Villefranche met en parallèle trois chemostats. Ceci permet de mener plusieurs expériences simultanément.

Comment fonctionne un chemostat? Sur la figure 1.6, on note  $s_{in}$  la concentration du nutriment limitant entrant dans le chemostat,  $Q_{in}$  la vitesse du flux entrant,  $Q_{out}$  la vitesse du flux sortant,  $V$  le volume du chemostat. On définit le *taux de dilution*, noté  $d$ , la vitesse du flux entrant par unité de volume *i.e.*  $d = \frac{Q_{in}}{V}$ .

Il existe trois modes de fonctionnement:

- En mode *batch*. On n'applique pas de dilution ( $d = 0$  pas de flux entrant). La quantité de nutriment est donc une donnée du début de l'expérience. La population croît de façon exponentielle tant que le substrat est en abondance, puis atteint un plateau avant de décroître finalement.
- En mode *continu*. C'est le mode de fonctionnement le plus courant. Le volume du chemostat est maintenu constant (la vitesse du flux entrant est la même que la vitesse du flux sortant c'est à dire  $Q_{in} = Q_{out} = Q$ ). On parlera de ce flux traversant en faisant référence uniquement au taux de dilution.
- En mode *fed-batch*. On combine les deux modes de fonctionnement précédent. On utilise une dilution mais à volume variable ( pas de vitesse de flux sortant  $Q_{out} = 0$ ).

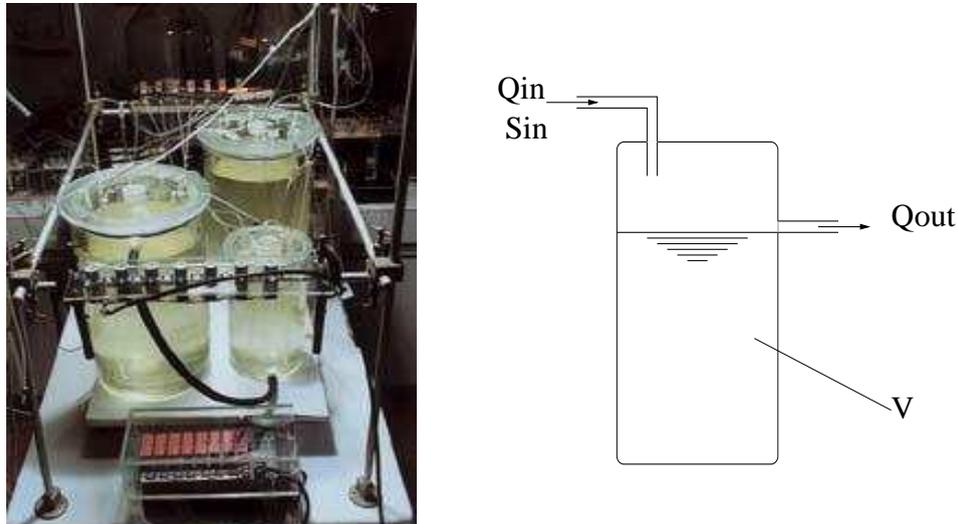


FIG. 1.6 Les chemostats de laboratoire – Schéma du chemostat.

Le dispositif expérimental est assez complexe. L'appareil est capable d'assurer la conduite de huit expériences simultanées. Il peut être considéré comme la réunion de deux dispositifs différents:

- un *automate de culture*, qui prend en charge le fonctionnement à proprement parler des chemostats.
- un *automate de mesure*, s'occupant des mesures réalisées sur les chemostats.

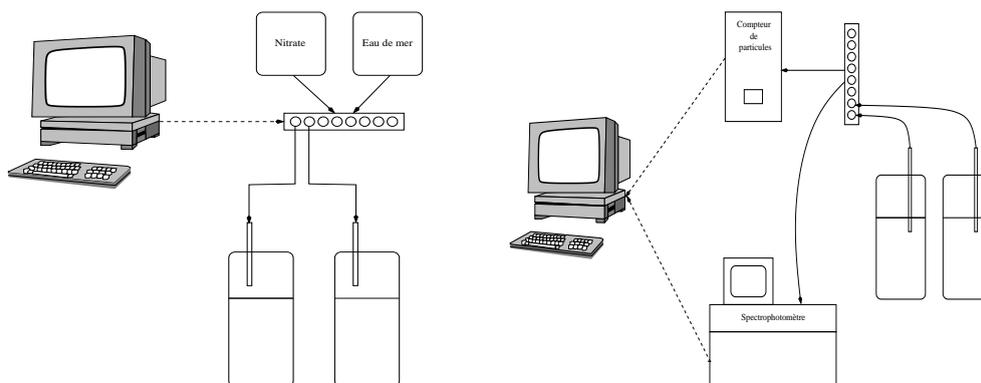


FIG. 1.7 *Automate de culture – Automate de mesure. Les flèches épaisses représentent des flux de matière, les flèches pointillées représentent des flux de données*

C'est grâce au compteur de particules que nous pouvons récupérer des données. Son fonctionnement est décrit schématiquement par la figure 1.8. Avec cet appareil, on obtient des mesures individuelles de la répartition en taille des cellules de l'échantillon et de leur concentration, que l'on peut utiliser pour calculer le biovolume décrivant indirectement la biomasse.

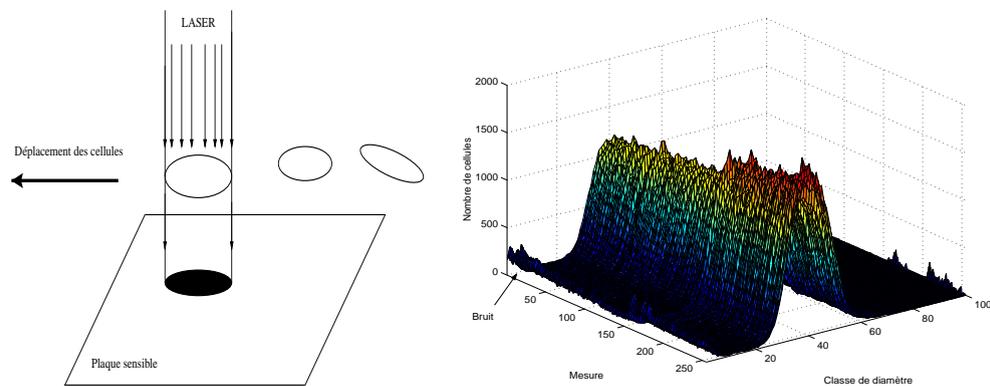


FIG. 1.8 *Fonctionnement du compteur de particules – Exemple de données de culture de Cryptomonas. Il y a 100 classes de diamètre de  $1.5\mu\text{m}$  à  $15\mu\text{m}$*

Les données obtenues sont donc structurées selon la taille des cellules d'où l'idée de faire des modèles structurés en taille et être ainsi à même de les valider avec des données expérimentales.

## 1.2 Premier modèle mathématique

Dans ce paragraphe, nous décrivons le modèle de croissance en chemostat le plus simple: le *modèle de Monod*. Nous donnons ici les éléments de modélisation nécessaires à sa compréhension. Ce type de construction est à la base de l'élaboration des modèles que nous présenterons dans les chapitres suivants. Ce premier modèle a été construit et validé pour l'étude de la croissance des bactéries; notamment, la validation analytique du taux de croissance de ces bactéries par rapport à un élément limitant.

Puis, nous complétons ce modèle en prenant en compte les phénomènes de mortalité et de maintenance cellulaire.

### 1.2.1 Mise au point du modèle

Nous nous plaçons dans le cas où le chemostat fonctionne en *mode continu* et qu'il est bien mélangé. Ainsi, on a une répartition spatiale homogène des composants dans le réservoir.

Les nutriments nécessaires à la croissance des microorganismes sont en quantité suffisante sauf  $S$  qui sera donc l'*élément limitant*. Il entre dans le chemostat à un taux  $d$  et à une concentration  $s_{in}$ . Un mélange de nutriments dont  $S$ , à la concentration  $s$ , et de microorganismes  $X$ , à la concentration  $x$ , est prélevé du chemostat du fait du trop plein au même taux  $d$ .

Ainsi, la modélisation prend en compte deux choses: la **partie physique** qui décrit les flux de matière dus à la circulation du liquide; et la **partie biologique** qui décrit les processus biologiques ayant lieu à l'intérieur du chemostat.

**Partie physique** – Cette partie est indépendante du modèle que l'on construit. La variation par unité de temps d'un composant  $P$  présent dans le chemostat, à la concentration  $p$ , est la différence entre la quantité pénétrant dans l'enceinte au taux  $d$ , à la concentration  $p_{in}$  et la quantité sortant au

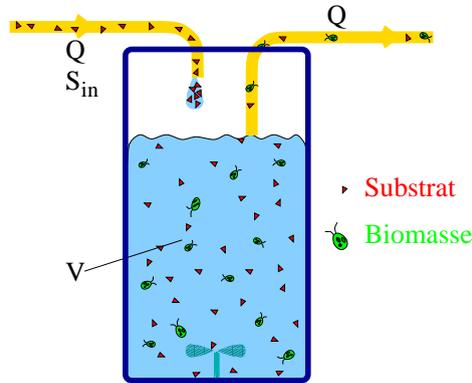


FIG. 1.9 Schéma du chemostat en mode continu

même taux, à la concentration  $p$ :

$$\dot{p} = dp_{in} - dp$$

Pour la biomasse  $X$  à la concentration  $x$ , comme il n'y a pas d'entrée de biomasse par le flux, on aura:

$$\dot{x} = -dx$$

Pour le substrat  $S$  à la concentration  $s$  dans l'enceinte et  $s_{in}$  en entrée, on aura:

$$\dot{s} = ds_{in} - ds$$

**Partie biologique** – Alors que la partie physique ne nécessite pas d'hypothèses particulières, la partie biologique nous oblige à faire des choix; en effet, on peut décrire soit la concentration en masse de cellules soit la concentration en nombre de cellules. Nous ferons dans ce premier exemple le choix de compter la concentration en masse de cellules; ce ne sera pas toujours le cas. On notera  $\mu(s)$  le *taux de croissance spécifique* des organismes, correspondant à l'absorption d'une quantité  $s$  de nutriment. Ainsi, on a:

$$\dot{x} = \mu(s)x$$

La consommation de substrat par les organismes entraîne une diminution de la quantité de ce nutriment à un taux  $\sigma(s)$  appelé *taux de consommation*.

$$\dot{s} = -\sigma(s)x$$

**Modèle** – C'est en ajoutant les deux parties précédentes, partie physique et biologique, qu'on obtient le modèle suivant:

$$\begin{array}{l} \dot{x} = \\ \dot{s} = \end{array} \begin{array}{l} \mu(s)x \\ -\sigma(s)x \end{array} \left| \begin{array}{l} -dx \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right. \quad (1.1)$$

Partie biologique    |    Partie physique

Pour que ce système ait un sens biologique et soit bien posé, on prendra comme conditions initiales

$$x(0) > 0 \text{ et } s(0) \geq 0$$

Définissons, un peu plus précisément, ces fonctions de croissance et de consommation.

**Les fonctions de croissance et de consommation** – La biologie des cellules va contraindre les fonctions utilisées à vérifier certaines propriétés.

En effet, s'il n'y a pas de nutriments la cellule ne grandit pas.

**La fonction de croissance devra être nulle en 0.**

Cette hypothèse sera rejetée pour certains modèles classiques; en effet, cela suppose que la cellule ne fait pas de réserve de nutriment et suivant les espèces que l'on considère ce n'est pas toujours vrai (voir la description du modèle de Droop dans le chapitre suivant).

De plus, une cellule ne peut pas absorber plus qu'une certaine quantité de nutriments par unité de temps.

**La fonction de consommation devra être bornée.**

Enfin, par définition même de la fonction de croissance, la vitesse de croissance d'une cellule est toujours positive.

**La fonction de croissance sera à valeurs positives.**

Les fonctions de croissance et de consommation ne sont en général pas indépendantes l'une de l'autre. On fait souvent l'hypothèse suivante:

$$\sigma(s) = \alpha(1 + M)\mu(s) \quad (1.2)$$

qui signifie que la cellule consomme plus de substrat que ce qui est nécessaire à sa croissance.  $\alpha$  est une constante positive qui correspond à un terme de conversion entre l'unité du substrat et l'unité de la biomasse; elle peut être déterminée en mesurant la masse de substrat utilisée par la masse d'organismes formés; si on suppose que  $x$  et  $s$  sont mesurées dans les mêmes unités alors  $\alpha = 1$ .

$M$  est appelé facteur de *maintenance*. Par maintenance, on entend prise en compte de mécanismes biologiques autres que la croissance, comme la respiration. Kooijman [52] définit ce phénomène de maintenance comme l'énergie requise par un organisme pour vivre, en excluant les processus de croissance, reproduction et développement. Ce facteur n'est pas forcément constant et peut aussi dépendre de  $s$ . Remarquons que la traduction de l'hypothèse 1.2 est équivalente à dire que la cellule n'utilise pas tout le substrat consommé pour sa croissance. Ceci devient mathématiquement:

$$\alpha\mu(s) = (1 - M')\sigma(s)$$

Ces deux types de modélisation de la maintenance seront utilisés notamment dans la description du modèle de Arino [2] dans le chapitre suivant.

Ces phénomènes de maintenance seront, dans la plupart des cas, négligeables.

Ainsi le taux de consommation de substrat sera nul en l'absence de nutriment, à valeurs positives et le taux de croissance sera borné.

Il existe de nombreux types d'expressions analytiques pour la fonction de croissance  $\mu(s)$ . Nous en donnons deux à titre d'exemple:

- La fonction de Monod ou de Michaelis Menten, qui est la fonction de croissance la plus classique [65], [67]:

$$\mu(s) = \frac{\mu_{max}s}{k + s}$$

Elle modélise le fait que, plus il y a de substrat, et plus la cellule grandit.

- La fonction de Haldane, qui prend en compte un phénomène d'inhibition de la croissance pour de forte concentration de substrat [35]:

$$\mu(s) = \frac{\mu_{max}s}{k_1 + s + \frac{s^2}{k_2}}$$

avec  $k_2$  le paramètre d'inhibition.

Elle modélise le fait qu'à partir d'un certain seuil de substrat la vitesse de croissance diminue.

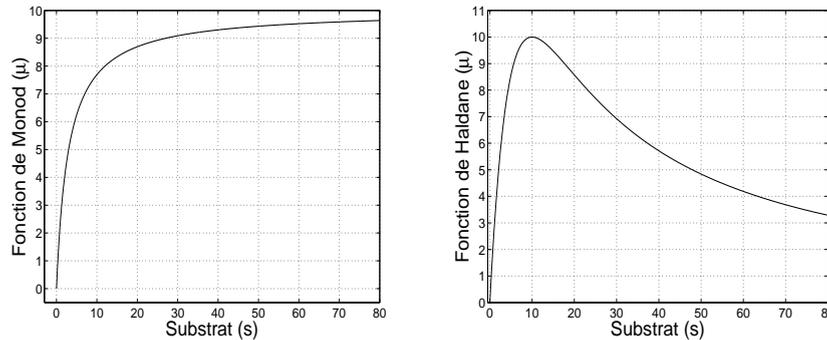


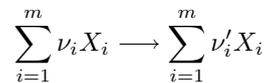
FIG. 1.10 *Fonction de Monod – Fonction de Haldane*

Nous ne prendrons pas de forme analytique pour les fonctions de croissance; les fonctions que nous utiliserons seront de **type Monod**.

**Une fonction de type Monod sera nulle en 0, croissante, à valeurs positives et bornée.**

Le modèle (1.1), en considérant que la maintenance est nulle, peut être formulé par des schémas réactionnels biochimiques basés sur le même principe que ceux utilisés en chimie.

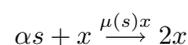
**Schémas réactionnels** – En chimie, une réaction mettant en présence  $m$  composés notées  $X_1 \dots X_m$  s'écrit:



où  $\nu_i$  et  $\nu'_i$  sont appelés coefficients stoechiométriques de la réaction et sont des rationnels positifs. On dit que  $X_i$  est un *produit* si  $\nu_i = 0$  et  $X_i$  est un *réactif* si  $\nu'_i = 0$ . Pour décrire les réactions étudiées, on s'intéresse plus particulièrement, aux concentrations  $c_i$  des différents composés en fonction du temps. Ainsi, dire que  $\nu'_j - \nu_j$  moles de  $X_j$  sont produites lorsque  $\nu'_i - \nu_i$  moles de  $X_i$  sont consommées, par la réaction, signifie:

$$\frac{1}{\nu'_i - \nu_i} \dot{c}_i = \frac{1}{\nu'_j - \nu_j} \dot{c}_j$$

C'est exactement la même chose que différents auteurs [5] ont proposé de faire pour schématiser les phénomènes biologiques. La concentration de *réactifs* et *produits* sont considérées; la *vitesse de réaction*, dépendant des mécanismes biologiques, sera notée au dessus de chacune des flèches de transformation. Par exemple, dans le cas du chemostat classique, on aura:



Ce schéma signifie qu'une unité de biomasse ( $2x - x$ ) est produite à la vitesse  $\mu(s)x$  lorsque  $\alpha$  unités de substrat ( $\alpha s$ ) sont consommées par la réaction à la même vitesse. Sa traduction en équation différentielle est la suivante:

$$\frac{1}{0 - \alpha} \dot{s} = \frac{1}{2 - 1} \dot{x} = \mu(s)x$$

Ce qui correspond à la partie biologique du modèle.

Avant de passer à l'analyse du modèle, formalisons le cadre biologique dans lequel on se trouve, par les hypothèses suivantes.

### Hypothèses Biologiques $H_B$ 1.1

- (a) Les variables d'états étant des variables liées au vivant seront toujours positives ou nulles.
- (b) Le taux spécifique de croissance est de type Monod.

Ces hypothèses se traduisent mathématiquement sous la forme.

### Hypothèses H 1.2

- (a) Le domaine d'étude sera  $\mathbb{R}_+^2$ .
- (b)  $\mu(s)$  est une fonction positive, croissante, bornée par  $\mu_{max}$ , vérifiant  $\mu(0) = 0$ .

Nous vérifierons que le domaine d'étude considéré est en fait un *domaine invariant* pour le système (1.1), c'est à dire que pour toutes conditions initiales dans ce domaine, les solutions du système y restent.

De plus, dans le cadre de la théorie des équations différentielles ordinaires autonomes, l'hypothèse suivante assurera l'existence et l'unicité de la solution (théorème de Cauchy Lipschitz [77]):

### Hypothèse H 1.3

- La fonction  $\mu(s)$  est continûment différentiable.

## 1.2.2 Analyse du modèle

Ce modèle de chemostat classique ayant largement été étudié [80], [5], nous ne donnerons ici que les différentes étapes de l'étude de son comportement asymptotique; ces étapes seront les mêmes pour les modèles structurés que nous étudierons dans les chapitres suivants.

### Hypothèse H 1.4 • $\mu(s_{in}) > d$

#### Proposition 1.5

Sous l'hypothèse (H1.4), le système (1.1) admet deux équilibres  $x_{wo} = 0$ ,  $s_{wo} = s_{in}$  dit équilibre de lessivage et  $x^* = \frac{-d\mu^{-1}(d) + ds_{in}}{\alpha d}$ ,  $s^* = \mu^{-1}(d)$  dit équilibre non trivial.

#### Preuve :

On résout le système:

$$\begin{cases} \dot{x} = (\mu(s) - d)x = 0 \\ \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} = 0 \end{cases}$$

qui a pour solution l'équilibre de lessivage et l'équilibre non trivial. □

**Remarque**—Le point de lessivage correspond au *rinçage* ou *lessivage* du chemostat, c'est à dire que la population de microorganismes présente dans l'enceinte disparaît. Dans les cas de fort taux de dilution (*i.e.* si H1.4 n'est pas vérifiée), le système possède un unique point stationnaire: l'équilibre de lessivage.

Démontrons alors que le domaine d'étude considéré dans les hypothèses biologiques (H1.2) est invariant pour le système.

**Proposition 1.6**

*Sous les hypothèses (H1.2), le domaine d'étude  $\mathbb{R}_+^2$  est invariant pour le système (1.1).*

**Preuve :**

Pour démontrer que le domaine est invariant, on prouve que les faces de  $\mathbb{R}_+^2$  sont répulsives ou invariantes en évaluant  $\dot{x}$  en  $x = 0$  et  $\dot{s}$  en  $s = 0$ :

$$\begin{aligned}\dot{x}_{(x=0)} &= 0 \\ \dot{s}_{(s=0)} &= ds_{in} > 0\end{aligned}$$

ainsi la droite  $x = 0$  est invariante et la droite  $s = 0$  est répulsive donc si on part de conditions initiales dans le domaine d'étude, on reste dans ce domaine.  $\square$

On choisit comme conditions initiales  $x(0) > 0$  et  $s(0) \geq 0$ . On veut aussi s'assurer que l'intérieur du domaine d'étude est invariant même asymptotiquement.

Donnons alors avec précision les directions de stabilité du point de lessivage, lorsque le point non trivial existe.

**Proposition 1.7**

*Sous l'hypothèse (H1.4), le point de lessivage  $(0, s_{in})$  est localement instable; sa direction d'instabilité (vecteur propre associé à la valeur propre positive) traverse le domaine d'étude  $\mathbb{R}_+^2$  et sa direction de stabilité (vecteur propre associé à la valeur propre négative) est sur la droite  $x = 0$ .*

**Preuve :**

• Vérifions l'instabilité locale du point de lessivage. Soit  $J$  la jacobienne associée au système (1.1) dans la base  $(x, s)$  définie telle que:

$$J = \begin{pmatrix} \mu(s) - d & \mu'(s)x \\ -\alpha\mu(s) & -\alpha\mu'(s)x - d \end{pmatrix}$$

Soit  $J_{wo}$  la jacobienne associée au point de lessivage  $x_{wo}$  et  $s_{wo}$ :

$$J_{wo} = \begin{pmatrix} \mu(s_{in}) - d & 0 \\ -\alpha\mu(s_{in}) & -d \end{pmatrix}$$

$-d < 0$  et  $\mu(s_{in}) - d > 0$  grâce à l'hypothèse (H1.4) sont les deux valeurs propres de  $J_{wo}$  donc le point de lessivage est instable.

• Calculons la direction d'instabilité du point de lessivage c'est à dire calculons le vecteur propre  $v_{inst} = (v_1, v_2)^t$  associé à la valeur propre positive  $\mu(s_{in}) - d > 0$  défini tel que:

$$J_{wo}v_{inst} = (\mu(s_{in}) - d)v_{inst}$$

On doit résoudre l'équation:

$$-\alpha\mu(s_{in})v_1 - dv_2 = (\mu(s_{in}) - d)v_2$$

C'est à dire:

$$v_{inst} = \begin{pmatrix} 1 \\ -\alpha \end{pmatrix}$$

La direction donnée par ce vecteur au point de lessivage  $(0, s_{in})$  dans la base  $(x, s)$  traverse bien le domaine  $\mathbb{R}_+^2$ .

• Pour que notre étude soit complète, calculons la direction de stabilité du point de lessivage.

Par le même type de calcul que précédemment, le vecteur propre  $v_{stab}$  associé à la valeur propre  $-d$  est le suivant:

$$v_{stab} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

La direction donnée par ce vecteur appartient à la droite  $x = 0$ . □

En d'autres termes, la seule façon d'atteindre l'équilibre de lessivage est que le système (1.1) soit initialisé sur la variété stable de cet équilibre, c'est à dire sur  $x = 0$ . Ainsi, on peut donc conclure que l'intérieur du domaine  $\mathbb{R}_+^2$  est invariant même asymptotiquement (pour plus de détails voir [80]).

**Remarque**– Si le point non trivial n'existe pas (*i.e.* (H1.4) non vérifiée), l'équilibre de lessivage sera localement stable. En effet, les valeurs propres de  $J_{wo}$ , dans ce cas, sont strictement négatives et valent:

$$-d < 0 \text{ et } \mu(s_{in}) - d < 0 \text{ (H1.4) n'est pas vérifiée}$$

Nous terminons en donnant un résultat sur le comportement global du système (1.1) sur l'intérieur du domaine  $\mathbb{R}_+^2$ . En effet, l'analyse locale du système (proposition 1.7) suggère que, si le point non trivial existe, alors il est globalement stable; c'est ce que l'on démontre dans la proposition suivante.

**Proposition 1.8**

*Sous les hypothèses (H1.2) et (H1.4), le point  $(x^*, s^*)$  est globalement asymptotiquement stable sur l'intérieur du domaine d'étude  $\mathbb{R}_+^2$ .*

**Preuve :**

Pour la stabilité globale du point non trivial, on se rapportera au travaux de Smith [80]. Il utilise le théorème de stabilité de Lasalle (voir [49]) où la fonction définie positive est donnée par ( $c_1 > 0$ ):

$$W = s - s^* - s^* \ln \frac{s}{s^*} + c_1 \left( x - x^* - x^* \ln \frac{x}{x^*} \right)$$

Vérifions que  $\dot{W}$  est négative:

$$\dot{W} = \left( 1 - \frac{s^*}{s} \right) \dot{s} + c_1 \left( 1 - \frac{x^*}{x} \right) \dot{x}$$

par un choix judicieux de  $c_1$ , qui dépend de l'expression analytique de la fonction de croissance, et de la valeur de  $x^*$ , on démontre que  $\dot{W} \leq 0$  (voir p.36 [80]).

Ainsi le théorème de Lasalle assure la convergence du système vers le plus grand ensemble invariant de  $E = \left\{ (x, s) \in \mathbb{R}^{2+}, \dot{W} = 0 \right\}$ . Il est réduit dans notre cas à l'ensemble  $\{(x^*, s^*)\}$ . On peut conclure à la stabilité globale du point  $(x^*, s^*)$ . ■

Il existe de nombreuses façons pour démontrer cette proposition; on aurait pu aussi choisir d'utiliser les théorèmes classiques de Poincaré-Bendixson et de Butler-Mc Gehee [86], [80]. Nous reviendrons sur ces techniques dans les chapitres suivants.

**Remarque**– Si l'hypothèse (H1.4) n'est pas vérifiée alors l'équilibre de lessivage  $(0, s_{in})$  sera globalement asymptotiquement stable par rapport au domaine d'étude fermé  $\mathbb{R}_+^2$ . Pour démontrer cette propriété, on utilise le critère de Bendixson et le théorème de Poincaré-Bendixson [86], [34].

### 1.2.3 Conservation de la matière

Dans de nombreux cas, l'étude d'un modèle de croissance en chemostat peut être simplifiée si le *principe de conservation de la matière* est vérifié. Cette loi élémentaire signifie qu'il n'y a ni création ni disparition de matière dans le chemostat.

- Si la dilution est nulle (chemostat en *mode batch*), alors la quantité de matière dans le chemostat est constante.
- Si la dilution est non nulle, alors les seules augmentations de masse sont celles liées à l'entrée en nutriments, et les seules pertes sont dues à la sortie de nutriments et d'organismes.

Pour le modèle de Monod, la quantité  $z = s + \alpha x$  représente la matière totale présente dans le chemostat. En utilisant (1.1), l'équation dynamique de  $z$  est la suivante:

$$\dot{z} = ds_{in} - dz \quad (1.3)$$

**Conservativité** – Un modèle sera dit *conservatif* ou vérifiant le *principe de conservation de la matière*, si la masse totale présente dans le chemostat est régie par une équation de la forme (1.3).

Dans le cas du modèle de Monod, la quantité totale de matière est donnée par l'équation suivante:

$$z(t) = (z(0) - s_{in})e^{-dt} + s_{in}$$

Ainsi, comme  $d > 0$  en mode continu, on aura:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = s_{in}$$

On comprend assez facilement l'intérêt de cette propriété: elle permet de simplifier l'analyse du système en réduisant sa dimension grâce au lemme de séparation A.1 (voir Annexe A); ainsi, le système (1.1) devient asymptotiquement:

$$\dot{x} = \mu(s_{in} - x)x - dx$$

Nous reviendrons sur ces aspects dans les chapitres suivants.

Dans les modèles que nous étudierons dans la suite du manuscrit, ce principe ne sera pas toujours vérifié; ils pourront être *sous conservatifs*.

**Sous conservativité** – On dira qu'un modèle de chemostat est *sous conservatif* si la quantité de matière considérée vérifie l'inégalité suivante:

$$\dot{z} \leq ds_{in} - dz \quad (1.4)$$

Cette équation permet de conclure que les variables du système sont bornées; en effet,  $z$  est toujours une fonction définie positive et l'équation (1.4) en utilisant le lemme de Gronwall conduit à:

$$z(t) \leq (z(0) - s_{in})e^{-dt} + s_{in}$$

c'est à dire:

$$z(t) \leq \max(z(0), s_{in})$$

La description d'un dispositif tel que le chemostat, en tant que système isolé, devrait théoriquement être conservatif. Mais la représentation d'un tel système biologique implique pour atteindre cette formulation conservative de décrire et de quantifier tous les états possibles de la matière dans la cellule.

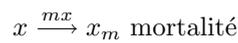
Dans les cas où des phénomènes de mortalité ou de maintenance sont pris en compte, la formulation d'un système conservatif nécessiterait que l'on décrive dans le modèle les cellules mortes ou l'énergie dépensée. Or ces variables sont très difficiles à modéliser comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

### 1.2.4 Prise en compte de la mortalité et de la maintenance

Le modèle de Monod est une description synthétique du phénomène de croissance des microorganismes soumis à un unique élément limitant. On pourrait prendre en compte d'autres mécanismes biologiques comme la *mortalité cellulaire* ou encore la *maintenance*. Par mortalité cellulaire, on entend dégénérescence des fonctions vitales comme la division par exemple. Ce processus se traduit par une mortalité prématurée des cellules c'est à dire avant leur "disparition" du chemostat emporté par le flux sortant. On suppose alors que le *temps de résidence* des cellules dans le chemostat est supérieur à leur durée de vie. Pour définir ce temps de résidence, on utilise les notions suivantes. Le taux de dilution  $d$  est donné par le rapport  $\frac{Q}{V}$  où  $Q$  est le débit volumique et  $V$  le volume du chemostat. La quantité

$$T_{res} = \frac{V}{Q} = d^{-1}$$

est alors appelé *temps de résidence* des cellules dans le chemostat. Ainsi, si  $T_{res}$  n'est plus négligeable par rapport à la durée de vie moyenne des cellules, alors la mortalité cellulaire doit être prise en compte. Cette proportion sera quantifiée par un taux de mortalité  $0 < m < 1$  que l'on supposera constant dans un premier temps mais qui pourrait aussi dépendre du substrat présent dans le chemostat [2]. La mortalité sera donnée par le schéma réactionnel suivant:



$x_m$  est la concentration de cellules mortes; sa dynamique n'est pas décrite dans le modèle. On obtient donc le nouveau système suivant:

$$\begin{array}{l|l} \dot{x} = & \mu(s)x - mx & \left| \begin{array}{l} -dx \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right. & x(0) > 0, s(0) \geq 0 \\ \dot{s} = & -\alpha\mu(s)x & \left| \begin{array}{l} -dx \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right. & \end{array} \quad (1.5)$$

Partie biologique      Partie physique

Le comportement de ce système est le même que le précédent [2] à la différence que l'on peut observer des oscillations amorties. Seul l'intervalle des dilutions pour lesquels la population peut exister dans le chemostat est réduit. On peut remarquer que ce modèle est sous conservatif. En effet, soit  $z = \alpha x + s$  la quantité de matière considérée, alors l'équation de  $z$  est de la forme (1.4).

Le phénomène de maintenance peut être modélisé et pris en compte de plusieurs façons, comme on l'a vu dans la définition des fonctions de croissance et de consommation. Soit on considère que plus de substrat est consommé; on aura le modèle suivant:

$$\begin{array}{l|l} \dot{x} = & \mu(s)x & \left| \begin{array}{l} -dx \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right. & x(0) > 0, s(0) \geq 0 \\ \dot{s} = & -(\alpha + M_s)\mu(s)x & \left| \begin{array}{l} -dx \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right. & \end{array} \quad (1.6)$$

Partie biologique      Partie physique

Soit on considère que les cellules n'absorbent pas tout le substrat pour leur croissance; on aura alors le modèle suivant:

$$\begin{array}{l} \dot{x} = (1 - M_x)\mu(s)x \\ \dot{s} = -\alpha\mu(s)x \end{array} \left| \begin{array}{l} -dx \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right. \quad x(0) > 0, s(0) \geq 0 \quad (1.7)$$

Partie biologique | Partie physique

Le comportement de ces deux systèmes est le même que (1.1) (voir [2]). Seul l'intervalle des dilutions, pour lesquels la population survit, est réduit et la valeur d'équilibre de la population baisse. Ces deux modèles sont eux aussi sous conservatifs. En effet, la quantité de matière considérée  $z = \alpha x + s$  vérifie dans les deux cas, l'équation (1.4).

### 1.3 Conclusion

Ce type de modèle a l'avantage d'être intuitif et de donner une bonne idée de la dynamique de la biomasse totale, tout en considérant des phénomènes autres que la croissance (respiration, mortalité). Mais leur comportement mathématique est assez simple et n'explique pas certains phénomènes d'oscillations entretenues, observées en biologie. De plus, comme toute l'information décrivant une cellule est liée à une seule variable, d'autres processus physiologiques, comme le stockage des nutriments, ne peuvent pas être décrits.

*Structurer* cette variable semble être une bonne idée pour apporter plus de précision au modèle et ainsi permettre une meilleure représentation des différentes espèces de microorganismes.

## 2. Modèles structurés de croissance cellulaire

Dans la partie précédente, nous avons rappelé quelques éléments sur la biologie du phytoplancton, la levure de bière et sur le dispositif expérimental du chemostat. Nous avons décrit le modèle mathématique de base ainsi que ses limites. Nous allons présenter dans ce chapitre, un des sujets principaux de cette thèse, les modèles structurés de croissance cellulaire. Après avoir défini la notion de structuration, nous dresserons un bref état de l'art de cette manière de modéliser.

Contrairement aux approches classiques, nous chercherons par la suite à schématiser des comportements de populations structurés par des modèles d'équations différentielles ordinaires très simples (dimension 3).

Dans la littérature, la majorité des modèles sont a-dimensionnés c'est à dire que la plupart des paramètres sont supprimés par des changements de variables [80], [64]; nous choisirons dans ce manuscrit de garder ces paramètres: en effet, comme nos modèles sont de faible dimension, leur étude ne sera pas vraiment plus facile par cette simplification.

### Contenu du chapitre

<b>2.1</b>	<b>Définitions, notations</b>	<b>31</b>
<b>2.2</b>	<b>Pourquoi des modèles structurés?</b>	<b>33</b>
<b>2.3</b>	<b>Quelle vision mathématique de la division cellulaire?</b>	<b>33</b>
<b>2.4</b>	<b>Un bref état de l'art</b>	<b>34</b>
2.4.1	La structuration spatiale	35
2.4.2	La structuration physiologique	35
<b>2.5</b>	<b>Deux modèles structurés de croissance cellulaire</b>	<b>37</b>
2.5.1	Le modèle de Droop	37
2.5.2	Un modèle structuré de croissance	39
<b>2.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>41</b>

### 2.1 Définitions, notations

Nous utilisons le vocabulaire classique de la théorie des systèmes dynamiques. On note, dans ce chapitre,  $x$  la concentration de la population en nombre ou en masse, décrite par un système dynamique en équations différentielles ordinaires ou en équations aux dérivées partielles.

**Grandeur structurante** – On dit que  $p$  est une grandeur structurante si elle caractérise une propriété (*structurelle*) de la population.

**Modèle structuré** – On appelle modèle structuré un système dynamique dans lequel on choisit de décrire les variables d'état suivant une ou plusieurs grandeurs structurantes.

**Exemple** – Considérons un modèle de population. Si tous les individus sont représentés sous une seule variable, nous sommes dans le cas d'un modèle *agrégé*. Si par contre, on choisit de décrire les individus suivant leur taille, ou suivant leur âge, on est alors dans le cas de modèle structuré.

Les modèles structurés sont alors de 2 types, selon la nature de la grandeur structurante.

**Modèles à structuration discrète** – Un système dynamique est à structuration discrète si la grandeur structurante est représentée par un ensemble discret. Par exemple, pour un modèle de population, la taille sera une grandeur structurante. Elle peut être représentée par l'ensemble  $\{1, 2, \dots, n\}$  définissant des tailles allant de 1 à  $n$ . La population sera alors décrite par rapport à ces différentes classes de taille. On peut alors choisir de modéliser la dynamique de ces classes de taille par des systèmes en temps discret ou en temps continu. Supposons que  $x$  est la variable d'état que l'on souhaite structurer suivant l'ensemble discret  $\{1, 2, \dots, n\}$ , on note alors  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$  suivant que la variable est dans l'état 1, ou .... $n$ . Ces variables vérifient les systèmes suivants:

$$\begin{aligned} x(t+1) &= f(t, x(t)) \\ x(0) &= x_0 \quad \text{en temps discret} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(t, x(t)) \\ x(0) &= x_0 \quad \text{en temps continu} \end{aligned}$$

La fonction  $f$  décrit l'évolution de chaque classe en fonction de l'état et du temps. En particulier, elle représente les flux de matière entre les différentes classes.

Dans la littérature, pour les systèmes en temps continu, on peut citer les papiers de Hofmann dans [82] p.409-432, de Cushing [18] et de Cazzador [14] qui décrivent une population structurée en taille par un système d'équations différentielles ordinaires. Pour les systèmes en temps discret, on peut rapporter les travaux de Gage, Williams et Horton [30], Smith [81], [19] et celui de Arino, Gouzé et Sciandra [3] qui est une généralisation des précédents.

**Modèles à structuration continue** – Un système dynamique est à structuration continue si la grandeur de structuration est représentée par une variable parcourant de manière continue un ensemble de valeurs. Ce type de système se présente sous la forme d'équations aux dérivées partielles. Si  $x(t, p)$  décrit une certaine distribution de la population,  $p \in [p_0, p_c] \subset \mathbb{R}$  la grandeur structurante, un modèle possible est le suivant:

$$\frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial(\nu(p)x)}{\partial p} = -f(t, x(t, p))$$

où  $\nu(p)$  représente le taux de croissance de la grandeur structurante. On peut distinguer deux grands types de structuration: la structuration en espace et la structuration en une variable descriptive de la population (âge, taille...) [64], [19].

## 2.2 Pourquoi des modèles structurés?

La première justification est d'ordre théorique:

**La structuration induit une plus grande richesse de comportement.**

Prenons un exemple académique pour justifier notre propos. Considérons le système dynamique:

$$\begin{cases} \dot{x} = y - z \\ \dot{y} = z \\ \dot{z} = -y \end{cases}$$

Les valeurs propres de ce système sont  $0, \pm i$ . D'où les solutions associées:

$$\begin{aligned} x(t) &= k_1 + k_2 e^{it} - k_3 e^{-it} \\ y(t) &= k_2 e^{it} \\ z(t) &= k_3 e^{-it} \end{aligned}$$

On a donc une solution périodique. Considérons le système agrégé  $w = x + y + z$ :

$$\dot{w} = 0$$

donc  $w(t) = k$ .

Ceci illustre parfaitement le fait que l'agrégation atténue la richesse de comportement. En biologie, les variables que l'on considère sont, en général, extrêmement difficiles à mesurer. On est alors amené à faire des choix entre les variables faciles à mesurer et les autres pour pouvoir rendre un modèle comparable aux données. On peut, par exemple, comme dans le modèle de Droop, choisir de mettre en équation le quota intracellulaire que l'on sait mesurer, mais qui est l'agrégation de deux variables que l'on ne sait pas bien mesurer; ceci peut entraîner (comme on l'a illustré sur le cas d'école précédent) des erreurs d'autant plus grandes que cette agrégation est importante.

La deuxième justification qui rejoint la première est d'ordre plus pratique. Le dispositif expérimental que nous avons décrit précédemment nous fournit des données structurées que nous pouvons exploiter. L'idée la plus naturelle semble donc de considérer des modèles structurés. De plus, on a pu observer des oscillations (voir figure 2.2) entretenues dans un chemostat en cultivant *Chlamydomonas reinhardtii* [70] et *Saccharomyces cerevisiae* [72], [76]. Ceci nous incite donc à choisir une façon de modéliser induisant un comportement mathématique assez riche pour pouvoir valider de telles observations.

## 2.3 Quelle vision mathématique de la division cellulaire?

Comme on l'a vu dans le chapitre 1, on ne peut pas parler de croissance cellulaire, sans évoquer la division cellulaire qui fait partie intégrante de son cycle de vie. Dans la littérature, la division cellulaire en chemostat est abordée dans [64] [19] notamment. Un des domaines, où la question est plus largement étudiée, est le domaine de la prolifération cellulaire (description des cellules cancéreuses notamment) [4]. La description de la division cellulaire dépend de la manière de compter la population et de la grandeur structurante que l'on choisit. Nous évoquerons deux approches différentes: *une approche en biomasse* et *une approche en nombre*.

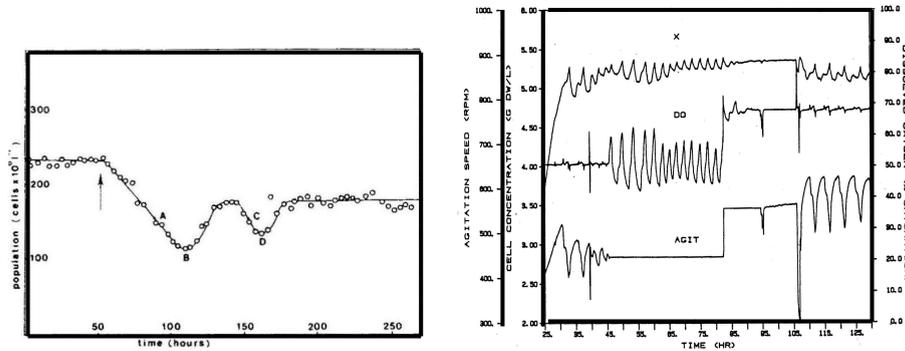


FIG. 2.1 Régime transitoire *Chlamydomonas reinhardtii*. Taux de dilution variant de  $0.023h^{-1}$  à  $0.034h^{-1}$  (gauche)[70]- Régime transitoire de *Saccharomyces cerevisiae*. Taux de dilution constant  $0.2h^{-1}$  (droite)[76].

### Une approche en biomasse

L'approche en biomasse, comme son nom l'indique consiste à compter la population en masse de cellules. C'est une variable assez classiquement utilisée en biologie. Si la grandeur structurante est la taille, c'est la masse dans chaque classe de taille que l'on mesure. Grâce à cette approche, certains auteurs parlent de division homogène ou non homogène suivant que l'on considère que les cellules mères se divisent dans une seule classe de taille ou que plusieurs classes de taille peuvent se diviser. De même, on peut parler de division symétrique ou non symétrique suivant que la taille des cellules filles est la même ou pas, nous évoquerons à nouveau ces aspects dans l'état de l'art.

### Une approche en nombre

Dans cette approche, c'est le nombre de cellule par classe qui est compté. Le dispositif de mesure n'est pas plus compliqué que celui que nous avons décrit dans le chapitre 1. Si par exemple, la grandeur structurante est la position dans le cycle cellulaire, la division cellulaire se produira pour une valeur précise de cette variable; pour Pascual et Caswell [73], ce paramètre varie de 0 à 1 et c'est lorsqu'il repasse par 0 que la division d'une cellule mère en deux cellules filles se produit. Ici, la division cellulaire est donc modélisée par une condition aux limites. On peut de plus, modéliser le fait qu'une cellule mère donne deux ou plusieurs cellules filles à l'intérieur même du modèle et non pas par une condition aux limites. Cette approche, possible pour des équations différentielles ordinaires, permet donc de donner, très simplement, une précision sur la façon dont les cellules se divisent. D'autre part, comme dans l'approche en biomasse, on peut parler de division homogène ou non, symétrique ou non.

## 2.4 Un bref état de l'art

On peut citer deux types de structuration différentes: la structuration spatiale et la structuration physiologique; l'approche retenue pour ces deux types de structuration est la biomasse. En effet, l'approche en nombre n'a pas été beaucoup utilisée dans la littérature.

### 2.4.1 La structuration spatiale

Ce type de structuration intervient lorsque l'on considère le chemostat non mélangé. Ainsi aussi bien les nutriments que les organismes se répartissent dans le chemostat en fonction de l'espace. On peut citer les travaux de Hsu et Waltman [43] qui ont étudié un système d'équations réaction-diffusion modélisant un chemostat non mélangé dans lequel il y a compétition entre deux espèces. Ce même système a été plus tard étudié par Wu [87] dans le cas de population structurée en taille. Pilyugin et Waltman [74], [75] se sont intéressés à un chemostat dans lequel des particules adhèrent aux parois. Les populations décrites vivant dans deux parties distinctes du chemostat, on peut alors considérer le modèle en équations différentielles ordinaires comme structuré spatialement.

### 2.4.2 La structuration physiologique

#### Structuration en âge

La structuration en âge est très peu traitée [66]. En effet, la validation d'un tel modèle dans le cadre de la croissance phytoplanctonique est très difficile; s'il est facile de déterminer l'âge d'un organisme supérieur (poisson, animal, arbre), c'est un autre problème en ce qui concerne l'âge d'une algue.

#### Structuration en taille

La structuration en taille est très souvent utilisée en dynamique des populations. La plupart des modèles en équations aux dérivées partielles sont issus d'un modèle classique de structuration en taille [69].

$$\frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} = -\mu(a)x$$

où  $a$  la taille de la population,  $\mu(a)$  le taux de croissance de la population par rapport à  $a$ .

Comment les différents auteurs ont-ils complexifié cette équation? C'est la manière de modéliser la division cellulaire qui rend les équations plus précises quand on parle de croissance cellulaire.

Pour les modèles à division non homogène, c'est à dire dans lequel on considère que plusieurs classes de taille peuvent se diviser en plusieurs classes de naissance, on citera notamment les travaux de Metz et Diekmann [64] qui considère que la division cellulaire a lieu pour des cellules dont la taille suit une distribution de probabilité  $f(p)$ .

$$\frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial V(a)x}{\partial a} = -\mu(a)x - b(a)x + 2 \int_a^1 \frac{f(p)}{p} b\left(\frac{a}{p}\right) x\left(t, \frac{a}{p}\right) dp$$

où  $a$  est la taille,  $p$  une variable aléatoire,  $V(a)$  vitesse de changement de taille,  $\mu(a)$  taux de mortalité,  $b(a)$  taux de cellules se divisant. Dans le cadre plus particulier du chemostat, on peut citer également les travaux de Arino [3] qui généralise le modèle à division homogène de Gage, Williams et Horton [30]:

$$\begin{aligned} x_{t+1} &= (1-d)A(s_t)x_t \\ s_{t+1} &= (1-d)(s_t - f(s_t)\mathbb{1}^t x_t) + ds_{in} \end{aligned}$$

où  $s$  est le substrat présent,  $d$  la dilution et  $s_{in}$  la quantité de substrat entrant,  $\mathbb{1}^t = (1 \dots 1)$  c'est à dire  $\mathbb{1}^t x_t = \sum_i x_t^{(i)}$ .

Pour les modèles à division homogène, c'est à dire qu'une seule classe de taille se divise, on peut citer les travaux de Gage, Williams et Horton [30] qui présentent un modèle discret (en temps et en structure),

plus tard ré-analysé par Smith [81] et Cushing [19]. La structure de tous ces modèles est identique à celle du modèle de Arino, cité précédemment, la différence vient de la définition de la matrice  $A(s_t)$  qui décrit la division notamment.

Il existe une version continue de ces modèles construite par Arino [2], où il décrit un modèle structuré en  $n$  classes de taille, à division homogène et symétrique.

$$\begin{aligned}\dot{x} &= A(s)x - dx \\ \dot{s} &= -\mu(s)\Gamma^t x - ds + ds_{in}\end{aligned}$$

où la matrice  $A(s)$  décrit le passage entre les différentes classes de taille et la division; elle dépend de  $\mu(s)$ , le taux spécifique de croissance et de  $\Gamma^t = (\gamma_1 \dots \gamma_n)$ . Nous reviendrons en détail sur ce modèle dans le paragraphe 2.5.2.

Toujours dans le cadre du chemostat, Cazzador [14] a lui étudié un modèle en équations différentielles ordinaires à division homogène où il a montré l'existence d'un cycle limite. Il a choisi deux classes de taille  $x_1$  et  $x_2$  et modélise le passage d'une classe à l'autre par un taux de transfert  $k_i(s)$ ; de plus, il considère que les cellules d'une classe de taille grandissent au sein de leur classe au taux  $\mu_i(s)$  avant de passer dans la classe supérieure .

$$\begin{aligned}x_1 &= (\mu_1(s) - d)x_1 - k_1(s)x_1 + k_2(s)x_2 \\ x_2 &= (\mu_2(s) - d)x_2 + k_1(s)x_1 - k_2(s)x_2 \\ \dot{s} &= d(s_{in} - s) - \frac{\mu_1(s)}{Y_1}x_1 - \frac{\mu_2(s)}{Y_2}x_2\end{aligned}\tag{2.1}$$

où  $s$  est la quantité de substrat,  $d$  le taux de dilution,  $s_{in}$  la quantité de substrat entrant. Les constantes  $Y_i$  font que le principe de conservation de la matière n'est pas vérifié. De plus pour définir les  $k_i$ , il utilise une description assez fine de la division cellulaire dans le cas de la levure de bière.

### Structuration par la position dans le cycle cellulaire

On pourra évoquer le modèle publié par Pascual et Caswell [73] pour qui la variable de structuration n'est plus la taille mais la position dans le cycle cellulaire et où l'unité considérée est le nombre de cellules. Le modèle en équations aux dérivées partielles proposé n'y est étudié que numériquement mais donne des résultats intéressants.

$$\begin{aligned}\frac{\partial x}{\partial t} + \frac{s}{1+s} \frac{\partial x}{\partial p} &= -(d+b)x \text{ pour } p \in [p_0; p_c] \\ \frac{\partial x}{\partial t} + \nu \frac{\partial x}{\partial p} &= -(d+b)x \text{ sinon} \\ \frac{ds}{dt} &= d(s_{in} - s) - \frac{s}{1+s} x_{tot}\end{aligned}$$

$s$  étant le substrat,  $x_{tot} = \int_p x(t,p)dp$  la population totale,  $p$  le paramètre de position dans le cycle cellulaire,  $b(p)$  le taux de croissance de cellule en fonction de la position dans le cycle,  $d$  taux de dilution,  $s_{in}$  le substrat entrant. Le paramètre  $p$  varie de 0 à 1, mod (1). Ainsi,  $p_0 = 0$  et  $0 < p_c < 1$  qui est une valeur du paramètre critique et qui définit le moment à partir duquel la croissance de la cellule est indépendante du substrat extérieur.

On prend comme condition aux limites  $\nu x(0,t) = 2 \int_p b(p)x(p,t)dp$  qui modélise le fait qu'une cellule mère donne deux cellules filles lorsque le paramètre  $p$  passe par la valeur 1 (c'est à dire repasse par 0). On y montre notamment l'existence de cycle limite pour certaines valeurs de paramètres. De plus, on peut y trouver une comparaison avec le modèle de Droop en décrivant la population par rapport à une variable supplémentaire: le quota intracellulaire. Là encore, des oscillations entretenues sont observées.

Ce modèle a été le point de départ de notre démarche de schématisation des comportements de populations structurées. En effet, nous avons voulu, en ayant une approche en équations différentielles ordinaires structurée suivant le cycle cellulaire, conserver le comportement produit par ce modèle.

## 2.5 Deux modèles structurés de croissance cellulaire

Nous allons revenir sur deux modèles structurés de croissance cellulaire qui seront cités tout au long de cette thèse.

### 2.5.1 Le modèle de Droop

Quand Droop [22] étudia l'effet du facteur limitant de croissance, la vitamine B<sub>12</sub>, sur l'algue *Monochrysis lutheri* dans une culture en chemostat, il constata que le modèle de Monod représentait assez mal les données qu'il venait d'obtenir.

En effet, le modèle de Monod 1.1 (p.22) est une vision simplifiée de la réalité et avait été validé pour la culture de bactéries. En particulier, ce modèle considère que la croissance et l'absorption de nutriment se font simultanément. De plus, en mode *batch* ( $d = 0$ ), s'il n'y a plus de substrat ( $s = 0$ ) alors la croissance des cellules s'arrête ( $\dot{x} = 0$ ). Or, on a pu observer au cours des expériences sur l'algue *Chlamydomonas reinhardtii* en mode *batch* (voir figure 2.2) que si  $s = 0$  alors la croissance des cellules continue. Une hypothèse pour expliquer ce phénomène est que les cellules font des réserves qu'elles utilisent pour grandir lorsqu'il n'y a plus de substrat extérieur.

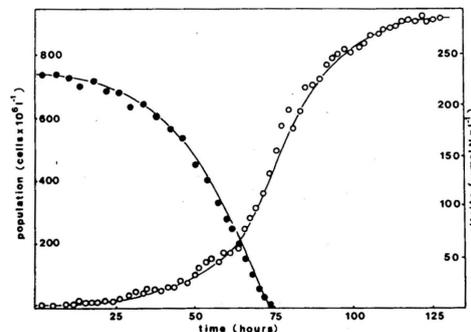


FIG. 2.2 Culture en batch de *Chlamydomonas reinhardtii* [70]. Les cercles vides représentent la population  $x$  et les cercles pleins le substrat  $s$ .

Pour vérifier cette hypothèse sur *Monochrysis lutheri*, le modèle de Droop introduit une nouvelle variable  $q$ , le *quota intracellulaire* qui représente la quantité d'élément limitant (ici, la vitamine B<sub>12</sub>) par unité de biomasse. Ainsi si  $x$  est la biomasse,  $qx$  représente la concentration totale en élément limitant présent dans la population cellulaire qui peut être mesurée expérimentalement: c'est en dosant les sédiments présent dans le chemostat que l'on peut déterminer la quantité d'élément limitant présente dans la cellule.

Le principal problème de cette variable est qu'elle ne permet pas de distinguer la quantité d'élément limitant stockée et celle métabolisée c'est à dire constitutive de la cellule. Ainsi, le phénomène de métabolisation ne peut pas être décrit précisément en utilisant les variables  $s$ ,  $q$ ,  $x$ . En basant un

modèle sur des réactions biochimiques à la différence de l'expérience comme dans le cas présent, nous pourrions résoudre ce problème (voir chapitre 4).

Les équations du modèle de Droop sont les suivantes:

$$\begin{array}{l|l} \dot{s} = & -\rho(s)x & \left| \begin{array}{l} -ds + ds_{in} \\ -d(qx) \\ -dx \end{array} \right. \\ \frac{\dot{q}}{q} = & \rho(s)x & \\ \dot{x} = & \mu(q)x & \end{array} \quad (2.2)$$

Partie biologique | Partie physique

L'équation  $qx$  est souvent remplacé par l'équation de  $q$  qui se déduit de (2.2)

$$\dot{q} = \rho(s) - \mu(q)q \quad (2.3)$$

La fonction  $\rho(s)$  est une fonction de *type Monod*, la fonction  $\mu(q)$  est une fonction croissante, positive, bornée à partir d'une certaine valeur de  $q$ .

Ce seuil représente la valeur en dessous de laquelle la croissance de la cellule n'est pas possible. C'est grâce aux expériences biologiques faites à l'équilibre qu'il a été validé.

Ce type de fonction de croissance n'est pas classique: c'est la encore un problème de ce modèle que nous résoudrons dans le chapitre 4.

### Hypothèses H 2.1

- $\rho(0) = 0$  et  $\rho(s)$  est une fonction  $\mathcal{C}^1$  positive, croissante et bornée.
- $\mu(q)$  est une fonction  $\mathcal{C}^1([q_m, +\infty[)$  positive, croissante et bornée vérifiant  $\mu(q_m) = 0$  ( $q_m > 0$ ).

Pour que ce système ait un sens biologique et soit bien posé, on prend comme conditions initiales  $s(0) \geq 0$ ,  $q(0) \geq q_m$  et  $x(0) > 0$ .

De plus, comme nous sommes dans un cadre biologique, les variables d'états devront toujours être dans l'ensemble  $\Omega = \{s \geq 0, q \geq q_m, x \geq 0\}$ . Cet ensemble est invariant pour (2.2).

Nous donnerons quelques propriétés du modèle de Droop, démontrées par Lange et Oyarsun [56].

### Hypothèse H 2.2 $\mu(s_{in}) > d$

Cette hypothèse assurera, quand elle est vérifiée, l'existence de l'équilibre non trivial.

### Proposition 2.3

*Le principe de conservation de la matière est vérifié pour ce modèle.*

#### Preuve :

Soit  $z = qx + s$  la quantité de matière totale présente dans le chemostat; l'équation dynamique  $\dot{z}$  vérifie:

$$\dot{z} = -dz + ds_{in} \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} z = s_{in}$$

qui est bien l'équation de conservation de la matière (1.3) donnée dans le chapitre 1. □

On résumera dans la proposition suivante le comportement dynamique du modèle.

### Proposition 2.4

*Sous l'hypothèse (H2.2), il existe deux états d'équilibres:*

- l'équilibre trivial (disparition de la culture)  $(0, q_1, s_{in})$  qui est instable;
- l'équilibre non trivial qui est globalement asymptotiquement stable sur l'intérieur du domaine  $\Omega$ .

**Preuve :**

Grâce au principe de conservation de la matière, l'étude du modèle est réduit à l'étude d'un système en deux dimension en utilisant le lemme de séparation A.1. Par le critère de Dulac A.3 et le théorème de Poincaré Bendixson A.8, on peut conclure à la stabilité globale de l'équilibre non trivial. ■

Le modèle de Droop a l'avantage d'être plus descriptif que celui de Monod. Par contre, son comportement mathématique ne présente qu'un comportement globalement attractif et ne permet pas de représenter les phénomènes d'oscillations entretenues observés chez certaines espèces.

Sur le plan de la modélisation, la notion de *quota* n'est pas très intuitive et ne permet pas une compréhension immédiate du modèle:

- ce quota ne permet pas de distinguer la consommation de la cellule et la façon dont elle grandit;
- la notion de seuil minimum d'azote total nécessaire à la croissance de la cellule n'est validée qu'empiriquement et à l'équilibre; elle nécessite une hypothèse appropriée  $\mu(q_m) = 0$  sur la fonction  $\mu$ , qui n'est plus une fonction classique de type Monod.

### 2.5.2 Un modèle structuré de croissance

Nous rapportons, ici, le modèle de Arino [2] construit en équations différentielles ordinaires en dimension  $n$  qui décrit la croissance, le passage des cellules entre les différentes classes et un phénomène de division homogène (seule la dernière classe de taille se divise). Ceci est représenté par le schéma suivant.

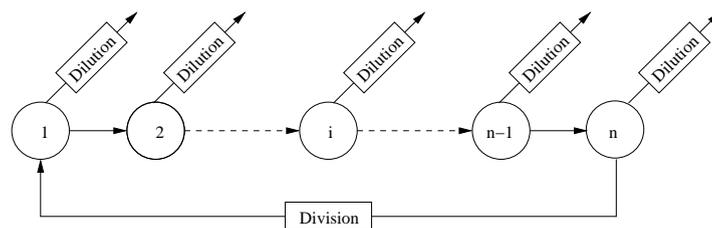
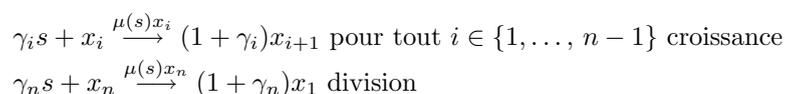


FIG. 2.3 Schéma du modèle [2].

On notera  $x_i$  la biomasse des cellules dans la classe de taille  $i$ ,  $\mu(s)$  le taux de croissance et de division. À la différence des modèles que nous avons présentés jusqu'à présent (Monod–Droop), ce modèle a été construit à partir des schémas réactionnels. C'est de cette façon que nous procéderons pour la formulation de nos modèles dans les chapitres qui suivent.

**Schémas réactionnels** – On représentera les phénomènes de croissance et de division par les schémas biochimiques suivants.



$\gamma_i$  sont des constantes strictement positives représentant les changements d'unités entre les différentes biomasses et le substrat.

**Partie biologique** – Elle se déduit grâce au même formalisme que la cinétique chimique rappelé dans le chapitre 1. Une unité de biomasse à la concentration  $x_i$  et  $\gamma_i$  de substrat à la concentration  $s$  sont consommées par la réaction lorsque  $(1 + \gamma_i)$  unités de biomasse à la concentration  $x_{i+1}$  sont produites à la vitesse  $\mu(s)x_i$  pour  $i = 1 \dots n$ . La formulation en équation différentielles ordinaires donne pour tout  $i$ :

$$\frac{1}{-\gamma_i} \dot{s} = \frac{1}{-1} \dot{x}_i = \frac{1}{1 + \gamma_i} \dot{x}_{i+1} = \mu(s)x_i$$

**Partie physique** – Elle dépend uniquement du flux de matière traversant le chemostat:

$$\begin{aligned} \dot{s} &= -ds + ds_{in} \\ \dot{x}_i &= -dx_i \text{ pour tout } i \in \{1, \dots, n\} \end{aligned}$$

En ajoutant la partie biologique et physique, on obtient le modèle suivant:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -\mu(s)x_1 + (1 + \gamma_n)\mu(s)x_n - dx_1 \\ &\vdots \\ \dot{x}_i &= -\mu(s)x_i + (1 + \gamma_{i-1})\mu(s)x_{i-1} - dx_i \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= -\mu(s)x_n + (1 + \gamma_{n-1})\mu(s)x_{n-1} - dx_n \\ \dot{s} &= \sum_{i=1}^n -\gamma_i \mu(s)x_i - ds + ds_{in} \end{aligned}$$

que l'on peut écrire sous la forme compacte suivante:

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu(s)Ax - dx \\ \dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x - ds + ds_{in} \end{cases}$$

avec  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $A$  une matrice de  $\mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ ,  $\Gamma^t = (\gamma_1 \dots \gamma_n)$ .

On prendra comme conditions initiales  $x_i(0) > 0$  pour tout  $i$ , et  $s(0) \geq 0$ . Nous donnerons quelques propriétés de ce modèle. Pour plus de détails, on se rapportera aux travaux de Arino [2].

### Proposition 2.5

*Le système vérifie le principe de conservation de la matière.*

**Preuve :**

Soit  $z = \mathbf{1}^t x + s$  la quantité de matière totale présente dans le chemostat. L'équation dynamique de  $z$  est la suivante:

$$\dot{z} = -dz + ds_{in} \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} z = s_{in}$$

qui vérifie l'équation (1.3) donnée dans le chapitre 1. □

De plus, le comportement général du système est donné par la proposition suivante.

### Proposition 2.6

*Si  $d < \mu(s_{in})$ , le système admet deux équilibres:*

- Un équilibre trivial instable  $(0, \dots, 0, s_{in})$ .
- Un équilibre non trivial globalement asymptotiquement stable.

Si  $d \geq \mu(s_{in})$ , le système admet pour seul équilibre l'équilibre non trivial, globalement asymptotiquement stable.

**Preuve :** [2]

Pour pouvoir décrire d'autres phénomènes que la croissance et la division, on peut rajouter dans le modèle précédent un phénomène de *mortalité cellulaire* ainsi qu'un phénomène de *maintenance*.

Le phénomène de mortalité est modélisé par la perte d'une certaine quantité de biomasse à la vitesse dépendant du substrat  $m(s)$ . Cette fonction est décroissante vérifiant  $m(0) = m_{max}$  et  $\lim_{s \rightarrow \infty} m(s) = 0$ . Ainsi, on ajoute à la **partie biologique** du système les termes suivant:

$$\dot{x}_i = -m(s)x_i \text{ pour tout } i \in \{1, \dots, n\}$$

Le phénomène de *maintenance* est caractérisé par le fait que les cellules n'utilisent pas tout le substrat absorbé pour leur croissance; il sera modélisé par la quantité  $M_{x_i} = (1 + \gamma_i)m_i$  avec  $m_i < 1$ .

On ajoute donc à la **partie biologique** du modèle les termes suivant:

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= -\mu(s)x_i + (1 + \gamma_{i-1})m_{i-1}\mu(s)x_{i-1} \text{ pour } i = 1, \dots, n \text{ mod } (n) \\ \dot{s} &= -\mu(s)\Gamma^t x \end{aligned}$$

Les modèles sont sous conservatifs; le principe de conservation de la matière n'est, en effet, plus vérifié: la dynamique des cellules mortes et l'énergie ne sont pas décrites. Mais l'existence et la stabilité des équilibres restent les mêmes que pour le modèle sans mortalité.

La méthodologie développée ici permet d'étudier une large classe de modèles, prenant en compte des phénomènes divers, en s'affranchissant de la contrainte de conservation de la matière. Cependant le comportement globalement attractif du système ne permet pas de représenter des comportements oscillatoires.

## 2.6 Conclusion

Par ce bref état de l'art, les caractéristiques des systèmes modélisant le cycle cellulaire et entraînant une richesse de comportement sont la structuration par la position dans son cycle, la modélisation précise de la division cellulaire et la possibilité de choisir une unité autre que la biomasse (nombre).

Le phénomène de croissance peut être lui précisé par la prise en compte de la mise en réserve de nutriments faite par la cellule.

Ce sont ces caractéristiques que nous exploiteront dans les chapitres suivants.



## 3. Modèles structurés de faible dimension

Dans ce chapitre, nous construirons et étudierons deux types de modèles structurés en taille de dimension 3. Les 2 classes de taille définies représentent la croissance et la division de la cellule. Un premier modèle en biomasse sera exhibé puis, pour décrire plus précisément la division cellulaire, un modèle en nombre sera construit. Le chapitre précédent suggère que la modélisation plus précise de la division cellulaire induit une richesse de comportement.

On ne tiendra pas compte, dans un premier temps, du phénomène de vieillissement cellulaire évoqué dans les chapitres 1 et 2; ce sera le sujet principal de la dernière section.

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans "Mathematical Modelling and Computing in Biology and Medicine, 5th ESMTB Conference 2002" [59]. Je tiens à remercier en particulier Claude Lobry pour ses remarques pertinentes qui ont permis l'aboutissement du modèle en nombre notamment.

### Contenu du chapitre

<b>3.1</b>	<b>Un modèle conservatif en biomasse</b>	<b>44</b>
3.1.1	Analyse du modèle: résultats préliminaires	46
3.1.2	Analyse du modèle: résultats principaux de convergence	52
3.1.3	Analyse en simulations	54
3.1.4	Conclusion	54
<b>3.2</b>	<b>Un modèle non conservatif en nombre</b>	<b>55</b>
3.2.1	Analyse du modèle: résultats et théorèmes préliminaires	57
3.2.2	Analyse du modèle: résultats principaux de convergence	62
3.2.3	Étude en simulations	64
3.2.4	Conclusion	64
<b>3.3</b>	<b>Prise en compte de la mortalité</b>	<b>65</b>
3.3.1	Description des modèles	65
3.3.2	Modèle en biomasse	66
3.3.3	Modèle en nombre	66
3.3.4	Simulations des modèles	67
3.3.5	Conclusion	67

### Pourquoi avoir choisi des modèles minimaux?

- Le choix de considérer deux stades d'évolution (deux classes de taille) permet de mettre en valeur les deux étapes fondamentales dans le cycle de vie d'une cellule à savoir sa croissance et sa division.

- De plus, ils permettent une étude mathématique assez simple à la différence des modèles en équations aux dérivées partielles ou aux équations différentielles ordinaires de dimension élevée.
- Malgré tout, ils conservent un comportement mathématique assez riche du fait de la structuration en taille et de la classe de systèmes bien particulière à laquelle ils appartiennent (systèmes compétitifs). Avant d'explicitier de façon plus formelle ces deux modèles, revenons sur quelques hypothèses assez générales et notations qui seront valables dans tout le reste du chapitre.

**Hypothèses biologiques** – Nous considérons un chemostat bien mélangé (homogène en espace) et une population cellulaire soumise à un seul élément limitant.

De plus, nous étudions le cas de division homogène (la division se produit pour une seule classe de taille) et symétrique, c'est à dire qu'une cellule mère donne deux cellules filles de taille égale. Nous faisons l'hypothèse que toute la matière absorbée par les cellules est utilisée pour leur croissance et leur division.

**Hypothèses de modélisation** – La concentration des cellules au sein de chaque classe est exprimée selon le cas, en biomasse ou en nombre. Dans les modèles construits, la croissance et le transfert (resp. la division et le transfert) d'une classe de taille à l'autre sont modélisés par une seule fonction: on ne tient pas compte du phénomène de mise en réserve. Cette fonction prend différentes formes suivant que les cellules mères ou filles se divisent ou grandissent.

**Notations** – Notons  $x_2$  la concentration en biomasse ou en nombre de cellules mères,  $x_1$  la concentration ou le nombre de cellules filles et  $s$  la concentration du substrat (élément limitant). Nous utilisons les notations habituelles liées au chemostat:  $d$  la dilution, et  $s_{in}$  la concentration de substrat entrant.

**Parallèle avec le modèle en équations aux dérivées partielles de Pascual [73]** – Le but des deux modèles en équations différentielles ordinaires que nous allons construire est de "simplifier" le modèle de Pascual en conservant la structuration suivant le cycle cellulaire et le fait qu'une cellule mère donne deux cellules filles à un moment précis du cycle en prenant en compte le nombre de cellules.

Ainsi, mettre en évidence deux classes de taille, mère-fille, permet de rendre compte de la division d'une cellule mère. En considérant le nombre de cellules, on peut décrire, en plus, le fait qu'une cellule mère donne deux cellules filles. Ainsi, les caractéristiques principales du modèle de Pascual semblent être préservées. On espère alors pouvoir démontrer l'existence d'oscillations entretenues.

### 3.1 Un modèle conservatif en biomasse

Pour commencer, nous nous plaçons dans le cas où l'unité considérée est la biomasse; c'est le plus classique en général.

La division et la croissance cellulaire sont modélisées par deux fonctions différentes. On donne alors une précision sur le phénomène de division par rapport au phénomène de croissance. Ces deux fonctions sont des fonctions dépendant de l'élément limitant. Ces phénomènes sont schématisés par le dessin 3.1. Comme dans la construction du modèle de Monod dans le chapitre 1, la modélisation prend en compte deux choses: la **partie biologique** et la **partie physique**. On notera  $\mu_1(s)$  le taux de croissance et  $\mu_2(s)$  le taux de division. Avant de préciser ces deux parties, décrivons ces phénomènes par des schémas réactionnels.

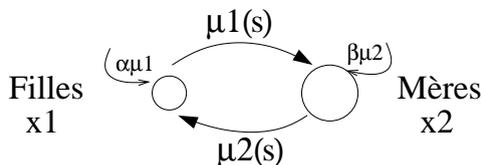
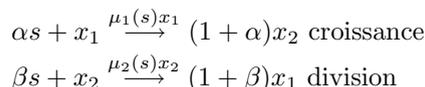


FIG. 3.1 Schéma du modèle

**Schémas réactionnels** – On représente les phénomènes de croissance et de division par les réactions suivantes.



$\alpha$  et  $\beta$  sont des constantes strictement positives.

Grâce à ces schémas, nous pouvons décrire précisément la partie biologique du modèle.

**Partie biologique** – Lors du phénomène de croissance,  $\alpha$  unités de substrat et une unité de biomasse  $x_1$  sont consommées par la réaction lorsque  $(1 + \alpha)$  unités de biomasse  $x_2$  sont produites à la vitesse  $\mu_1(s)x_1$ :

$$\frac{1}{-\alpha} \dot{s} = \frac{1}{-1} \dot{x}_1 = \frac{1}{1 + \alpha} \dot{x}_2 = \mu_1(s)x_1$$

Lors du phénomène de division,  $\beta$  unités de substrat et une unité de  $x_2$  sont consommées par la réaction lorsque  $(1 + \beta)$  unités de  $x_1$  sont produites à la vitesse  $\mu_2(s)x_2$ :

$$\frac{1}{-\alpha} \dot{s} = \frac{1}{-1} \dot{x}_1 = \frac{1}{1 + \alpha} \dot{x}_2 = \mu_2(s)x_2$$

**Partie physique** – Elle dépend uniquement des flux de matière:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -dx_1 \\ \dot{x}_2 &= -dx_2 \\ \dot{s} &= -ds + ds_{in} \end{aligned}$$

En ajoutant la partie biologique et la partie physique, on obtient le modèle suivant:

$$\begin{array}{l} \dot{x}_1 = \\ \dot{x}_2 = \\ \dot{s} = \end{array} \begin{array}{l} -\mu_1(s)x_1 + (1 + \beta)\mu_2(s)x_2 \\ (1 + \alpha)\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 \\ -\alpha\mu_1(s)x_1 - \beta\mu_2(s)x_2 \end{array} \left| \begin{array}{l} -dx_1 \\ -dx_2 \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right. \quad (3.1)$$

Partie biologique                      Partie physique

On prendra comme conditions initiales, pour que le système ait un sens biologique et soit bien posé,  $x_1(0) > 0$ ,  $x_2(0) > 0$  et  $s(0) \geq 0$ .

Le cadre biologique dans lequel ce modèle est construit nous conduit à faire quelques hypothèses:

### Hypothèses Biologiques $H_B$ 3.1

- (a) Les fonctions de croissance et de division sont différentes et de type Monod.
- (b) Les variables de population  $x_1$ ,  $x_2$  et de substrat  $s$  sont toujours positives.

Ces hypothèses biologiques se traduisent mathématiquement par les hypothèses suivantes.

### Hypothèses H 3.2

- (a)  $\mu_1 \neq \mu_2$ .  $\mu_i(0) = 0$  et  $\mu_i(s)$  est une fonction croissante, positive, bornée pour  $i = 1, 2$ .
- (b) Le domaine d'étude du système (3.1) est  $\mathbb{R}_+^3$ .

On démontrera que le domaine d'étude, imposé par la biologie est en fait un domaine invariant pour le modèle que nous avons construit.

### 3.1.1 Analyse du modèle : résultats préliminaires

Avant tout chose, donnons une hypothèse supplémentaire assurant l'existence et l'unicité d'une solution (théorème de Cauchy Lipschitz [77]).

### Hypothèses H 3.3

- Les fonctions  $\mu_i(s)$  pour  $i = 1, 2$  sont des fonctions continûment différentiables sur  $\mathbb{R}_+$ .

Dans ce paragraphe, nous donnons quelques propriétés du système (3.1) sur l'existence des états d'équilibres, sur la conservativité, et l'existence d'un domaine invariant. Ensuite, nous passons à l'analyse locale du système en utilisant des techniques classiques de linéarisation autour des points d'équilibre.

**Hypothèse H 3.4** Soit  $g(s) = \mu_1(s)\mu_2(s)(\alpha + \beta + \alpha\beta) - (\mu_1(s) + \mu_2(s))d$ .

- $g(s_{in}) > d^2$ .

Cette hypothèse, quand elle est vérifiée, permet d'assurer l'existence d'un deuxième point d'équilibre.

### Proposition 3.5

Le point de lessivage  $(0, 0, s_{in})$  est le point d'équilibre trivial du système (3.1). Sous l'hypothèse (H3.4), le point  $x_1^* > 0$ ,  $x_2^* > 0$ ,  $s^* > 0$  sera l'équilibre non trivial du système (3.1).

### Preuve :

Pour évaluer les états d'équilibre du système, on doit résoudre le système suivant:

$$\begin{cases} -\mu_1(s)x_1 + (1 + \beta)\mu_2(s)x_2 - dx_1 = 0 \\ (1 + \alpha)\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 - dx_2 = 0 \\ -\alpha\mu_1(s)x_1 - \beta\mu_2(s)x_2 - ds + ds_{in} = 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

- On vérifie facilement que le point  $(0, 0, s_{in})$  est toujours une solution du système.
- Reste à vérifier que sous l'hypothèse (H3.4), le point  $x_1^* > 0$ ,  $x_2^* > 0$ ,  $s^* > 0$ , l'équilibre non trivial, est unique. Il est défini tel que:

$$x_2^* = \frac{d + \mu_1(s^*)}{(1 + \beta)\mu_2(s^*)}x_1^* = \frac{(1 + \alpha)\mu_1(s^*)}{\mu_2(s^*) + d}x_1^*$$

$$-\alpha\mu_1(s^*)x_1^* - \beta\mu_2(s^*)x_2^* - ds^* + ds_{in} = 0$$

C'est à dire:

$$d^2 + (\mu_1(s^*) + \mu_2(s^*))d - \mu_1(s^*)\mu_2(s^*)(\alpha + \beta + \alpha\beta) = 0$$

Soit encore en posant

$$f(s) = \frac{\mu_1(s)\mu_2(s)}{\mu_1(s) + \mu_2(s)}$$

$$h(s) = \frac{d^2}{(\alpha + \beta + \alpha\beta)(\mu_1(s) + \mu_2(s))} + \frac{d}{\alpha + \beta + \alpha\beta}$$

on obtient que  $s^*$  est solution de l'équation suivante:

$$f(s^*) = h(s^*)$$

Pour démontrer que cette équation a une unique solution, il suffit d'étudier les fonctions  $f(s)$  et  $g(s)$ .

Nous allons prouver pour cela que:

- (i) la fonction  $f(s)$  est **strictement croissante** sur  $\mathbb{R}_+$  et à valeurs positives;
- (ii) la fonction  $h(s)$  est **strictement décroissante** sur  $\mathbb{R}_+$  et à valeurs positives;
- (iii)  $\min f(s) < \max h(s)$  et  $f(s_{in}) > \min h(s)$ ;
- (iv) l'équation  $f(s) = h(s)$  a une unique solution  $s^* \in ]0; s_{in}]$ .

**Démontrons (i).** Avant tout, remarquons que la limite en 0 de  $f(s)$  est finie; en effet, en utilisant l'hypothèse que  $\mu_i(0) = 0$  pour  $i = 1, 2$ , c'est à dire que  $\mu_i(s) \stackrel{0}{\sim} k_i s$ , on a:

$$f(s) \stackrel{0}{\sim} \frac{k_1 k_2 s}{k_1 + k_2} \Rightarrow \lim_{s \rightarrow 0} f(s) = 0$$

De plus, les fonctions  $\mu_i(s)$  étant à valeurs strictement positives sur  $\mathbb{R}^+$ , on aura:

$$f(s) > 0 \text{ pour tout } s \in \mathbb{R}^+$$

Calculons à présent le numérateur de la dérivée de  $f(s)$  (suffisant pour connaître le signe de  $f'(s)$ ):

$$Num\{f'(s)\} = \mu_1'(s)\mu_2(s)^2 + \mu_2'(s)\mu_1(s)^2 > 0 \text{ pour } s \in \mathbb{R}^+$$

La fonction  $f(s)$  est bien strictement croissante et à valeurs positives sur  $\mathbb{R}^+$ .

**Démontrons (ii).** Avant tout, remarquons que la limite en 0 de  $h(s)$  est infinie; en effet, en utilisant l'hypothèse que  $\mu_i(0) = 0$  pour tout  $i = 1, 2$ , on a:

$$\lim_{s \rightarrow 0} h(s) = +\infty$$

De plus, les fonctions  $\mu_i(s)$  étant à valeurs strictement positives sur  $\mathbb{R}^+$ , on aura:

$$h(s) > 0 \text{ pour tout } s \in \mathbb{R}^+$$

Calculons le numérateur de la dérivée de  $h(s)$ :

$$Num\{h'(s)\} = -d^2(\alpha + \beta + \alpha\beta)(\mu_1'(s) + \mu_2'(s)) < 0 \text{ pour } s \in \mathbb{R}^+$$

La fonction  $h(s)$  est bien strictement décroissante et à valeurs positives sur  $\mathbb{R}^+$ .

**Démontrons (iii).** On a:

$$\min f(s) = 0 \text{ et } \max h(s) = +\infty$$

$$\max f(s) = f(s_{in}) \text{ et } \min h(s) = h(s_{in})$$

On a bien vérifié que  $\min f(s) < \max h(s)$ ; reste à voir que  $\max f(s) > \min h(s)$ :

$$f(s_{in}) > h(s_{in}) \Leftrightarrow g(s_{in}) > d^2$$

ce qui est toujours vérifié par l'hypothèse (H3.4). On a bien démontré que  $\min f(s) < \max h(s)$  et  $\max f(s) > \min h(s)$ .

**Démontrons (iv).** Directement en appliquant les points (i), (ii), (iii), on obtient que l'équation:

$$f(s) = h(s)$$

a une unique solution  $s^*$  qui est dans l'intervalle  $]0; s_{in}]$ .

On a donc bien démontré que l'équilibre non trivial est unique: à un  $s^*$  correspond un unique couple  $x_1^*, x_2^*$ .  $\square$

Démontrons que le système (3.1) est conservatif. Cette propriété sera utilisée par la suite pour simplifier l'étude du comportement asymptotique du système.

### Proposition 3.6

*Le principe de conservation de la matière est vérifiée, et les variables d'états sont bornées.*

**Preuve :**

• Considérons la variable  $z = x_1 + x_2 + s$  quantité totale de matière dans le chemostat. Son équation dynamique vérifie (1.3); en effet, on a:

$$\dot{z} = -dz + ds_{in} \Rightarrow z(t) = (z(0) - s_{in})e^{-dt} + s_{in}$$

De plus, pour des conditions initiales telles que  $z(0) > s_{in}$ , on aura  $z(t) < z(0)$  et sinon,  $z(t) < s_{in}$ . Les variables sont donc bornées car  $z(t)$  est définie positive.  $\square$

Vérifions que le domaine d'étude imposé par la biologie est un domaine invariant pour le système (3.1).

### Proposition 3.7

*Sous les hypothèses (H3.2), le domaine d'étude fermé  $\mathbb{R}_+^3$  est invariant pour le système (3.1).*

**Preuve :**

• Pour démontrer l'invariance d'un tel domaine, on prouve la répulsivité ou l'invariance des faces de l'orthant  $\mathbb{R}_+^3$  en évaluant  $\dot{x}_1$ ,  $\dot{x}_2$  et  $\dot{s}$  en  $x_1 = 0$ ,  $x_2 = 0$  et  $s = 0$ .

On obtient alors:

$$\begin{aligned} \dot{x}_{1(x_1=0)} &= (1 + \beta)\mu_2(s)x_2 \geq 0 \\ \dot{x}_{2(x_2=0)} &= (1 + \alpha)\mu_1(s)x_1 \geq 0 \\ \dot{s}_{(s=0)} &= ds_{in} > 0 \end{aligned}$$

Ainsi, les plans de l'orthant positif sont soit répulsifs soit invariants.  $\square$

**Remarque**— Remarquons que  $U = \mathbb{R}_+^2 \times [0; s_{in}]$ , domaine fermé, est invariant pour le système (3.1). En effet, le calcul de  $\dot{s}$  en  $s = s_{in}$  donne  $\dot{s}_{(s=s_{in})} = -\alpha\mu_1(s_{in})x_1 - \beta\mu_2(s_{in})x_2 < 0$  qui permet de conclure que  $s = s_{in}$  n'est pas franchissable pour des conditions initiales dans  $U$ .

On choisit comme conditions initiales acceptables  $x_1(0) > 0$ ,  $x_2(0) > 0$  et  $s(0) \geq 0$ . On veut aussi vérifier que l'intérieur du domaine d'étude est invariant asymptotiquement; pour ce faire, on donne

les directions d'instabilité et de stabilité associées au point de lessivage  $(0,0,s_{in})$  qui est sur une des frontières du domaine d'étude.

**Remarque**– Par abus de langage, on parle ici de *variété stable* (resp. *instable*) d'un point d'équilibre pour définir la *variété stable du système linéarisé* (resp. *instable*) en ce point. On rappelle que la variété stable ou instable du système linéarisé autour d'un point d'équilibre est l'espace engendré par les directions propres associées aux valeurs propres négatives ou positives de la jacobienne évaluée en ce point.

### Proposition 3.8

Sous les hypothèses (H3.4), (H3.3) et (H3.2), le point d'équilibre trivial  $(0, 0, s_{in})$  est hyperbolique et localement instable; sa direction d'instabilité traverse le domaine  $\mathbb{R}_+^3$ ; l'intersection entre sa variété stable, et le domaine  $\mathbb{R}_+^3$  est réduite à la droite d'équation  $\{x_1 = 0 \text{ et } x_2 = 0\}$ .

L'intérieur du domaine  $\mathbb{R}_+^3$  est donc asymptotiquement invariant.

**Preuve :**

• Démontrons sous l'hypothèse (H3.4) (le point non trivial existe), l'instabilité du point de lessivage. En évaluant la matrice jacobienne au point de lessivage  $(0, 0, s_{in})$  dans la base  $(x_1, x_2, s)$ , on obtient:

$$J_{wo} = \begin{pmatrix} -\mu_1(s_{in}) - d & (1 + \beta)\mu_2(s_{in}) & 0 \\ (1 + \alpha)\mu_1(s_{in}) & -\mu_2(s_{in}) - d & 0 \\ -\alpha\mu_1(s_{in}) & -\beta\mu_2(s_{in}) & -d \end{pmatrix}$$

$-d$  est une valeur propre triviale; les deux autres valeurs propres sont celles de la sous matrice  $B$  définie telle que:

$$B = \begin{pmatrix} -\mu_1(s_{in}) - d & (1 + \beta)\mu_2(s_{in}) \\ (1 + \alpha)\mu_1(s_{in}) & -\mu_2(s_{in}) - d \end{pmatrix}$$

On a, en utilisant l'hypothèse (H3.4) d'existence de l'équilibre non trivial:

$$\begin{aligned} \text{tr}(B) &< 0 \\ \det(B) &= d^2 - g(s_{in}) < 0 \end{aligned}$$

On en déduit que la matrice  $B$  a une valeur propre négative et une positive donc l'équilibre de lessivage est instable. De plus, n'ayant aucune valeur propre nulle, le point de lessivage sera hyperbolique.

• Cherchons alors la direction d'instabilité du point de lessivage. Calculons alors le vecteur propre  $v_{inst} = (v_1, v_2, v_3)^t$  associé à la valeur propre  $\lambda_1 > 0$  défini tel que:

$$J_{wo}v_{inst} = \lambda_1 v_{inst}$$

On doit donc résoudre le système:

$$\begin{cases} (\lambda_1 + d)v_3 + \alpha\mu_1(s_{in})v_1 + \beta\mu_2(s_{in})v_2 = 0 \\ (-\mu_1(s_{in}) - d - \lambda_1)v_1 + (1 + \beta)\mu_2(s_{in})v_2 = 0 \\ (1 + \alpha)\mu_1(s_{in})v_1 + (-\mu_2(s_{in}) - d - \lambda_1)v_2 = 0 \end{cases}$$

On obtient:

$$v_{inst} = \begin{pmatrix} \frac{(1 + \beta)\mu_2(s_{in})}{\mu_1(s_{in}) + d + \lambda_1} \\ 1 \\ \frac{-\alpha\mu_1(s_{in})v_1}{\lambda_1 + d} - \frac{\beta\mu_2(s_{in})}{\lambda_1 + d} \end{pmatrix}$$

Étant en  $(0,0,s_{in})$  et dans la base  $(x_1,x_2,s)$ , la direction propre engendrée par  $v_{inst}$  traverse bien le domaine  $\mathbb{R}_+^3$ : les deux premières coordonnées sont positives et la troisième est négative.

- Calculons les vecteurs propres associés aux valeurs propres négatives suivantes:

$$-d$$

$$\frac{-\mu_1(s_{in}) - \mu_2(s_{in}) - 2d - \sqrt{(\mu_1(s_{in}) + \mu_2(s_{in}) + 2d)^2 + 4(g(s_{in}) - d^2)}}{2} = \lambda_2$$

Les calculs sont les mêmes que pour le point précédent; on obtient ainsi pour vecteur propre associé à  $-d$ :

$$v_{-d} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Pour le vecteur propre associé à  $\lambda_2$ :

$$v_{\lambda_2} = \begin{pmatrix} \frac{(1+\beta)\mu_2(s_{in})}{\mu_1(s_{in}) + d + \lambda_2} \\ 1 \\ \frac{-\alpha\mu_1(s_{in})v_1}{\lambda_2 + d} - \frac{\beta\mu_2(s_{in})}{\lambda_2 + d} \end{pmatrix}$$

La première coordonnée est négative; en effet:

$$\mu_1(s_{in}) + d + \lambda_2 = \frac{\mu_1(s_{in}) - \mu_2(s_{in}) - \sqrt{(\mu_1(s_{in}) + \mu_2(s_{in}) + 2d)^2 + 4(g(s_{in}) - d^2)}}{2} \quad (3.3)$$

D'après l'hypothèse 3.4,  $g(s_{in}) - d^2 > 0$  et donc:

$$\sqrt{(\mu_1(s_{in}) + \mu_2(s_{in}) + 2d)^2 + 4(g(s_{in}) - d^2)} > \mu_1(s_{in}) + \mu_2(s_{in}) + 2d$$

Ainsi, en majorant l'équation (3.3), on trouve:

$$\mu_1(s_{in}) + d + \lambda_2 < -\mu_2(s_{in}) - d < 0$$

On peut conclure que la première coordonnée est strictement négative. Le signe de la troisième coordonnée n'influe pas sur la variété stable engendrée par ces deux vecteurs propres  $v_{-d}$  et  $v_{\lambda_2}$ .

L'intersection entre cette variété et le domaine  $\mathbb{R}_+^3$  est bien la droite d'équation  $\{x_1 = 0 \text{ et } x_2 = 0\}$ .

- Ainsi la variété stable du point de lessivage est à l'extérieur de l'orthant positif autour de ce point. Pour une condition initiale à l'intérieur du domaine, le point de lessivage n'est pas atteignable. L'intérieur de  $\mathbb{R}_+^3$  est donc asymptotiquement invariant. Pour être plus précis, on pourra consulter le théorème de Butler et Mac Gehee 3.10 donné p.52, qui assure que le point de lessivage ne peut pas être dans l'ensemble limite d'un point de l'intérieur de  $\mathbb{R}_+^3$ .  $\square$

**Remarque**– Si l'hypothèse (H3.4) n'est pas vérifiée (le point non trivial n'existe pas), alors  $(0, 0, s_{in})$  sera localement stable. En reprenant le calcul de la jacobienne en  $(0,0,s_{in})$ , on a:

$$-d \text{ valeur propre trivial de } J_{wo}, \text{tr}(B) < 0 \text{ et } \det(B) = d^2 - g(s_{in}) > 0 \text{ (H3.4) n'est pas vérifiée}$$

Ainsi les trois valeurs propres de  $J_{wo}$  sont négatives et on peut conclure que l'équilibre de lessivage si le point non trivial n'existe pas est localement stable.

En d'autres termes, la seule possibilité pour atteindre l'équilibre de lessivage est que le système soit initialisé sur la variété stable de ce point c'est à dire sur la droite d'équation  $\{x_1 = 0, x_2 = 0\}$ . Ainsi, on peut conclure que l'intérieur de l'ensemble  $\mathbb{R}_+^3$  sera invariant (voir Butler MacGehee p.52).

En utilisant le changement de variable  $x_2, s, z = x_1 + x_2 + s$ , on écrit le système (3.1) sous la forme:

$$\begin{cases} \dot{x}_2 = (1 + \alpha)\mu_1(s)(z - s - x_2) - \mu_2(s)x_2 - dx_2 = f_1(x_2, s, z) \\ \dot{s} = -\alpha\mu_1(s)(z - s - x_2) - \beta\mu_2(s)x_2 - ds + ds_{in} = f_2(x_2, s, z) \\ \dot{z} = -dz + ds_{in} = f_3(z) \end{cases} \quad (3.4)$$

### Proposition 3.9

*Sous les hypothèses (H3.4), (H3.2) et (H3.3), le point non trivial sera localement asymptotiquement stable.*

**Preuve :**

On utilise les techniques classiques de linéarisation autour du point d'équilibre non trivial  $(x_2^*, s^*, s_{in})$ . Le calcul de la jacobienne en ce point donne (on notera  $\mu_i(s^*) = \mu_i$  et  $\mu'_i(s^*) = \mu'_i$  pour alléger l'écriture):

$$J^* = \begin{pmatrix} -(1 + \alpha)\mu_1 - \mu_2 - d & -(1 + \alpha)\mu_1 + (1 + \alpha)\mu'_1(s_{in} - s^* - x_2^*) - \mu'_2 x_2^* & (1 + \alpha)\mu_1 \\ \alpha\mu_1 - \beta\mu_2 & \alpha\mu_1 - \alpha\mu'_1(s_{in} - s^* - x_2^*) - \beta\mu'_2 x_2^* - d & -\alpha\mu_1 \\ 0 & 0 & -d \end{pmatrix}$$

$-d < 0$  est une valeur propre trivial de la matrice  $J^*$ ; les deux autres valeurs propres sont associées à la sous matrice  $C$ :

$$C = \begin{pmatrix} -(1 + \alpha)\mu_1 - \mu_2 - d & -(1 + \alpha)\mu_1 + (1 + \alpha)\mu'_1(s_{in} - s^* - x_2^*) - \mu'_2 x_2^* \\ \alpha\mu_1 - \beta\mu_2 & \alpha\mu_1 - \alpha\mu'_1(s_{in} - s^* - x_2^*) - \beta\mu'_2 x_2^* - d \end{pmatrix}$$

On a:

$$\text{tr}(C) < 0$$

En utilisant la définition de  $(x_2^*, s^*)$ :

$$(1 + \alpha)\mu_1(-\alpha\mu_1 + \beta\mu_2) = (d - \alpha\mu_1)(d + (1 + \alpha)\mu_1 + \mu_2)$$

on obtient comme expression du déterminant:

$$\det(C) = \underbrace{((1 + \alpha)\mu_1 + \mu_2 + d)}_a \underbrace{(\alpha\mu'_1(s_{in} - s^* - x_2^*) + \beta\mu'_2 x_2^*)}_{a'} + \underbrace{(-\alpha\mu_1 + \beta\mu_2)}_b \underbrace{((1 + \alpha)\mu'_1(s_{in} - s^* - x_2^*) - \mu'_2 x_2^*)}_{b'}$$

qui s'écrit encore en ajoutant les termes  $aa_1, bb_1, a'a'_1$  et  $b'b'_1$ :

$$\det(C) = \underbrace{0}_{aa_1 + bb_1} + \underbrace{\beta d \mu'_2 x_2^*}_{a'a'_1 + b'b'_1} > 0$$

On vient de démontrer que  $C$  a deux valeurs propres négatives donc le point d'équilibre non trivial s'il existe est localement asymptotiquement stable.  $\square$

Sous l'hypothèse (H3.4), il existe deux états d'équilibre pour le système (3.1): l'équilibre de lessivage et l'équilibre non trivial. Le premier est localement instable, le deuxième est localement stable. Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, alors il existe un unique point d'équilibre: le point de lessivage qui sera localement stable.

### 3.1.2 Analyse du modèle : résultats principaux de convergence

Nous nous intéresserons dans cette section au comportement asymptotique du système (3.1).

L'étude locale du paragraphe précédent suggère que si l'hypothèse (H3.4) est vraie alors le système converge vers l'équilibre non trivial; si cette hypothèse n'est plus vérifiée, alors le point de lessivage est globalement asymptotiquement stable.

Avant tout, commençons par donner quelques propriétés supplémentaires sur ce système en utilisant le théorème de Butler-McGehee (voir [80]).

**Théorème 3.10** *Soit le système*

$$\dot{y} = f(y) \quad y \in \mathbb{R}^n \text{ et } y(0) = x \quad (3.5)$$

*Supposons que  $P$  est un point d'équilibre hyperbolique de (3.5) qui est dans  $\omega(x)$ , l'ensemble  $\omega$ -limite de  $\gamma^+(x)$  (orbite positive issue de  $x$ ), mais qui n'est pas l'ensemble  $\omega$ -limite entier ( $P$  n'est pas localement stable). Alors,  $\omega(x)$  (différent de  $P$ ) a une intersection non triviale avec les variétés stable et instable de  $P$ .*

Pour la plupart des systèmes que nous étudierons, les frontières du cône positif sont des ensembles invariants et il y a un seul point d'équilibre sur les bords. Un point d'équilibre  $P$  sur les bords du domaine dont la variété stable est contenue dans les frontières ne pourra pas être dans l'ensemble  $\omega$ -limite d'un point appartenant à l'intérieur du cône positif.

En effet, l'ensemble  $\omega$ -limite ne peut pas être égal à  $P$  car les points initiaux n'appartiennent pas à la variété stable de  $P$ . Si l'ensemble limite contient  $P$  alors par le théorème de Butler-McGehee, il doit aussi contenir un point de la variété stable de  $P$  distinct de  $P$ ; ainsi, il doit contenir la fermeture de l'orbite complète issue de ce point car un ensemble  $\omega$ -limite est fermé et invariant. Or ceci conduit à une contradiction, car les orbites dans la variété stable de  $P$  sont soit non bornées soit leurs ensembles limites contiennent des points sources.

Or dans notre cas, on sait que les solutions sont bornées et qu'il n'y a qu'un seul équilibre sur le bord. Donc ce point ne peut pas être dans un ensemble  $\omega$ -limite d'une condition initiale à l'intérieur du domaine.

Ainsi, notre stratégie pour démontrer que le système (3.1) tend vers l'équilibre non trivial consiste en plusieurs points:

- Considérer le système réduit en dimension 2 en utilisant le principe de conservation de la matière.
- Appliquer le théorème de Poincaré-Bendixson: éliminer la possible existence d'un cycle limite (critère de Bendixson), prouver que seul le point d'équilibre non trivial peut appartenir à l'ensemble  $\omega$ -limite

d'une condition initiale à l'intérieur du domaine  $z = s_{in}$  (Butler-McGehee), enfin éliminer la possibilité de chaînes d'équilibres ou d'orbites homoclines (stabilité locale).

- Conclure à la stabilité globale du point non trivial sur l'intérieur de ce domaine.

On considère donc le système (3.4) équivalent au système (3.1) pour faire notre étude.

### Proposition 3.11

Si l'hypothèse (H3.4) est vérifiée, l'équilibre non trivial est globalement asymptotiquement stable sur l'intérieur du domaine  $\mathbb{R}_+^3$ .

**Preuve :**

- L'équation  $\dot{z} = -dz + ds_{in}$  est globalement stable et les variables d'états sont bornées d'après la proposition 3.6.

- Considérons la restriction du système (3.1) en dimension 2 sur le plan  $z = s_{in}$  défini par:

$$\begin{cases} \dot{x}_2 = (1 + \alpha)\mu_1(s)(s_{in} - s - x_2) - \mu_2(s)x_2 - dx_2 = f_1(x_2, s) \\ \dot{s} = -\alpha\mu_1(s)(s_{in} - s - x_2) - \beta\mu_2(s)x_2 - ds + ds_{in} = f_2(x_2, s) \end{cases} \quad (3.6)$$

- D'après le théorème de Poincaré-Bendixson, dans le plan  $z = s_{in}$  qui est un fermé, l'ensemble  $\omega$ -limite de  $(x_2(0), s(0))$  contient soit **(i)** un point d'équilibre soit **(ii)** une orbite fermée soit **(iii)** un point d'équilibre et une orbite homocline de ce point ou une chaîne de points d'équilibres.

**Démontrons que le point (ii) ne peut pas se produire.** L'étude du signe de la trace de la jacobienne de ce système permettra de conclure:

$$J = \begin{pmatrix} -(1 + \alpha)\mu_1(s) - \mu_2(s) - d & -(1 + \alpha)\mu_1(s) + (1 + \alpha)\mu_1'(s)(s_{in} - s - x_2) - \mu_2'(s)x_2 \\ \alpha\mu_1(s) - \beta\mu_2(s) & \alpha\mu_1(s) - \alpha\mu_1'(s)(s_{in} - s - x_2) - \beta\mu_2'(s)x_2 - d \end{pmatrix}$$

Comme la trace de cette matrice est négative dans le plan  $z = s_{in}$  ( $s_{in} - s - x_2 > 0$ ) et ne change pas de signe dans ce domaine, on peut conclure, en utilisant le critère de Bendixson (voir Annexe A), qu'il n'y a pas d'orbite fermée pour ce système.

**Démontrons le point (i).** Supposons que l'ensemble  $\omega$ -limite de  $(x_2(0), s(0))$  contient le point de lessivage  $(0, s_{in})$ , alors d'après le théorème de Butler-McGehee 3.10, comme ce point est hyperbolique et localement instable (proposition 3.8), l'ensemble limite ne peut être réduit à ce point et doit avoir une intersection non triviale avec la variété stable et instable de ce point.

Or d'après la proposition 3.8, l'intersection entre la variété stable et  $\mathbb{R}_+^3$  est la droite d'équation  $x_1 = 0$  et  $x_2 = 0$ . C'est à dire que l'intersection entre cette droite et le plan  $z = s_{in}$  est réduite au point de lessivage  $(0, s_{in})$  donc la variété stable du point d'équilibre est le point lui-même d'où la contradiction. Ainsi, l'ensemble  $\omega$ -limite de  $(x_2(0), s(0))$  ne peut contenir que le point d'équilibre non trivial.

**Démontrons que le point (iii) ne peut pas se produire.** Comme le point d'équilibre non trivial est localement stable, il n'existe pas de chaîne possible entre les deux équilibres. De plus, le  $(x_2^*, s^*)$  étant localement stable d'après la proposition 3.9, il n'existe pas d'orbite homocline issue de ce point.

Ainsi, l'ensemble  $\omega$ -limite de  $(x_2(0), s(0))$  est réduit à  $(x_2^*, s^*)$ . On a montré que  $(x_2^*, s^*)$  est globalement attractif et comme il est localement stable, on peut conclure qu'il est globalement asymptotiquement stable dans le plan  $z = s_{in}$ .

- En utilisant le lemme de séparation A.1 (voir Annexe A), on peut conclure que le point  $(x_1^*, x_2^*, s^*)$  est globalement asymptotiquement stable pour le système (3.1) sur l'intérieur du domaine  $\mathbb{R}_+^3$ . ■

**Remarque**– Si l'hypothèse (H3.4) n'est pas vérifiée, on démontrera que l'équilibre de lessivage est globalement stable. En effet, après réduction du système sur le plan  $z = s_{in}$ , le critère de Bendixson et le théorème de Poincaré Bendixson s'appliquent encore. Comme il n'y a plus qu'un unique point d'équilibre localement stable dans ce plan, la conclusion est immédiate: l'ensemble  $\omega$ -limite d'une condition initiale dans le domaine d'étude est réduit à ce point.

Sous l'hypothèse (H3.4), deux points d'équilibres existent: l'équilibre de lessivage qui est instable et le point non trivial qui est globalement asymptotiquement stable. Si cette hypothèse n'est plus vraie, alors le point de lessivage sera globalement asymptotiquement stable.

### 3.1.3 Analyse en simulations

On simule le modèle en dimension 3. On choisit des fonctions de Monod pour les deux taux de croissance différents à savoir  $\mu_1(s) = \frac{s}{1+s}$ ,  $\mu_2(s) = \frac{1.2s}{1+s}$  et on prend  $\alpha = 1$  et  $\beta = 2$ . Pour trois conditions initiales différentes, le système converge globalement vers l'équilibre non trivial.

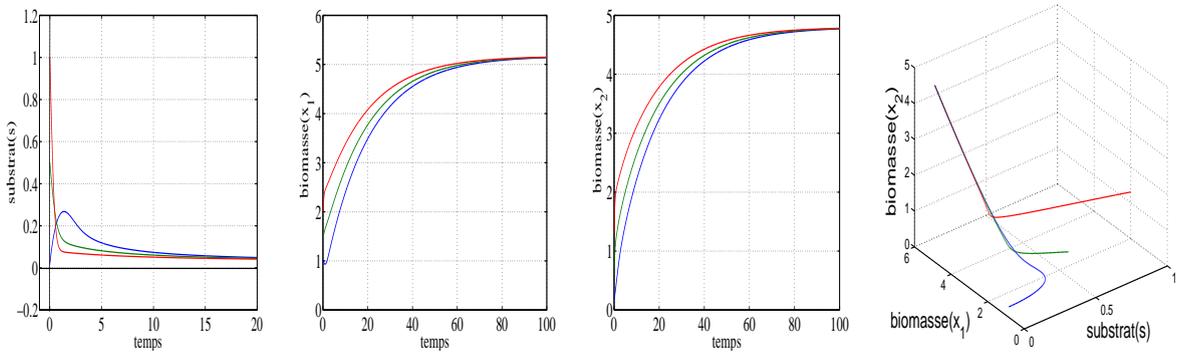


FIG. 3.2 Simulation du modèle en dimension 3.

### 3.1.4 Conclusion

Le modèle que nous venons de construire met en évidence une structuration par le cycle cellulaire en prenant en compte deux classes de taille, les cellules filles et les cellules mères et de distinguer la division cellulaire de la croissance.

Malgré tout, on perd la richesse de comportement que le modèle de Pascual avait. En effet, l'unité considérée est la biomasse de chaque classe à la différence du modèle de Pascual qui considère le nombre de cellules et ainsi permet de modéliser la division d'une cellule mère en deux cellules filles.

Ce changement d'unité sera l'objet de paragraphe suivant.

## 3.2 Un modèle non conservatif en nombre

Nous nous plaçons désormais dans le cas où l'unité considérée est le nombre; l'avantage de cette approche est de pouvoir préciser le phénomène de division cellulaire.

La croissance cellulaire est modélisée par une fonction de croissance dépendant du substrat; la division cellulaire est donnée par une constante indépendante du substrat: on représente ainsi la proportion de cellules mères à se diviser. On suppose que la fonction de consommation de substrat est différente de la fonction de croissance des cellules. Cette hypothèse est très proche du phénomène de *maintenance*. En effet, on suppose que l'énergie dépensée pour grandir n'est pas la même que celle dépensée pour se nourrir. Ainsi, par le choix de l'approche en nombre et ne décrivant pas tous les états de la cellule (l'énergie notamment), la formulation du modèle est non conservative. Ces phénomènes sont schématisés par le dessin 3.3.

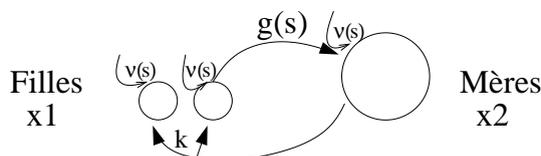
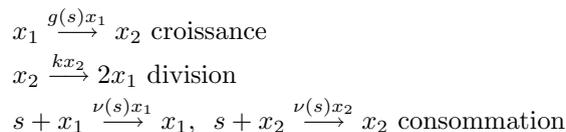


FIG. 3.3 Schéma du modèle

Comme dans la construction des modèles précédents, la modélisation prend en compte deux choses: la **partie biologique** et la **partie physique**. On notera  $g(s)$  le taux de croissance,  $k$  le taux de division, et  $\nu(s)$  le taux de consommation de substrat par la population de cellule totale (mère et fille).

**Schémas réactionnels** – On représente les phénomènes de croissance de division et de consommation de substrat par les schémas suivant.



À la différence des schémas en biomasse, il n'y a pas de coefficients supplémentaires. Le changement d'unité entre la concentration du substrat et le nombre de cellules est contenu dans la fonction  $\nu(s)$ .

Grâce à ces schémas, nous pouvons décrire précisément la partie biologique du modèle.

**Partie biologique** – Pour le phénomène de croissance, une cellule  $x_1$  disparaît lorsque une cellule  $x_2$  est produite à la vitesse  $g(s)x_1$ .

$$\frac{1}{-1}\dot{x}_1 = \frac{1}{1}\dot{x}_2 = g(s)x_1$$

Pour le phénomène de division, une cellule  $x_2$  disparaît lorsque deux cellules  $x_1$  sont produites à la vitesse  $kx_2$ .

$$\frac{1}{-1}\dot{x}_2 = \frac{1}{2}\dot{x}_1 = kx_2$$

Pour le phénomène de consommation, une unité de substrat et une unité de  $x_1$  sont consommées par la réaction lorsque une unité de  $x_1$  est produite à la vitesse  $\nu(s)x_1$ ; de même, une unité de substrat

et une unité de  $x_2$  sont consommées par la réaction lorsqu'une unité de  $x_2$  est produite à la vitesse  $\nu(s)x_2$ .

$$\frac{1}{-1}\dot{s} = \frac{1}{1-1}\dot{x}_1 = \nu(s)x_1 \quad \frac{1}{-1}\dot{s} = \frac{1}{1-1}\dot{x}_2 = \nu(s)x_2$$

**Partie physique** – Elle dépend uniquement des flux de matière:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= -dx_1 \\ \dot{x}_2 &= -dx_2 \\ \dot{s} &= -ds + ds_{in}\end{aligned}$$

En ajoutant la partie physique et biologique, on obtient le modèle suivant:

$$\begin{array}{l|l} \dot{x}_1 = & -g(s)x_1 + 2kx_2 & -dx_1 \\ \dot{x}_2 = & g(s)x_1 - kx_2 & -dx_2 \\ \dot{s} = & -\nu(s)(x_1 + x_2) & -ds + ds_{in} \end{array} \quad (3.7)$$

Partie biologique | Partie physique

On choisit comme conditions initiales, pour que le système ait un sens et soit bien posé,  $x_1(0) > 0$ ,  $x_2(0) > 0$  et  $s \geq 0$ .

Comme dans la partie précédente, le cadre biologique dans lequel sont construits ces modèles nous conduit à quelques hypothèses:

### Hypothèses Biologiques $H_B$ 3.12

- (a) En mode batch, la vitesse de croissance d'une cellule est toujours positive.
- (b) Plus le substrat est important, plus la cellule grandit.
- (c) Dans un certain intervalle de substrat, la croissance de la cellule est très importante.
- (d) Une cellule ne croît pas plus qu'une certaine quantité.
- (e) Il n'y a pas de croissance de la population s'il n'y a pas de substrat.
- (f) La fonction de consommation est de type Monod.
- (g) Les variables de nombre de cellules  $x_1$ ,  $x_2$  et de substrat  $s$  sont toujours positives.

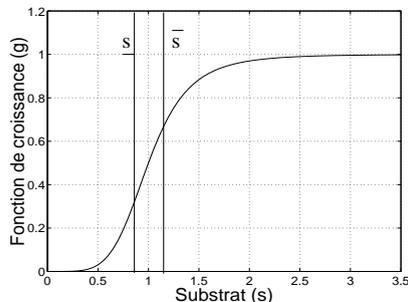
Ces hypothèses se traduisent mathématiquement par les hypothèses suivantes.

### Hypothèses H 3.13

- (a)  $g(s) \geq 0$ .
- (b)  $g(s)$  est strictement croissante.
- (c)  $g'(s) \gg 0$  pour  $\underline{s} \leq s \leq \bar{s}$ .
- (d)  $g(s)$  est bornée.
- (e)  $g(0) = 0$ .
- (f)  $\nu(0) = 0$ ,  $\nu(s)$  est une fonction bornée, positive, croissante.
- (g) Le domaine d'étude du système (3.7) est  $\mathbb{R}_+^3$ .

On démontrera, comme dans le paragraphe précédent, que ce domaine d'étude imposé par la biologie du système est invariant par le flot du modèle construit.

Notons que le point (c) de ces hypothèses biologiques est spécifique d'une certaine classe de cellules. Notamment, c'est un phénomène que l'on a observé pour les levures de bière; en effet, le changement

FIG. 3.4 Type de fonction de croissance  $g(s)$ .

entre le stade bourgeonné et non bourgeonné (qui correspond au passage du stade fille au stade mère, donc au phénomène de croissance) est très brutal: c'est à partir d'un certain seuil de substrat qu'il se fait [72], [76].

On suppose donc que la fonction  $g$  est de forme sigmoïdale, suffisamment raide pour un certain seuil. Par exemple, on peut choisir  $g(s) = \frac{s^a}{1+s^a}$  avec  $a > 1$ .

### 3.2.1 Analyse du modèle: résultats et théorèmes préliminaires

#### Hypothèses H 3.14

- Les fonctions  $g(s)$  et  $\nu(s)$  sont des fonctions continûment différentiables sur  $\mathbb{R}_+$ .
- $\underline{s} < s^* < \bar{s}$ .

Le premier point assure l'existence et l'unicité de la solution; le deuxième point permet d'obtenir  $g'(s^*) \gg 0$  qui est une donnée importante dans l'étude du comportement asymptotique du système (3.7).

Nous procédons comme pour le modèle (3.1). Nous donnons quelques propriétés sur l'existence des équilibres et d'un domaine invariant, puis sur la bornitude des variables. Nous passons, ensuite, à l'étude de stabilité locale des points stationnaires.

#### Hypothèses H 3.15

- (i)  $k - d > 0$ .
- (ii)  $\frac{d(k+d)}{k-d} < g(s_{in})$ .

#### Proposition 3.16

Il existe le point d'équilibre de lessivage  $(0,0,s_{in})$ . Sous l'hypothèse (H3.15), le système admet un deuxième point d'équilibre:  $x_1^* > 0$ ,  $x_2^* > 0$ ,  $s^* > 0$  l'équilibre non trivial.

#### Preuve :

Pour évaluer les états d'équilibre du système, on doit résoudre le système suivant:

$$\begin{cases} -g(s)x_1 + 2kx_2 - dx_1 = 0 \\ g(s)x_1 - kx_2 - dx_2 = 0 \\ -\nu(s)(x_1 + x_2) - ds + ds_{in} = 0 \end{cases} \quad (3.8)$$

- On vérifie facilement que  $(0,0,s_{in})$  équilibre trivial est toujours une solution du système.
- Reste à voir que  $x_1^* > 0$ ,  $x_2^* > 0$ ,  $s^* > 0$  l'équilibre non trivial du système existe et est unique. En effet, il est défini par:

$$\begin{aligned} x_2^* &= \frac{g(s^*) + d}{2k} x_1^* = \frac{g(s^*)}{k+d} x_1^* \\ -\nu(s^*)(x_1^* + x_2^*) - ds^* + ds_{in} &= 0 \end{aligned}$$

C'est à dire:

$$g(s^*) = \frac{d(k+d)}{k-d}$$

qui admet une unique solution en utilisant l'hypothèse (H3.15) et le fait que  $g$  soit strictement croissante.

Remarquons que  $g(s_{in}) > g(s^*)$ , et comme  $g$  est strictement croissante, on peut dire que  $s_{in} > s^*$ .  $\square$

Vérifions que le domaine d'étude imposé par la biologie est en fait un domaine invariant pour le système (3.7).

**Proposition 3.17**

*Sous les hypothèses (H3.13), le domaine d'étude fermé  $\mathbb{R}_+^3$  est invariant pour le système (3.7).*

**Preuve :**

- Comme dans la proposition 3.7, on prouve la répulsivité ou l'invariance des frontières de  $\mathbb{R}_+^3$  en évaluant  $\dot{x}_i$  en  $x_i = 0$  pour  $i = 1,2$ , et  $\dot{s}$  en  $s = 0$ . On obtient:

$$\begin{aligned} \dot{x}_{1(x_1=0)} &= 2kx_2 \geq 0 \\ \dot{x}_{2(x_2=0)} &= g(s)x_1 \geq 0 \\ \dot{s}_{(s=0)} &= ds_{in} > 0 \end{aligned}$$

Ainsi on ne peut que rester sur les frontières de l'orthant positif ou s'en écarter.  $\square$

**Remarque**– Le sous ensemble  $U = \mathbb{R}_+^2 \times [0, s_{in}]$  est invariant pour le système (3.7). En effet, en calculant  $\dot{s}$  en  $s_{in}$ , on a:  $\dot{s}_{(s=s_{in})} = -\nu(s_{in})(x_1 + x_2) < 0$  qui rend le plan  $s = s_{in}$  infranchissable pour toutes conditions initiales de  $U$ .

Démontrons que les variables d'états sont bornées. En effet, comme l'unité est le nombre de cellules par classe de taille et que l'on ne décrit pas tous les états de la matière, notamment l'énergie dépensée pour la croissance et la consommation de la cellule, on ne peut pas espérer avoir une formulation conservative de ce modèle.

**Proposition 3.18** *Soit  $c > 0$  vérifiant: pour tout  $s \geq 0$ ,  $c > \frac{g(s)}{\nu(s)}$ . Soit  $V = x_1 + 2x_2 + cs$  fonction définie positive. Alors  $V$  et donc les variables d'états sont bornées sur  $\mathbb{R}_+^3$ .*

**Preuve :**

Vérifions que sur  $\mathbb{R}_+^3$ ,  $V$  est bornée. En effet, en utilisant le fait que  $c > \frac{g(s)}{\nu(s)}$ :

$$\dot{V} = -dV + (g(s) - c\nu(s))x_1 - \nu(s)x_2 + ds_{in} < -dV + ds_{in}$$

C'est à dire

$$V(t) < (V(0) - s_{in})e^{-dt} + s_{in}$$

Soit, pour  $V(0) > s_{in}$ ,  $V(t) < V(0)$  et pour  $V(0) \geq s_{in}$ ,  $V(t) \leq s_{in}$ . Les variables  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $s$  sont donc bornées sur  $\mathbb{R}_+^3$ .  $\square$

**Remarque**– L'existence de la constante strictement positive  $c$  est toujours assurée même au voisinage de 0. En effet, d'après le type de fonctions de  $g(s)$  et  $\nu(s)$  (sigmoïdale et de type Monod), on peut remarquer qu'au voisinage de 0,  $g(s) \sim ks^a$  et  $\nu(s) \sim k's$  avec  $k > 0$ ,  $k' > 0$ ,  $a > 1$ . Ainsi, le rapport  $\frac{g(s)}{\nu(s)}$  existe sur  $\mathbb{R}_+$  entier et peut être majoré.

Ici, la notion de *sous conservativité* ne peut pas être vérifiée: la quantité totale de matière considérée est difficile à obtenir. En effet, le changement d'unité entre le substrat et la population n'est pas immédiat: on sait qu'il est contenu dans la fonction  $\nu(s)$  mais on en n'a pas donné une forme bien explicite.

Comme pour les modèles précédents, on a choisit des conditions initiales  $x_1(0) > 0$ ,  $x_2(0) > 0$  et  $s(0) \geq 0$ ; on veut aussi vérifier que l'intérieur du domaine d'étude est invariant même asymptotiquement. Pour ce faire, on calculera la direction d'instabilité (vecteur propre associé à la valeur propre positive) et la variété stable (engendrée par les vecteurs propres associés aux deux valeurs propres négatives) du point de lessivage lorsque deux équilibres existent.

### Proposition 3.19

*Sous l'hypothèse (H3.13), le point de lessivage  $(0,0,s_{in})$  est hyperbolique et localement instable; la direction d'instabilité traverse le domaine invariant  $\mathbb{R}_+^3$ , l'intersection entre la variété stable et le domaine  $\mathbb{R}_+^3$  est réduite à la droite d'équation  $\{x_1 = 0 \text{ et } x_2 = 0\}$ .*

*L'intérieur du domaine  $\mathbb{R}_+^3$  est asymptotiquement invariant.*

**Preuve :**

• Démontrons tout d'abord l'instabilité de ce point. Soit  $J$  la matrice jacobienne du système sur la base  $(x_1, x_2, s)$ :

$$J = \begin{pmatrix} -g(s) - d & 2k & -g'(s)x_1 \\ g(s) & -k - d & g'(s)x_1 \\ -\nu(s) & -\nu(s) & -\nu'(s)(x_1 + x_2) - d \end{pmatrix}$$

En évaluant la matrice jacobienne au point de lessivage, on obtient:

$$J_{wo} = \begin{pmatrix} -g(s_{in}) - d & 2k & 0 \\ g(s_{in}) & -k - d & 0 \\ -\nu(s_{in}) & -\nu(s_{in}) & -d \end{pmatrix}$$

$-d$  est une valeur propre triviale de la matrice; les deux autres valeurs propres sont celles de la sous matrice  $A$  définie telle que:

$$A = \begin{pmatrix} -g(s_{in}) - d & 2k \\ g(s_{in}) & -k - d \end{pmatrix}$$

En utilisant la condition d'existence de l'équilibre non trivial (H3.15), on a:

$$\begin{aligned} \text{tr}(A) &= -g(s_{in}) - d - k - d < 0 \\ \det(A) &= g(s_{in})(-k + d) + d(d + k) < 0 \end{aligned}$$

On en déduit que  $A$  possède une valeur propre positive et une négative. C'est cette valeur propre positive qui prouve l'instabilité du point de lessivage. De plus, toutes ces valeurs propres étant non nulles, le point d'équilibre sera hyperbolique.

- Vérifions que la direction d'instabilité du point de lessivage traverse le domaine. Calculons le vecteur propre  $v_{inst} = (v_1, v_2, v_3)^t$ , associé à la valeur propre positive  $\lambda_1$ , défini tel que:

$$J_{wo}v_{inst} = \lambda_1 v_{inst}$$

On doit donc résoudre le système:

$$\begin{cases} (\lambda_1 + d)v_3 + \nu(s_{in})v_1 + \nu(s_{in})v_2 = 0 \\ g(s_{in})v_1 + (-k - d - \lambda_1)v_2 = 0 \\ (-g(s_{in}) - d - \lambda_1)v_1 + 2kv_2 = 0 \end{cases}$$

On obtient:

$$v_{inst} = \begin{pmatrix} \frac{k + d + \lambda_1}{g(s_{in})} \\ 1 \\ -\frac{\nu(s_{in})}{d + \lambda_1}(v_1 + 1) \end{pmatrix}$$

Étant en  $(0, 0, s_{in})$  et sur la base  $(x_1, x_2, s)$ , la direction propre engendrée par  $v_{inst}$  traverse bien le domaine car les deux premières coordonnées sont positives la troisième est négative.

- La variété stable est engendrée par les vecteurs propres associés aux valeurs propres négatives:

$$\frac{-d}{\frac{-(g(s_{in}) + 2d + k) - \sqrt{\Delta}}{2}} = \lambda_2$$

Avec  $\Delta = (g(s_{in}) + 2d + k)^2 + 4(g(s_{in}))(k - d) - d(d + k)$ . Remarquons que comme l'hypothèse (H3.15) est vérifiée,  $\lambda_2$  est inférieur strictement à  $-(g(s_{in}) + 2d + k)$ .

En reprenant les calculs précédents,  $v_{-d}$  vecteur propre associé à  $-d$  est défini par:

$$v_{-d} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Le vecteur propre  $v_{\lambda_2}$  associé à la valeur propre  $\lambda_2$  est défini par:

$$v_{\lambda_2} = \begin{pmatrix} \frac{k - g(s_{in}) - \sqrt{\Delta}}{2g(s_{in})} \\ 1 \\ \frac{\nu(s_{in})(k + g(s_{in}) - \sqrt{\Delta})}{g(s_{in})(g(s_{in}) + k + \sqrt{\Delta})} \end{pmatrix}$$

Or  $k - g(s_{in}) - \sqrt{\Delta} < -2g(s_{in}) - 2d < 0$  et  $k + g(s_{in}) - \sqrt{\Delta} < -2d < 0$  en utilisant l'expression de  $\Delta$ . On peut donc conclure que l'intersection entre le domaine  $\mathbb{R}_+^3$  et la variété stable est la droite d'équation  $x_1 = 0$  et  $x_2 = 0$ .

- On utilise les mêmes arguments que la preuve de la proposition 3.8. La variété stable du point de lessivage est à l'extérieur de l'orthant positif.

Donc, l'intérieur du domaine est asymptotiquement invariant. Pour être plus précis, on applique le théorème de Bulter et Mac Gehee 3.10 qui assure que le point de lessivage ne peut pas être dans l'ensemble limite d'un point à l'intérieur de  $\mathbb{R}_+^3$ .  $\square$

**Remarque**– Si l’hypothèse (H3.15) n’est pas vérifiée, en reprenant les calculs de la jacobienne, on a :

$$\begin{aligned} -d &\text{ est une valeur propre triviale de } J_{w_0} \\ \text{tr}(B) &< 0 \\ \det(B) &> 0 \text{ car (H3.15) n'est pas vérifiée} \end{aligned}$$

Ainsi,  $J_{w_0}$  admet trois valeurs propres négatives et le point de lessivage est localement stable.

En d’autres termes, l’intérieur du domaine  $\mathbb{R}_+^3$  est invariant même asymptotiquement; en effet, la seule façon d’atteindre l’équilibre de lessivage sur la frontière du domaine est que le système soit initialisé sur sa variété stable c’est à dire sur la droite  $\{x_1 = 0 \text{ et } x_2 = 0\}$  (voir Butler MacGehee 3.10).

Pour étudier les propriétés de l’équilibre non trivial quand il existe, on utilise le changement de variables  $z = x_1 + x_2$ ,  $u = \frac{x_1}{x_1 + x_2}$ ,  $s = s$  valable sur  $D = \mathbb{R}_+^{2*} \times \mathbb{R}_+$ .

On obtient le nouveau système suivant:

$$\begin{cases} \dot{z} = k(1-u)z - dz \\ \dot{u} = -g(s)u + k(1-u)(2-u) \\ \dot{s} = -\nu(s)z - ds + ds_{in} \end{cases} \quad (3.9)$$

avec la matrice jacobienne associée:

$$J = \begin{pmatrix} k(1-u) - d & -kz & 0 \\ 0 & -g(s) - k - 2k(1-u) & -g'(s)u \\ -\nu(s) & 0 & -\nu'(s)z - d \end{pmatrix}$$

Ce nouveau système est compétitif (voir Annexe B) car tous les éléments hors diagonaux de  $J$  sont négatifs.

### Proposition 3.20

*Sous l’hypothèse (H3.14), l’équilibre non trivial  $(z^*, u^*, s^*)$  est localement instable et la variété stable de ce point est de dimension 1.*

**Preuve :**

Soit  $J^*$  la matrice jacobienne associée à  $(z^*, u^*, s^*)$  vérifiant notamment  $k(1-u^*) = d$ :

$$J^* = \begin{pmatrix} 0 & -kz^* & 0 \\ 0 & -g(s^*) - k - 2d & -g'(s^*)u^* \\ -\nu(s^*) & 0 & -\nu'(s^*)z^* - d \end{pmatrix}$$

Pour trouver le nombre de valeurs propres positives, nous allons appliquer le critère de Routh, qui permet de connaître ce nombre (voir [39], Annexe A).

La première colonne du tableau de Routh est donnée par 1,  $a_1 = -\text{tr}(J^*)$ ,  $\frac{a_1 a_2 - a_3}{a_1}$  avec  $a_2$  la somme des mineurs principaux  $2 \times 2$  de  $J^*$ ,  $a_3 = -\det(J^*)$ . Le nombre de changement de signes entre ces quatre éléments est égal au nombre de valeurs propres à partie réelle positive.

$a_1, a_2, a_3$  sont définis tels que:

$$\begin{aligned} a_1 &= g(s^*) + k + 2d + \nu'(s^*)z^* + d > 0 \\ a_2 &= (g(s^*) + k + 2d)(\nu'(s^*)z^* + d) > 0 \\ a_3 &= g'(s^*)u^* \nu(s^*)kz^* > 0 \end{aligned}$$

Calculons  $a_1 a_2 - a_3$ :

$$\underbrace{(g(s^*) + k + 2d + \nu'(s^*)z^* + d)(g(s^*) + k + 2d)(\nu'(s^*)z^* + d)}_{>0} \underbrace{- g'(s^*)u^*\nu(s^*)kz^*}_{<0}$$

En utilisant l'hypothèse (H3.14), comme  $g'(s^*)$  est très grand, on peut conclure que  $a_1 a_2 - a_3$  sera négatif.

Ainsi on peut compter deux changements de signe dans le tableau, on aura donc deux valeurs propres à partie réelle positive c'est à dire que la variété stable de  $(z^*, u^*, s^*)$  est de dimension 1.  $\square$

**Remarque**—Si on voulait être plus précis, on pourrait calculer explicitement l'intervalle de dilutions pour lequel  $a_1 a_2 - a_3$  est négative (équation de degré 3 en  $d$  à résoudre).

Si l'hypothèse (H3.15) est vérifiée, deux équilibres existent pour le système (3.7): l'équilibre de lessivage qui est localement instable et l'équilibre non trivial qui est localement instable si (H3.14) est vraie et localement stable sinon. Si (H3.15) n'est pas vérifiée, l'équilibre de lessivage existe et est unique; de plus, il est localement stable.

### 3.2.2 Analyse du modèle: résultats principaux de convergence

Les résultats du paragraphe précédent suggèrent qu'il existe un cycle limite non trivial stable si les deux équilibres existent. En effet, l'existence de deux états d'équilibres localement instables met sur la piste de l'existence d'une orbite périodique.

Notre stratégie pour démontrer l'existence d'une orbite périodique non triviale consiste tout d'abord à restreindre notre étude au domaine ouvert  $D = \mathbb{R}^{2+*} \times [0; s_{in}[$ , qui est un domaine positivement invariant pour le système (3.7) d'après la proposition 3.19.

De plus, on élimine la possibilité que le point de lessivage appartienne à l'ensemble  $\omega$ -limite d'un point de  $D$  par le théorème de Butler-McGehee 3.10. Supposons que le point de lessivage appartienne à l'ensemble  $\omega$ -limite d'une condition initiale de  $D$ , alors, d'après le théorème 3.10, comme le point est hyperbolique et localement instable, l'ensemble limite ne peut être réduit à ce point.

De plus, l'intersection entre cet ensemble limite et la variété stable et instable de ce point doit être non triviale; or, la variété stable du point de lessivage d'après la proposition 3.19 est réduite à la droite  $x_1 = 0$  et  $x_2 = 0$ . Cette droite est invariante pour le système (3.7) (*i.e.*  $\dot{x}_1 = 0$  et  $\dot{x}_2 = 0$  sur cette droite) et elle est contenue dans une frontière du domaine  $\mathbb{R}_+^3$ . En reprenant le raisonnement donné pour le théorème de Butler (voir paragraphe 3.1.2), on peut conclure que le point de lessivage ne peut pas appartenir à l'ensemble  $\omega$ -limite d'un point de  $D$ . Ainsi, une orbite initialisé dans  $D$  ne pourra pas aller sur les bords.

Notons le point  $(x_1^*, x_2^*, s^*) = \xi$ . Pour simplifier notre étude nous utiliserons le changement de variables  $z = x_1 + x_2$ ,  $u = \frac{x_1}{x_1 + x_2}$ ,  $s = s$  valable dans  $D$ . On obtient le système (3.9) donné dans le paragraphe précédent.

Nous utiliserons alors la propriété de compétitivité de ce système pour démontrer l'existence d'une orbite périodique non triviale. Le théorème suivant, donné par Smith [79] (voir Annexe A), nous sera très utile.

**Théorème 3.21**

Soit  $\dot{x} = f(x)$  un système compétitif dans un ensemble ouvert  $D \subset \mathbb{R}^3$  et supposons que  $D$  contient un unique point d'équilibre  $\xi$  qui est hyperbolique. Supposons de plus que la variété stable  $W^s(\xi)$  est de dimension 1 et tangente en  $\xi$  à un vecteur  $v \gg 0$ . Si  $q \in D \setminus W^s(\xi)$  et que l'orbite positive  $\gamma^+(\xi)$  a une fermeture compacte dans  $D$  alors l'ensemble oméga limite  $\omega(\xi)$  est une orbite périodique non triviale.

On peut alors donner la proposition résumant le comportement asymptotique du système 3.7.

**Proposition 3.22**

Sous l'hypothèse (H3.15), une orbite périodique non triviale existe pour le système (3.9) dans  $D$ .

**Preuve :**

Pour démontrer cette proposition, nous vérifions les hypothèses du théorème 3.21 énoncé plus haut. On se réfère au calcul de la jacobienne  $J$  en  $\xi$  donnée dans la proposition 3.20.

- L'équilibre  $\xi$  est hyperbolique car les valeurs propres de  $J^*$  sont non nulles d'après la proposition 3.20.
- On rappelle que la variété stable de  $\xi$  est de dimension 1 c'est à dire que  $J^*$  a deux valeurs propres positives (voir preuve de la proposition 3.20).
- On démontre, de plus, que  $W^s(\xi)$  est tangent en  $\xi$  selon un vecteur propre strictement positif si et seulement si la matrice jacobienne évaluée en  $\xi$  est irréductible.

**Lemme 3.23**  $J^*$  est irréductible.

**Preuve :** En appliquant directement la définition donnée dans l'annexe A,  $J^* = (a_{ij})$  est irréductible si pour chaque sous ensemble non vide  $I$  de  $N = \{1,2,3\}$ , il y a un  $i \in I$  et  $j \in J = N \setminus I$  tel que  $a_{ij} \neq 0$ .  $I$  et  $J$  sont définis tels que:

$$\begin{array}{lll} I = \{1\} & J = \{2,3\} & a_{12} = -kz^* \neq 0 \\ I = \{2\} & J = \{1,3\} & a_{23} = -g'(s^*)u^* \neq 0 \\ I = \{3\} & J = \{1,2\} & a_{31} = -\nu(s^*) \neq 0 \end{array}$$

et

$$\begin{array}{lll} I = \{1,2\} & J = \{3\} & a_{23} = -g'(s^*)u^* \neq 0 \\ I = \{1,3\} & J = \{2\} & a_{12} = -kz^* \neq 0 \\ I = \{2,3\} & J = \{1\} & a_{31} = -\nu(s^*) \neq 0 \end{array}$$

Donc  $J^*$  est bien irréductible. □

- De plus, dans  $D$  défini précédemment un ouvert de  $\mathbb{R}^3$ , l'orbite positive issue de  $q \in D \setminus W^s(\xi)$  a une fermeture compacte. En effet, en utilisant les remarques du début de paragraphe (impossibilité d'atteindre les bords du domaine en temps infini) et la bornitude des variables, on assure que les orbites issues de  $q$  sont bornées.
- Ainsi, toutes les hypothèses du théorème 3.21 de Smith étant vérifiées, nous avons montré l'existence d'une orbite périodique non triviale pour le système (3.9) qui est équivalent au système (3.7). ■

**La dilution comme paramètre de bifurcation** – Une hypothèse importante pour assurer ce comportement est le fait que  $g'(s^*)$  soit très grand et d'après (H3.14),  $\underline{s} < s^* < \bar{s}$ . Or d'après la

définition de l'équilibre non trivial:

$$g(s^*) = \frac{d(k+d)}{k-d} = f(d)$$

où  $f(d)$  est une fonction croissante de  $d$ . C'est à dire que plus  $d$  est grand (*resp.* petit) et plus  $s^*$  le sera et risque de sortir de l'intervalle  $[\underline{s}, \bar{s}]$ .

Ainsi, pour un taux de dilution  $d$  trop important (*resp.* trop faible), le cycle limite disparaîtra. On observe alors la convergence globale du système vers l'équilibre non trivial.

Sous l'hypothèse (H3.15), deux équilibres existent: le point de lessivage est instable, le point non trivial est instable et un cycle limite existe si (H3.14) est vraie. Notons si (H3.14) n'est plus vérifiée, par exemple pour un taux dilution en dehors d'un certain intervalle, le cycle disparaît.

### 3.2.3 Étude en simulations

On simule le modèle en nombre en choisissant  $k = 0.6$ ,  $s_{in} = 10$ ,  $g(s) = \frac{s^{18}}{1+s^{18}}$  et  $\nu(s) = \frac{s}{1+s}$ , qui vérifient les hypothèses (H3.14) pour  $d = 0.01, 0.1$  et  $0.25$ . On peut effectivement observer des oscillations et l'apparition d'un cycle limite pour  $d = 0.1$ . Pour des valeurs de dilutions plus élevées, ce cycle limite disparaît. En effet, une étude rapide de la fonction  $g(s)$  et de sa dérivée, dans ce cas précis, donne  $\underline{s} \sim 0.9$ ,  $\bar{s} \sim 1$ ; or  $g(0.9) = 0.07$ ,  $g(1) = 0.5$  donc pour  $0.07 \lesssim f(d) \gtrsim 0.5$ , le cycle limite disparaît; or avec les valeurs choisies, on a  $f(0.01) = 0.01$ ,  $f(0.1) = 0.14$  et  $f(0.25) = 0.6$ . Ainsi, pour  $d = 0.01$  et  $d = 0.25$ , on est sûr d'observer la disparition du cycle limite.

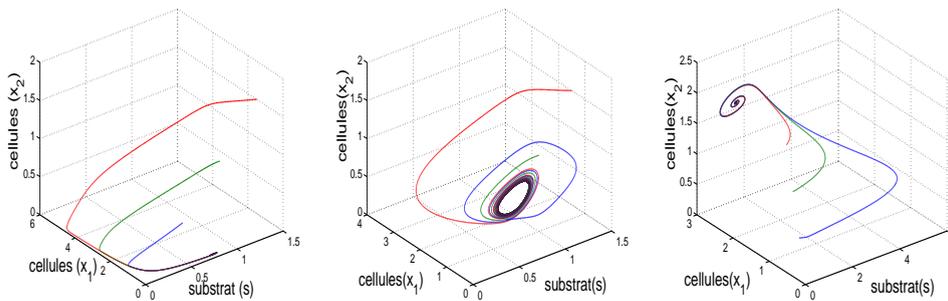


FIG. 3.5 Diagramme de phase du système (dilution de plus en plus forte  $d = 0.01$ ,  $d = 0.1$ ,  $d = 0.25$ )

On obtient les mêmes résultats simulatoires que ceux obtenus par Pascual: plus la dilution augmente (*resp.* diminue), plus le cycle limite a tendance à disparaître.

**Remarque**— Une étude similaire a été faite pour le paramètre  $s_{in}$ : plus  $s_{in}$  diminue, plus le cycle limite a tendance à disparaître.

### 3.2.4 Conclusion

Le modèle que nous avons construit ici conserve la structuration par rapport au cycle cellulaire en choisissant deux classes de taille, les cellules filles et les cellules mères.

Grâce à l'unité considérée, le nombre de cellules par classe, on peut tenir compte du fait qu'une cellule mère donne deux cellules filles et ainsi préciser le phénomène de division cellulaire. Le comportement mathématique observé est le même que celui du modèle de Pascual [73] (oscillations entretenues et comportement en simulations par rapport à  $d$  et  $s_{in}$  équivalent), ce qui était notre objectif de départ.

### 3.3 Prise en compte de la mortalité

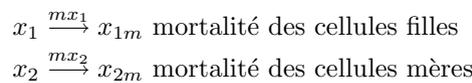
On considère les deux modèles que l'on vient de construire en tenant compte du vieillissement cellulaire défini dans le chapitre 1. L'étude de ces modèles est la même que celle faite dans les paragraphes précédents.

#### 3.3.1 Description des modèles

Nous nous plaçons dans le cas où le phénomène de mortalité est indépendant des conditions extérieures, notamment du substrat présent dans l'enceinte du chemostat. Elle est modélisée par une constante  $m > 0$ . On aurait pu, comme dans le modèle de croissance de Arino rappelé chapitre 2, considérer que cette mortalité est une fonction décroissante dépendant du substrat.

Les deux modèles que nous décrivons rapidement, sont non conservatifs car on ne représente pas la dynamique des cellules mortes et leur possible recyclage. Ce recyclage dans la littérature est souvent modélisé par un phénomène de retard [7], [8].

On ajoute à la construction des modèles précédents les schémas réactionnels suivants:



C'est à dire pour la mortalité des cellules filles, une unité de cellule  $x_1$  est consommée par la réaction lorsqu'une unité de cellule morte  $x_{1m}$  est produite à la vitesse  $mx_1$ :

$$\frac{1}{-1}\dot{x}_1 = \frac{1}{1}\dot{x}_{1m} = mx_1$$

De même pour la mortalité des cellules mères:

$$\frac{1}{-1}\dot{x}_2 = \frac{1}{1}\dot{x}_{2m} = mx_2$$

Ainsi on obtient le nouveau modèle en biomasse suivant:

$$\begin{array}{l} \dot{x}_1 = -\mu_1(s)x_1 + (1 + \beta)\mu_2(s)x_2 \\ \dot{x}_2 = (1 + \alpha)\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 \\ \dot{s} = -\alpha\mu_1(s)x_1 - \beta\mu_2(s)x_2 \end{array} \left| \begin{array}{l} -mx_1 \\ -mx_2 \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right. \begin{array}{l} -dx_1 \\ -dx_2 \\ -ds + ds_{in} \end{array} \quad (3.10)$$

Partie biologique Partie physique

et le nouveau modèle en nombre suivant:

$$\begin{array}{l} \dot{x}_1 = -g(s)x_1 + 2kx_2 \\ \dot{x}_2 = g(s)x_1 - kx_2 \\ \dot{s} = -\nu(s)(x_1 + x_2) \end{array} \left| \begin{array}{l} -mx_1 \\ -mx_2 \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right. \begin{array}{l} -dx_1 \\ -dx_2 \\ -ds + ds_{in} \end{array} \quad (3.11)$$

Partie biologique Partie physique

### 3.3.2 Modèle en biomasse

Pour le modèle en biomasse, les études seront un peu différentes. En effet, le nouveau système étant non conservatif, on ne peut plus utiliser la conservation de la matière pour réduire le système en dimension 2 et simplifier l'étude. Par contre, le modèle (3.11) sera *sous conservatif*.

#### Proposition 3.24

Le modèle (3.10) est sous conservatif et les variables d'états sont donc bornées.

**Preuve :**

Soit  $z = x_1 + x_2 + s$  la quantité de matière considérée. Son équation dynamique vérifie bien (1.4):

$$\dot{z} = -dz - mx_1 - mx_2 + ds_{in} < -dz - ds_{in}$$

C'est à dire  $z(t) < (z(0) - s_{in})e^{-dt} + s_{in}$ .

Ainsi on peut conclure que les variables d'états sont bornées.  $\square$

On ne peut avoir que des résultats locaux pour ce système, en utilisant les techniques de linéarisation classiques.

#### Proposition 3.25

Si l'hypothèse (H3.4) est vérifiée (en remplaçant  $d$  par  $d + m$ ), il existe deux états d'équilibres pour le système (3.10): l'équilibre de lessivage  $(0, 0, s_{in})$  qui est localement instable et l'équilibre non trivial  $(x_1^*, x_2^*, s^*)$  qui est localement stable.

**Preuve :** (Idées) Calcul de la jacobienne, critère de Routh et conclusion  $\square$

En considérant un faible taux de mortalité puis un taux de mortalité plus important, une étude simulatoire donne malgré tout des résultats de convergence globale vers l'équilibre non trivial.

### 3.3.3 Modèle en nombre

On peut mener des études similaires pour le modèle en nombre (3.11) en remplaçant dans les différentes preuves  $d$  par  $d + m$  et en utilisant le même changement de variables pour rendre le système (3.11) compétitif. Ici  $d$  étant fixé, on peut voir la mortalité  $m$  comme paramètre de bifurcation.

#### Proposition 3.26

Sous les hypothèses (H3.15 (en remplaçant  $d$  par  $d + m$ )), il existe deux états d'équilibres: le point de lessivage  $(0, 0, s_{in})$  qui est localement instable et le point non trivial  $(x_1^*, x_2^*, s^*)$  localement instable. De plus, une orbite périodique non triviale existe pour système (3.11).

**La mortalité comme paramètre de bifurcation** – Comme pour le modèle (3.7), l'hypothèse importante pour assurer l'existence d'un cycle limite est le fait que  $g'(s^*)$  est grand et que  $\underline{s} < s^* < \bar{s}$ . Or d'après la définition de l'équilibre non trivial:

$$g(s^*) = \frac{(d+m)(k+d+m)}{k-d-m} = f(m)$$

où  $f(m)$  est une fonction croissante de  $m$ . C'est à dire que plus  $m$  est grand, plus  $s^*$  le sera et risque de sortir de l'intervalle  $[\underline{s}, \bar{s}]$ . Ainsi, pour un taux de mortalité  $m$  trop important, le cycle limite disparaîtra. On observe alors la convergence globale du système vers l'équilibre non trivial. Ce paramètre n'est évidemment pas découplé de la valeur de  $d$ . Si  $d$  fixé très petit, plus la mortalité augmentera et plus le cycle limite aura tendance à apparaître au contraire.

### 3.3.4 Simulations des modèles

On simule les deux modèles en prenant les mêmes fonctions de croissance et de consommation que (3.1) et (3.7). On fixe la dilution à 0.05, valeur pour laquelle lorsque  $m = 0$  dans le modèle en nombre, on observe des oscillations.

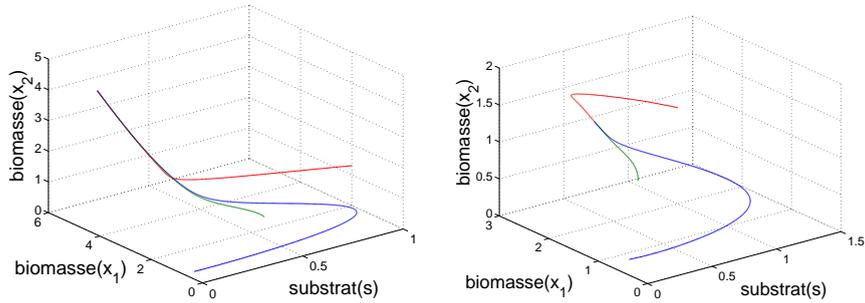


FIG. 3.6 *Diagramme de phase du système (3.10) (mortalité faible  $m = 0.01$ , mortalité forte  $m = 0.2$ )*

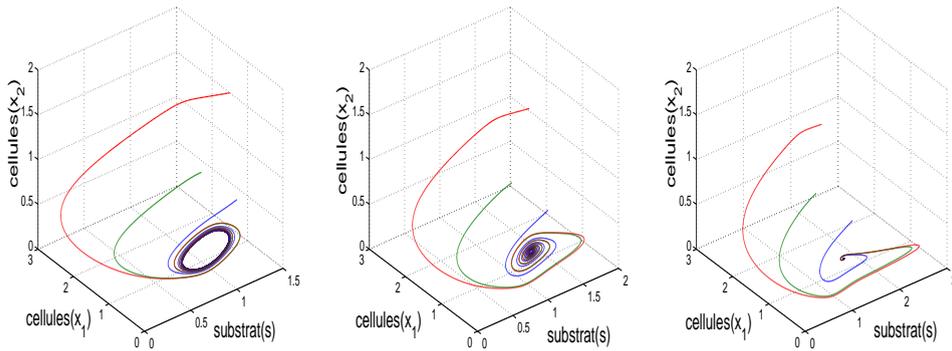


FIG. 3.7 *Diagramme de phase du système (3.11) (mortalité de plus en plus forte  $m = 0.1$ ,  $m = 0.2$ ,  $m = 0.25$ )*

### 3.3.5 Conclusion

Pour le modèle en biomasse, on peut espérer en prenant un taux de mortalité assez faible conserver le même genre de comportement que le modèle (3.1) (cycle limite ou pas suivant la valeur de  $d$ ). En effet, les propriétés structurales du modèle et les études simulatoires menées semblent conforter cette conjecture. Le comportement du modèle en nombre est le même que le modèle (3.7); on garde la structuration par le cycle cellulaire et la modélisation précise du phénomène de division (une cellule mère donne deux cellules filles). On rajoute une information supplémentaire sur le comportement de la cellule: une dégénérescence de son fonctionnement entraînant un taux de mortalité qui ne peut plus être négligé par rapport au taux de dilution (temps de résidence important voir p.29).



# 4. Un modèle de croissance algale dans le chemostat

Nous nous intéresserons plus particulièrement dans ce chapitre, à décrire le phénomène de croissance d'une algue dans un chemostat. Nous construirons un modèle basé sur des réactions biochimiques à la différence du modèle de Droop [22], [23]. En effet, comme on l'a dit dans le chapitre 2, ce modèle basé sur l'expérience, est assez peu intuitif. D'autres auteurs se sont intéressés à une approche basée sur des bilans d'énergies pour décrire ce phénomène de mise en réserve [37]. Ici, nous mettrons en évidence un modèle de croissance plus "mécaniste" où les variables et les fonctions mises en jeu sont plus explicites que celles utilisées par Droop.

Ce chapitre a été présenté lors de la conférence ALCALA03 et est accepté pour publication [60]. Je tiens à remercier Olivier Bernard et Antoine Sciandra pour leurs réflexions et leurs remarques fructueuses ayant permis la construction de ce modèle.

## Contenu du chapitre

---

<b>4.1</b>	<b>Description du modèle</b>	<b>69</b>
4.1.1	Bref rappels biologiques	69
4.1.2	Le modèle de croissance	70
<b>4.2</b>	<b>Analyse du modèle</b>	<b>74</b>
4.2.1	Résultats préliminaires: états d'équilibres, ensemble invariant	74
4.2.2	Analyse locale	76
4.2.3	Modèle avec mortalité	80
4.2.4	Comportement qualitatif du modèle avec mortalité	82
4.2.5	Analyse en simulations	83
4.2.6	Modèle sans mortalité	84
<b>4.3</b>	<b>Conclusion</b>	<b>85</b>

---

## 4.1 Description du modèle

### 4.1.1 Bref rappels biologiques

L'azote et le carbone qui représentent la majorité du poids sec d'une cellule phytoplanctonique sont les éléments les plus importants qui la composent. Ces deux éléments sont donc essentiels pour décrire

une cellule de phytoplancton.

La croissance de l'algue, en effet, se fait à partir d'éléments azotés et d'éléments carbonés. Elle résulte d'une longue chaîne de processus qui commence par leur absorption, c'est à dire leur transfert à travers la cellule membranaire. Ensuite, les nutriments azotés sont progressivement assimilés au cours de différentes étapes d'incorporation au sein de la matière organique (phase de mise en réserve notamment) et les nutriments carbonés sont, quant à eux, directement assimilés au sein de la matière organique: il n'y a pas de phase de mise en réserve pour le carbone.

Ainsi, absorption et assimilation sont les deux étapes essentielles qui donnent lieu à la croissance.

On définira alors la quantité d'azote ou de carbone *organique*, la quantité dont la cellule grandit et la quantité d'azote *inorganique*, la quantité de nutriment absorbé utilisée par la cellule pour grandir. On parlera aussi de manière équivalente de quantité d'azote ou carbone *métabolisé* et d'azote *non métabolisé*.

Considérer des variables en azote et en carbone permet de rendre compte de la respiration de la cellule si on le souhaite; en effet, la respiration de la cellule correspond à une perte en carbone. Cette respiration a lieu toute la journée mais elle est la seule activité de l'algue la nuit.

#### 4.1.2 Le modèle de croissance

Pour rendre compte de l'évolution de l'azote et du carbone présent dans la cellule, on considère les éléments azotés et carbonés comme *limitants* dans le chemostat. En effet, dans le dispositif expérimental que l'on a décrit dans le chapitre 1, l'influence de deux éléments limitants peut être aussi mise en valeur. Ces deux éléments ont pour concentration en entrée du chemostat  $c_{ex,in}$  et  $s_{in}$ .

En choisissant des variables caractéristiques de ce phénomène, on veut obtenir une vision plus précise de la croissance d'une cellule. Pour ce faire, on distingue la quantité d'élément limitant stockée (réserve) et celle métabolisée (constitutive de la cellule); ainsi, on considère les différentes variables  $s$ ,  $r$ ,  $b$ ,  $x$ ,  $c_{ex}$  où  $s$  est le substrat extra cellulaire (azote),  $r$  l'azote non métabolisé intracellulaire (en réserve),  $b$  l'azote métabolisé (matière organique),  $x$  le carbone métabolisé (matière organique),  $c_{ex}$  le carbone extra cellulaire qui n'est pas métabolisé par la cellule (pas de mise en réserve). Nous représentons ces mécanismes par le schéma suivant.

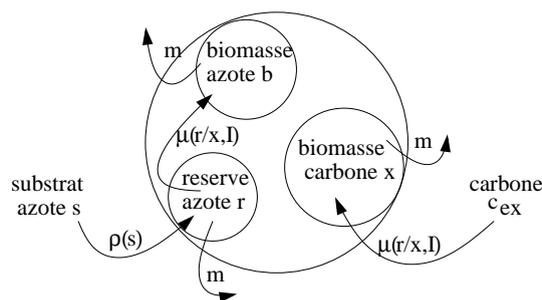
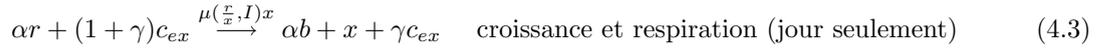
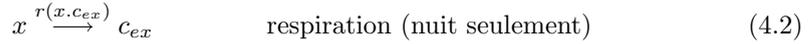
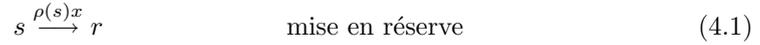


FIG. 4.1 Schéma des mécanismes d'une cellule de phytoplancton

**Schémas réactionnels** – Pour décrire les échanges entre les différentes variables et la façon dont

elles se transforment, on définit les schémas réactionnels suivant:



Détaillons chacun des schémas précédent.

(4.1) Le substrat extra cellulaire azoté  $s$  se transforme en azote intracellulaire non métabolisé  $r$  à une vitesse de réaction  $\rho(s)x$ . C'est le moment où la cellule fait ses réserves pour pouvoir grandir.

(4.2) Le carbone intracellulaire métabolisé  $x$  se transforme en carbone extra cellulaire non métabolisé  $c_{ex}$  avec une vitesse de réaction  $r(x, c_{ex})$ . On décrit par ce schéma l'activité de la cellule la nuit: la respiration uniquement (la photosynthèse ne pouvant plus avoir lieu). Le jour, ce phénomène ne se produit plus, c'est à dire  $r(x, c_{ex}) = 0$ .

(4.3) Un peu plus d'une unité de carbone extra cellulaire  $c_{ex}$  est utilisée pour fabriquer une unité de carbone intracellulaire métabolisé  $x$  (croissance de la cellule); le reste  $\gamma c_{ex}$  est rejeté par la respiration de la cellule .

L'azote non métabolisé intracellulaire  $r$  est utilisé pour la croissance de la cellule en azote métabolisé intracellulaire  $b$ .

Ces deux activités simultanées ont lieu le jour à la vitesse de réaction  $\mu(\frac{r}{x}, I)x$ . La nuit ces activités ne se produisent plus; la cellule continue de respirer, mais avec une vitesse de réaction différente. La nuit, on a  $\mu(\frac{r}{x}, I)x = 0$ .

(4.4) Les trois autres réactions correspondent à une mortalité interne de la cellule due à son vieillissement. Comme pour les modèles précédents, on ne décrira pas la dynamique des cellules mortes  $r_m, x_m, b_m$ .

Notons que le phénomène de respiration n'est pas modélisé de la même façon le jour et la nuit. Les réactions (4.2) et (4.3) ne se produisent pas en même temps et pas à la même vitesse.

**Partie biologique** – Formalisons les schémas réactionnels sous forme d'équations différentielles ordinaires.

Pour la mise en réserve, une unité de substrat azoté  $s$  est consommée par la réaction lorsqu'une unité d'azote inorganique  $r$  est produite à la vitesse  $\rho(s)x$ :

$$\frac{1}{-1} \dot{s} = \frac{1}{1} \dot{r} = \rho(s)x$$

La nuit, lorsque la cellule respire, une unité de carbone organique  $x$  disparaît lorsqu'une unité de carbone inorganique  $c_{ex}$  est produite à la vitesse  $r(x, c_{ex})$ :

$$\frac{1}{-1} \dot{x} = \frac{1}{1} \dot{c}_{ex} = r(x, c_{ex})$$

Le jour, lorsque la cellule grandit et respire,  $(1 + \gamma)$  unités de carbone inorganique disparaissent lorsqu'une unité de carbone organique  $x$  est produite et  $\gamma$  unités de carbone inorganique  $c_{ex}$  sont rejetées

à la vitesse  $\mu(\frac{r}{x}, I)x$ . De plus,  $\alpha$  unités d'azote inorganique disparaissent lorsque  $\alpha$  unités d'azote organique sont produites à la même vitesse:

$$\frac{1}{\gamma - (1 + \gamma)} \dot{c}_{ex} = \frac{1}{1} \dot{x} = \frac{1}{-\alpha} \dot{r} = \frac{1}{\alpha} \dot{b} = \mu\left(\frac{r}{x}, I\right)x$$

La cellule *vieillit* à un taux de mortalité constant  $m$ :

$$\frac{1}{-1} \dot{x} = \frac{1}{1} \dot{x}_m = mx \quad \frac{1}{-1} \dot{b} = \frac{1}{1} \dot{b}_m = mb \quad \frac{1}{-1} \dot{r} = \frac{1}{1} \dot{r}_m = mr$$

**Partie physique** – La partie physique du modèle est due au flux de matière dans le chemostat. Les quantités vidées par la dilution  $d$  (trop plein du chemostat) sont données dans chaque équation par  $-db$ ,  $-dr$ ,  $-dx$  et  $-dc_{ex}$ . L'apport de substrat azotée inorganique et l'apport de carbone inorganique par la dilution sont donnés par les termes  $ds_{in}$  et  $dc_{ex, in}$  dans les équations  $\dot{s}$  et  $\dot{c}_{ex}$ .

On modélise aussi un phénomène physique supplémentaire, qui est la transformation du carbone atmosphérique  $c$  en carbone extracellulaire inorganique  $c_{ex}$  dissout dans l'eau à la vitesse  $q(c_{ex})$ . Ce phénomène n'a pas été pris en compte dans les modèles précédents car on ne s'intéressait pas au gaz dissout dans l'eau. On aura:

$$\dot{c}_{ex} = q(c_{ex})$$

Notons que cette quantité peut être négative.

On obtient les deux modèles suivants en ajoutant partie physique et partie biologique:

Le jour:

$$\begin{array}{l|l} \dot{s} = & -\rho(s)x & -ds + ds_{in} \\ \dot{r} = & \rho(s)x - \alpha\mu\left(\frac{r}{x}, I\right)x - mr & -dr \\ \dot{b} = & \alpha\mu\left(\frac{r}{x}, I\right)x - mb & -db \\ \dot{x} = & \mu\left(\frac{r}{x}, I\right)x - mx & -dx \\ \dot{c}_{ex} = & -\mu\left(\frac{r}{x}, I\right)x & +q(c_{ex}) - dc_{ex} + dc_{ex, in} \\ & \text{Partie biologique (jour)} & \text{Partie physique} \end{array}$$

La nuit:

$$\begin{array}{l|l} \dot{s} = & -\rho(s)x & -ds + ds_{in} \\ \dot{r} = & \rho(s)x - mr & -dr \\ \dot{b} = & -mb & -db \\ \dot{x} = & -mx - r(x, c_{ex}) & -dx \\ \dot{c}_{ex} = & r(x, c_{ex}) & +q(c_{ex}) - dc_{ex} + dc_{ex, in} \\ & \text{Partie biologique(nuit)} & \text{Partie physique} \end{array}$$

La quantité  $\frac{r}{x}$  correspond aux réserves disponible de la cellule en azote par unité de biomasse carbonée. Remarquons que la fonction  $\mu\left(\frac{r}{x}, I\right)$  n'est pas définie pour  $x = 0$ : ce n'est pas un problème car cette fonction décrit l'évolution des composants intracellulaires inorganiques qui n'existe que pour  $x > 0$ .

On se place dans le cas d'un **chemostat éclairé constamment**. On décrit ainsi uniquement le phénomène de croissance le jour. Ainsi on suppose que  $I$  est une constante et on note par abus  $\mu\left(\frac{r}{x}, I\right)$

par  $\mu(\frac{r}{x})$ . On obtient le modèle suivant:

$$\dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} \quad (4.5)$$

$$\dot{r} = \rho(s)x - \alpha\mu(\frac{r}{x}) - mr - dr \quad (4.6)$$

$$(S) \quad \dot{b} = \alpha\mu(\frac{r}{x})x - mb - db \quad (4.7)$$

$$\dot{x} = \mu(\frac{r}{x})x - mx - dx \quad (4.8)$$

$$\dot{c}_{ex} = -\mu(\frac{r}{x})x + q(c_{ex}) - dc_{ex} + dc_{ex,in} \quad (4.9)$$

On explique par les quelques remarques suivantes pourquoi les équations (4.5), (4.6) et (4.8) sont suffisantes pour décrire le système.

### Remarques sur la réduction du modèle

- Considérons la variable  $V = -\alpha x + b$ .

$$\dot{V} = -(m+d)V$$

Ainsi, on peut conclure qu'asymptotiquement les variables  $x$  et  $b$  ont le même comportement. Plus précisément, le rapport  $\frac{b(t)}{x(t)}$  tend vers la constante  $\alpha$  quand  $t$  tend vers l'infini.

Expérimentalement, on observe, à l'équilibre, ce rapport constant entre la biomasse azotée et la biomasse carbonée. Ici, cette observation est justifiée mathématiquement. De plus, en étudiant la dynamique des deux variables, on obtiendrait des informations supplémentaires sur ce rapport. Ces informations pourraient être utiles pour mieux comprendre le lien entre biomasse carbonée et azotée au cours du temps.

Étant intéressé par le comportement asymptotique du système, on ne considère pas dans la suite, la dynamique de la variable  $b$ .

- L'équation en  $c_{ex}$  n'est pas utilisée. En effet, cette variable n'intervient dans aucune autres des équations: elle est complètement découplée du reste du système. Son étude, si on le voulait, se ferait en utilisant celle des autres variables.

On étudie le système réduit suivant:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{r} = \rho(s)x - \alpha\mu(\frac{r}{x}) - mr - dr \\ \dot{x} = \mu(\frac{r}{x})x - mx - dx \end{cases} \quad (4.10)$$

avec comme conditions initiales  $s(0) \geq 0$ ,  $r(0) \geq 0$  et  $x(0) > 0$ .

Quand nous avons décrit le modèle de Droop dans le chapitre 2, nous avons remarqué que la variable de quota intracellulaire  $q$  n'était pas très intuitive et posait de nombreux problèmes pour être justifiée. Qu'en est il à présent avec ce nouveau modèle?

### Remarques sur le quota

- Le quota défini par Droop, c'est à dire la quantité d'azote dans la cellule par unité de biomasse, est donné avec ces nouvelles variables par  $q = \frac{r+b}{x}$ . En effet, en biologie, l'unité de biomasse de référence est le plus souvent le carbone. Ainsi, le quota est régi par l'équation dynamique suivante:

$$\dot{q} = \rho(s) - \mu(q - \frac{b}{x})q$$

- Comparons cette équation à celle du quota (2.3) du modèle de Droop donnée dans le chapitre 2. On rappelle que le modèle (2.2) a été construit à l'équilibre et sans phénomène de mortalité  $m = 0$ . Le modèle (S) pris à l'équilibre et sans phénomène de mortalité nous conduit à:

$$\mu\left(\frac{r}{x}\right) = d \text{ et } \frac{b}{x} = \alpha$$

d'où l'équation pour le quota

$$\dot{q} = \rho(s) - \mu(q - \alpha)q \quad (4.11)$$

- On retrouve alors la fonction seuil introduite par Droop expérimentalement ( $\mu(q - \alpha)$ ) ainsi que les équations du modèle (2.2) en  $x$ ,  $s$ ,  $q$ . On est avec ce modèle plus à même de donner une définition plus claire du seuil  $q_m$  défini par Droop expérimentalement: c'est la définition de la constante  $\alpha$  donnée dans le paragraphe précédent.
- Il n'y a donc pas de contradiction avec le modèle de Droop.
- Dynamiquement, le seuil  $\frac{b}{x}$  est variable et ne tend qu'asymptotiquement vers  $\alpha$ .

Grâce à ce nouveau modèle, on a désormais accès à la dynamique de l'élément limitant non métabolisé et l'élément limitant métabolisé à l'intérieur de la cellule; or ce n'était pas possible dans le cas du modèle de Droop qui ne tenait compte que de l'élément limitant total de la cellule. De plus, on obtient une définition mécaniste et dynamique du quota, basée sur des schémas biologiques et non sur des données expérimentales uniquement.

## 4.2 Analyse du modèle

Premièrement, on donne dans cette section, quelques propriétés du modèle dans le cas où  $m \geq 0$ . Puis, on étudie, selon que  $m = 0$  ou pas, le comportement asymptotique de ces deux modèles associés. Dans le premier cas, une méthode similaire à celle employée pour le modèle de Droop classique par [56], [71] sera utilisée.

### 4.2.1 Résultats préliminaires: états d'équilibres, ensemble invariant

On énonce, dans ce paragraphe, quelques propriétés générales pour le système (4.10) avec  $m \geq 0$ . Pour ce système, on rappelle que  $x = 0$  n'est pas acceptable car la fonction  $\mu\left(\frac{r}{x}\right)$  n'est pas bien définie en ce point et n'a pas de sens biologique. Ainsi, pour faire une étude complète de ce système, on considère le changement de variables:

$$s, u = \frac{r}{x}, x$$

qui définit un difféomorphisme de l'ensemble  $D = \{s \geq 0, r \geq 0, x > 0\}$  vers  $\Omega = \{s \geq 0, u \geq 0, x \geq 0\}$ . En effet, on obtient le nouveau système:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{u} = \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u \\ \dot{x} = \mu(u)x - dx - mx \end{cases} \quad (4.12)$$

qui est bien défini dans l'ensemble  $\Omega$ .

On choisit comme conditions initiales  $s(0) \geq 0$ ,  $u(0) \geq 0$  et  $x(0) > 0$ .

On peut remarquer que ce nouveau système est désormais valable en  $x = 0$ . Ainsi, on prendra comme domaine d'étude l'ensemble  $\Omega$  dans lequel les variables d'états ont un sens biologique pour (4.12).

Remarquons quelques caractéristiques sur ce système. Introduisons pour cela une nouvelle définition.

**Définition 4.1** *Considérons un système différentiel  $C^1$  défini tel que:*

$$\dot{x} = f(x) \text{ avec } x \in \mathbb{R}^n$$

On dira que ce système a une structure en boucle s'il peut s'écrire:

$$\dot{x}_i = f_i(x_i, x_{i+1}) \text{ ou } \dot{x}_i = f_i(x_{i-1}, x_i) \text{ pour } i = 1 \dots n \pmod{(n)}$$

On peut alors remarquer que le système (4.12) est en boucle. Cette structure particulière sera utilisée pour l'étude de son comportement asymptotique.

Nous commencerons par donner une série d'hypothèses générales que le système (4.12) doit vérifier pour être bien défini.

#### Hypothèses Biologiques $H_B$ 4.2

- (a) Les fonctions de croissance et de consommation,  $\mu(u)$  et  $\rho(s)$ , seront de type Monod.
- (b) Les variables d'état sont positives.

La formalisation mathématique en est la suivante:

#### Hypothèses H 4.3

- (a)  $\mu(0) = 0$  et  $\rho(0) = 0$ .  $\mu(u)$  et  $\rho(s)$  sont des fonctions positives, croissantes, bornées.
- (b) Le domaine d'étude est  $\Omega$ .

#### Hypothèse H 4.4

- $\mu(u)$  et  $\rho(s)$  sont des fonctions continûment différentiables.

Grâce à toutes ces hypothèses, le système (4.12) sera bien défini et aura une unique solution.

#### Hypothèses H 4.5

- $\lim_{u \rightarrow \infty} \mu(u) = \mu_M > d + m$ .
- $\lim_{s \rightarrow \infty} \rho(s) = \rho_M > (d + m)(\alpha + \mu^{-1}(d + m))$ .

Cette dernière hypothèse, si elle est vérifiée assurera l'existence d'un équilibre non trivial.

#### Proposition 4.6

Sous les hypothèses ( $H_4.3$ ) et ( $H_4.5$ ), il existe deux points d'équilibre admissibles pour le système (4.12): le point de lessivage  $(s_{in}, u_1, 0)$  et le point non trivial  $(s^*, u^*, x^*)$ .

**Preuve :**

Les points stationnaires vérifient le système suivant:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} = 0 \\ \dot{u} = \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u = 0 \\ \dot{x} = \mu(u)x - mx - dx = 0 \end{cases}$$

Les solutions admissibles dans  $\Omega$  sont:

- $(s_{in}, u_1, 0)$  avec  $u_1$  défini tel que

$$\rho(s_{in}) = \alpha\mu(u_1) + \mu(u_1)u_1 \equiv \Phi(u_1)$$

qui est unique car  $\Phi(u)$  est une fonction strictement croissante vérifiant  $\Phi(u) = 0$  et  $\lim_{u \rightarrow \infty} \Phi(u) = +\infty$  grâce à l'hypothèse (H4.3);

- $(s^*, u^*, x^*)$  défini tel que

$$\begin{cases} \rho(s^*)x^* = ds_{in} - ds^* \\ \rho(s^*) = (d+m)(\alpha + u^*) \\ \mu(u^*) = d+m \end{cases}$$

$u^* = \mu^{-1}(d+m)$  est unique car  $\mu(u)$  est une fonction croissante et  $\mu_M > d+m$  (hypothèses (H4.5));  $\rho(s^*) = (d+m)(\alpha + \mu^{-1}(d+m))$  définit un unique  $s^*$  car  $\rho(s)$  est une fonction croissante et  $\rho_M > (d+m)(\alpha + \mu^{-1}(d+m))$  (hypothèses (H4.5)).  $\square$

On prouvera dans la proposition suivante que l'ensemble  $\Omega$  est invariant pour le système (4.12).

#### Proposition 4.7

Sous les hypothèses (H4.3),  $\Omega = \mathbb{R}_+^3$  est invariant pour le système (4.12).

**Preuve :**

Les équations dynamiques  $\dot{s}$ ,  $\dot{u}$ ,  $\dot{x}$  évaluées en  $s = 0$ ,  $u = 0$  et  $x = 0$ , sont les suivantes:

$$\begin{aligned} \dot{s}_{s=0} &= ds_{in} > 0 \Rightarrow s = 0 \text{ est répulsive} \\ \dot{u}_{u=0} &= \rho(s) \geq 0 \Rightarrow u = 0 \text{ est répulsive ou invariante.} \\ \dot{x}_{x=0} &= 0 \Rightarrow x = 0 \text{ est invariante.} \end{aligned}$$

Ainsi,  $\Omega$  est invariant pour (4.12).  $\square$

**Remarque**— Considérons l'ensemble restreint  $\{0 \leq s \leq s_{in}, u \geq 0, x \geq 0\}$ . On peut montrer que cet ensemble est invariant pour le système (4.12). En effet, en évaluant  $\dot{s}$  en  $s = s_{in}$ , on obtient:  $\dot{s}_{(s=s_{in})} = -\rho(s_{in})x \leq 0$  c'est à dire que le plan  $s = s_{in}$  est infranchissable pour toutes conditions initiales dans cet ensemble.

### 4.2.2 Analyse locale

Pour l'étude locale du système (4.12), on utilise les méthodes classiques de linéarisation autour d'un point d'équilibre. La matrice jacobienne associée au système (4.12) est la suivante:

$$J = \begin{pmatrix} -d - \rho'(s)x & 0 & -\rho(s) \\ \rho'(s) & -\alpha\mu'(u) - \mu(u) - \mu'(u)u & 0 \\ 0 & \mu'(u)x & \mu(u) - d - m \end{pmatrix}$$

On peut remarquer que, comme le nombre d'éléments hors diagonaux négatifs est impair, ce système est équivalent à un système compétitif en prenant  $u = -v$  [79].

Premièrement, nous prouvons que si l'hypothèse (H4.5) est vérifiée, alors le point de lessivage est localement instable et hyperbolique; ensuite, nous montrons que sa direction d'instabilité traverse le domaine et que sa variété stable est dans le plan  $x = 0$ ; enfin, on s'assure qu'il ne peut pas y avoir de

cycle limite sur le plan  $x = 0$ . Ces propriétés prouvent l'invariance de l'intérieur du domaine  $\Omega$  même asymptotiquement.

### Proposition 4.8

*Sous les hypothèses (H4.3) et (H4.5), le point de lessivage  $(s_{in}, u_1, 0)$  est localement instable et hyperbolique; sa direction d'instabilité traverse le domaine  $\Omega$  et sa variété stable est contenue dans le plan  $x = 0$ ; il n'existe pas de cycle limite dans ce plan. Donc l'intérieur du domaine est asymptotiquement invariant.*

#### Preuve :

- Évaluons la matrice  $J$  au point  $(s_{in}, u_1, 0)$  dans la base  $(s, u, x)$ :

$$J_{wo} = \begin{pmatrix} -d & 0 & -\rho(s_{in}) \\ \rho'(s_{in}) & (-\alpha\mu'(u_1) - \mu(u_1) - \mu'(u_1)u_1) & 0 \\ 0 & 0 & \mu(u_1) - d - m \end{pmatrix}$$

Les trois valeurs propres de  $J_{wo}$  sont  $-d < 0$ ,  $\lambda_1 = -\alpha\mu'(u_1) - \mu(u_1) - \mu'(u_1)u_1 < 0$ , et  $\lambda_2 = \mu(u_1) - d - m$ .

Pour prouver l'instabilité du point de lessivage, on doit trouver le signe de  $\lambda_2 = \mu(u_1) - d - m$ . Or  $u_1$  et  $u^*$  sont définis par:

$$\rho(s_{in}) = \alpha\mu(u_1) + \mu(u_1)u_1 = \Phi(u_1)$$

$$\begin{cases} \rho(s^*) = \alpha\mu(u^*) + \mu(u^*)u^* = \Phi(u^*) \\ \mu(u^*) = d + m \end{cases}$$

En utilisant l'hypothèse (H4.3) ( $\rho(s)$ ,  $\mu(u)$  et  $\Phi(u)$  sont des fonctions croissantes), on obtient:

$$\rho(s_{in}) > \rho(s^*) \Leftrightarrow \Phi(u_1) > \Phi(u^*) \Leftrightarrow u_1 > u^* \Leftrightarrow \mu(u_1) > \mu(u^*) = d + m$$

Ainsi,  $\lambda_2 > 0$  et le point de lessivage est instable. Les valeurs propres étant toutes différentes de 0, on peut affirmer que le point de lessivage est hyperbolique.

- Calculons les coordonnées du vecteur propre associé à la valeur propre  $\lambda_2$  positive.

$$J_{wo}v_{inst} = \lambda_2 v_{inst}$$

Soit  $v_{inst}$  de coordonnées  $(v_1, v_2, v_3)$ , on aura:

$$\begin{aligned} -dv_1 - \rho(s_{in})v_3 &= \lambda_2 v_1 \\ \rho'(s_{in})v_1 + \lambda_1 v_2 &= \lambda_2 v_2 \\ \lambda_2 v_3 &= \lambda_2 v_3 \end{aligned}$$

C'est à dire:

$$v_{inst} = \begin{pmatrix} \frac{-\rho(s_{in})}{\lambda_2 + d} \\ \frac{-\rho(s_{in})\rho'(s_{in})}{(\lambda_2 + d)(\lambda_2 - \lambda_1)} \\ 1 \end{pmatrix}$$

Étant en  $(s_{in}, u_1, 0)$  et dans la base  $(s, u, x)$ , la direction d'instabilité engendrée par le vecteur  $v_{inst}$  traverse le domaine d'étude  $\Omega$  car les deux premières coordonnées sont négatives (car  $\lambda_1 < 0$ ), la dernière est positive.

- Calculons les vecteurs propres associés aux valeurs propres négatives:  $-d$  et  $\lambda_2 = -\alpha\mu'(u_1) - \mu(u_1) - \mu'(u_1)u_1 < 0$ .

En reprenant les calculs précédents,  $v_{-d}$  associé à la valeur propre  $-d$  est défini par:

$$v_{-d} = \begin{pmatrix} \frac{-d - \lambda_1}{\rho'(s_{in})} \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

La première coordonnée est positive; en effet, on a:

$$-d - \lambda_1 = \alpha\mu'(u_1) + \mu'(u_1)u_1 + \mu(u_1) - d$$

avec  $\mu_1(u_1) - d > 0$  car  $\lambda_2 = \mu(u_1) - d - m > 0$ .

De même,  $v_{\lambda_1}$  vecteur propre associé à  $\lambda_1$  est donné par:

$$v_{\lambda_1} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

La variété stable engendrée par les vecteurs propres  $v_{-d}$  et  $v_{\lambda_1}$  est bien contenue dans le plan  $x = 0$ .

- Dans le plan  $x = 0$ , le système (4.12) est réduit au système:

$$\begin{aligned} \dot{s} &= -ds + ds_{in} \\ \dot{u} &= \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u \end{aligned}$$

Donc  $\lim_{t \rightarrow \infty} s(t) = s_{in}$ , indépendamment de la dynamique de  $u$ . Ainsi,  $u$  converge vers  $u_1$ . Il n'y a donc pas de cycle limite possible.

On peut dire que le système est uniformément persistant (pas de cycle limite sur le bord, intersection entre la variété stable et l'intérieur du domaine vide) c'est à dire que pour une condition initiale à l'intérieur du domaine, les bords ne sont pas atteignables.

L'intérieur du domaine  $\Omega$  est donc asymptotiquement invariant. Pour plus de précisions, on pourra appliquer le théorème de Butler Mac Gehee 3.10 donné p.52 qui assure que le point de lessivage ne peut appartenir à l'ensemble limite d'un point à l'intérieur de l'orthant. On pourra aussi consulter Butler et Waltman [13] sur la notion de persistance d'un système dynamique.  $\square$

**Remarque**— Si l'hypothèse (H4.5) n'est pas vérifiée, le point de lessivage sera localement stable. En effet, en reprenant le calcul des valeurs propres de  $J_{w_0}$ , le signe de  $\mu(u_1) - d - m$  sera négatif si l'hypothèse (H4.5) n'est pas vérifiée (i.e.  $\mu(u) < d + m$  pour tout  $u$ ).

En d'autres termes, la seule possibilité pour atteindre l'équilibre de lessivage est que le système soit initialisé sur la variété stable c'est à dire que  $x(0) = 0$ . Or on choisit des conditions initiales à l'intérieur du domaine  $\Omega$  plus précisément  $x(0) > 0$ . On assure donc par cette proposition l'invariance de l'intérieur du domaine  $\Omega$ .

Nous démontrons à présent que l'équilibre non trivial lorsqu'il existe est localement stable.

**Proposition 4.9**

*Sous les hypothèses (H4.3) et (H4.5), l'équilibre non trivial  $(s^*, u^*, x^*)$  est localement stable.*

**Preuve :**

$(s^*, u^*, x^*)$  est défini tel que:

$$\begin{cases} \rho(s^*)x^* = ds_{in} - ds^* \\ \rho(s^*) = (d + m)(\alpha + u^*) \\ \mu(u^*) = d + m \end{cases}$$

En calculant la matrice jacobienne  $J$  en  $(s^*, u, x^*)$ , on obtient  $J^*$

$$J^* = \begin{pmatrix} -d - \rho'(s^*)x^* & 0 & -\rho(s^*) \\ \rho'(s^*) & -\alpha\mu'(u^*) - (d + m) - \mu'(u^*)u^* & 0 \\ 0 & \mu'(u^*)x^* & 0 \end{pmatrix}$$

On cherche le nombre de valeurs propres à partie réelle positive en utilisant le critère de Routh analysant les coefficients du polynôme caractéristique de  $J^*$ . On calcule alors le nombre de changement de signe dans la première colonne du tableau de Routh [39]. On rappelle que cette colonne est donnée par:

$$1, \quad a_1, \quad \frac{a_1 a_2 - a_3}{a_1}, \quad a_3$$

avec  $a_1 = -\text{tr}(J^*)$ ,  $a_2$  la somme des trois mineurs principaux  $2 \times 2$  de  $J^*$  et  $a_3 = -\det(J^*)$ . On a:

$$a_1 = -\text{tr}(J^*) = \underbrace{(\alpha + u)\mu'(u)}_a + (d + m) + d + \rho(s^*)x^* > 0$$

$$a_3 = -\det(J^*) = (d + m)(\alpha + u^*)\rho'(s^*)\mu'(u)x^* > 0$$

$$a_2 = \underbrace{(d + m)\rho'(s^*)x^*}_{a'} + d(d + m) + (\alpha\mu'(u) + \mu'(u)u)(d + \rho(s^*)x^*) > 0$$

Ainsi,  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$ .

Pour conclure, on doit trouver le signe de  $a_1 a_2 - a_3$ . On peut montrer que  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ . En effet, on peut voir que:

$$aa' - a_3 = 0$$

et tous les autres termes du produit  $a_1 a_2$  sont positifs.

Il n'y a donc pas de changement de signe dans le tableau de Routh, donc il n'y a pas de valeurs propres à partie réelle positive.

L'équilibre non trivial est donc localement stable.  $\square$

Si l'hypothèse (H4.5) est vérifiée, il existe deux équilibres pour le système (4.12): l'équilibre de lessivage qui est localement instable et l'équilibre non trivial qui est localement stable. Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, seul l'équilibre de lessivage existe et sera localement stable.

L'analyse locale du système suggère donc que si les deux équilibres existent alors le système converge vers l'équilibre non trivial. Les paragraphes qui suivent, montrent ce comportement; l'étude sera différente si l'on considère un phénomène de mortalité ou non.

### 4.2.3 Modèle avec mortalité

On considère le système (4.12) dans le cas où  $m > 0$ .

Ce système est non conservatif: ne décrivant pas la dynamique des cellules mortes, on ne peut pas espérer avoir une formulation conservative. Par contre, il existe une sous conservation de la matière.

Démontrons que le modèle est *sous conservatif*.

**Proposition 4.10**

*Sous les hypothèses (H4.3), le modèle (4.12) est sous conservatif et les variables  $s, u, x$  sont bornées.*

**Preuve :**

Démontrons qu'il existe une sous conservation de la matière pour le système (4.12). Soit  $z = ux + \alpha x + s$  fonction définie positive représentant la quantité de matière modélisée. Calculons  $\dot{z}$  qui vérifie (1.4):

$$\dot{z} = -m(ux) - \alpha mx - dz + ds_{in} < -dz + ds_{in} \Rightarrow z(t) < (z(0) - s_{in})e^{-dt} + s_{in}$$

$z$  est donc bornée ce qui entraîne que les variables  $s, u, x$  le sont aussi.  $\square$

Pour conclure sur la stabilité globale de l'équilibre non trivial, notre stratégie consiste en plusieurs points.

- Premièrement, en utilisant le théorème de Butler–McGehee 3.10 et les remarques de la section 3.1.2, on peut assurer que le point de lessivage  $(s_{in}, u_1, 0)$  ne peut pas appartenir à l'ensemble limite.

En effet, sa variété stable étant contenue dans le plan invariant  $x = 0$ , l'intersection entre l'ensemble limite et ce plan ne peut être que triviale.

- Ensuite, on considère le changement de variable  $s, u, \ln(x) = y$ . Avec ces nouvelles variables, le point de lessivage est rejeté à l'infini. On obtient le nouveau système:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)e^y - ds + ds_{in} \\ \dot{u} = \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u \\ \dot{y} = \mu(u) - d - m \end{cases} \quad (4.13)$$

On pourrait montrer facilement que le domaine *convexe fermé*  $U = \{s \geq 0, u \geq 0, y \in \mathbb{R}\}$  est invariant pour ce système.

- Enfin, on utilisera un théorème de Mallet-Paret et Smith [63] qui est une généralisation du théorème de Poincaré-Bendixson pour les systèmes de dimension  $n$  à interactions monotones en boucle (voir Annexe A pour plus de détails).

**Définition 4.11**

Soit le système  $\dot{x} = f(x)$  avec  $x \in \mathbb{R}^n$ . Ce système est dit à interactions monotones si pour  $i \neq j$ , chaque dérivée partielle  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$  a un signe fixé sur un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ .

**Théorème 4.12 (a)** Soit

$$\dot{x}_i = f_i(x_i, x_{i-1}) \text{ pour } i = 1, \dots, n \quad \text{mod } (n) \quad (4.14)$$

un système à interactions monotones en boucle dans  $\mathbb{R}_+^n$ . Supposons que  $\mathbb{R}_+^n$  est positivement invariant pour (4.14) et qu'il contient un unique point d'équilibre  $x^*$ . Si  $\gamma^+(x_0)$  est bornée alors:

- (i) soit  $\omega(x_0) = x^*$ ;
- (ii) soit  $\omega(x_0)$  est une orbite périodique non triviale;

(iii) soit  $\omega(x_0)$  est le point  $x^*$  et un ensemble d'orbites homoclines issues de  $x^*$ .

Si

$$\Delta \det(-J^*) < 0$$

avec  $\Delta = \prod_{i=1}^n \delta_i$  et  $\delta_i = \text{sgn} \left( \frac{\partial f_i}{\partial x_{i-1}} \right)$  alors le point (iii) ne peut pas se produire.

(b) Supposons que  $\Delta = -1$  c'est à dire que le système est compétitif. Alors on se reportera au théorème 3.21 du chapitre 3 pour les systèmes de dimension 3.

Le comportement asymptotique du système (4.13) est donné par la proposition suivante.

**Proposition 4.13**

Sous les hypothèses (H4.3) et (H4.5), l'équilibre non trivial  $(s^*, u^*, y^*)$  du système (4.13) est globalement asymptotiquement stable ou le système (4.13) admet une orbite périodique non triviale.

**Preuve :**

Vérifions les hypothèses du théorème 4.12.

- Le domaine  $U$  est positivement invariant et le point d'équilibre non trivial  $\xi^* = (s^*, u^*, y^*)$ .
- De plus, chaque orbite issue d'une condition initiale  $\xi_0 = (s_0, u_0, y_0)$  est bornée d'après la proposition 4.10; l'équilibre de lessivage ne peut pas être dans l'ensemble limite de  $\xi_0$  d'après le théorème de Butler-McGehee.

On peut donc dire que:

- (i) soit  $\omega(\xi_0) = xi^*$ ;
- (ii) soit  $\omega(\xi_0)$  est une orbite périodique non triviale;
- (iii) soit  $\omega(\xi_0)$  est l'ensemble de  $\xi^*$  et de ses orbites homoclines associées.

Or, comme  $\Delta = \delta_1 \delta_2 \delta_3 = -1$ , on a:

$$\Delta \det(-J^*) = \det(J^*) < 0$$

et le point (iii) ne peut pas se produire.

On peut conclure que si le point (ii) est éliminé alors le point d'équilibre  $\xi^*$  est globalement attractif. Étant localement stable, on peut dire qu'il est globalement asymptotiquement stable. ■

**Remarque**— Comme le point  $\xi^*$  est localement stable, le théorème 3.21 pour conclure sur l'existence ou non d'une orbite périodique ne peut pas s'appliquer.

**Remarque**— Une étude qualitative dans différentes régions de l'espace (signe des dérivées et positions dans l'espace par rapport aux points d'équilibres) permet aussi d'éliminer la possibilité d'aller vers l'équilibre de lessivage (voir paragraphe 4.2.4).

Ce résultat n'est pas très fort mais en nous aidant des propriétés structurelles du système, des simulations numériques et les résultats du paragraphe 4.2.3 pour  $m = 0$ , on peut espérer que pour des valeurs de  $m$  faible, le système sera globalement stable.

#### 4.2.4 Comportement qualitatif du modèle avec mortalité

Nous utilisons ici des techniques différentes de celles utilisées jusqu'à présent qui permettent de mettre en évidence le comportement qualitatif du modèle.

Nous donnons pour commencer quelques définitions et théorèmes utiles; on se reportera aux travaux de Bernard et Gouzé [10] pour plus de détails. Soit  $\Omega$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ . Pour les systèmes différentiels en boucle, on donne une proposition dite **propriété de transition**.

**Proposition 4.14**

Soit le système différentiel,  $\dot{x}_i = f_i(x_i, x_{i+1})$  pour  $i = 1 \dots n$ .

- Dans une région de l'espace où  $\frac{\partial f_i}{\partial x_{i+1}} \dot{x}_{i+1}$  est positive (resp. négative), la variable  $x_i$  peut avoir au plus un extremum, et cet extremum est un minimum (resp. maximum) local.

**Remarque**– Dans le cadre de systèmes à interactions monotones, où le signe de  $\frac{\partial f_i}{\partial x_{i+1}}$  est fixé, seule la connaissance du signe de  $\dot{x}_{i+1}$  est nécessaire pour conclure.

Pour visualiser de façon plus systématique ces propriétés, on utilisera une représentation graphique de cette proposition. On représentera une partie de l'espace des vitesses par un vecteur de signes, indiquant le signe de chaque composante.

Par exemple, la partie  $\{x_1 \geq 0, x_2 \leq 0, x_3 \geq 0\}$  sera représentée par le vecteur  $\begin{pmatrix} + \\ - \\ + \end{pmatrix}$ .

Ceci nous conduit à la schématisation de la proposition de transition suivante.

Considérons par exemple un système en boucle à interactions monotones, avec  $\frac{\partial f_1}{\partial x_2} > 0$ . En représentant par une flèche le passage entre deux parties de l'espace des vitesses on obtient par exemple:

$$\begin{pmatrix} - \\ + \\ * \end{pmatrix} \xrightarrow{m(x_1)} \begin{pmatrix} + \\ + \\ * \end{pmatrix} \text{ et } \begin{pmatrix} + \\ - \\ * \end{pmatrix} \xrightarrow{M(x_1)} \begin{pmatrix} - \\ - \\ * \end{pmatrix}$$

où  $m(x_1)$  représente l'existence d'un minimum local en  $x_1$  et  $M(x_1)$  l'existence d'un maximum local en  $x_1$ . On appellera *graphe de transition* d'un système la représentation de la transition entre chaque partie de l'espace des vitesses.

**Remarque**– Pour trouver le sens des flèches entre les différents vecteurs, on multiplie la matrice jacobienne par  $\begin{pmatrix} 0 \\ \pm \\ * \end{pmatrix}$ : le signe ainsi trouvé indique le sens de passage (croissant ou décroissant). En effet, pour passer d'un état  $-$  à un état  $+$ , on est obligé de passer par 0.

Considérons alors le système (4.12) et sa jacobienne associée. On remarque que le système est un système en boucle à interactions monotones et c'est à dire que les équations de chacune des variables ne dépendent que d'elle même et de la variable suivante, et que les signes de la jacobienne hors diagonale sont fixés et valent:

$$J = \begin{pmatrix} - & 0 & - \\ - & - & 0 \\ 0 & + & * \end{pmatrix}$$

On peut alors construire le graphe de transition du système (chaque vecteur de vitesses représentant la vitesse de  $s, u, x$ ). Ce graphe (4.2.5) nous donne le comportement qualitatif du système que l'on étudie. Connaître le comportement qualitatif d'un système peut permettre la validation expérimentale de celui-ci notamment. C'est ce que nous allons vérifier dans le paragraphe suivant.

### 4.2.5 Analyse en simulations

Nous ne possédons pas de données sur lesquelles le comportement qualitatif de notre modèle pourrait être validé, car la réserve en azote par unité de biomasse  $u$  n'est pas mesurée dans les données que nous connaissons.

On illustre l'utilisation du graphe permettant la validation qualitative d'un modèle en se basant sur des simulations. On choisit  $d = 0.05$ ,  $m = 0.1$ ,  $\rho(s) = \frac{s}{15+s}$  et  $\mu(\frac{r}{x}) = \frac{r}{x+r}$ .

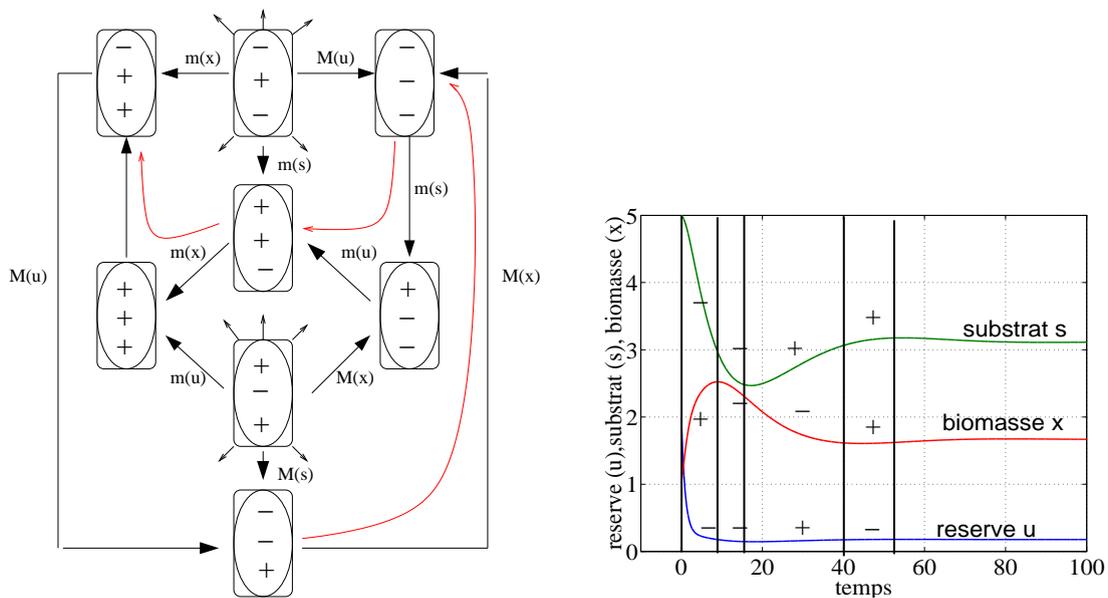


FIG. 4.2 Graphe de transition des vitesses – Simulation du modèle

Le graphe de transition que l'on obtient en observant cette simulation est la suivante (en rouge sur le graphe de transition 4.2.5):

$$\begin{pmatrix} - \\ - \\ + \end{pmatrix} \xrightarrow{M(x)} \begin{pmatrix} - \\ - \\ - \end{pmatrix} \xrightarrow{m(s)} \begin{pmatrix} + \\ - \\ - \end{pmatrix} \xrightarrow{m(u)} \begin{pmatrix} + \\ + \\ - \end{pmatrix} \xrightarrow{m(x)} \begin{pmatrix} + \\ + \\ + \end{pmatrix} \xrightarrow{M(s)} \begin{pmatrix} - \\ + \\ + \end{pmatrix} \dots$$

Ce graphe se retrouve effectivement dans le graphe de transition du système que nous avons construit 4.2.5. Ici, l'exemple est un peu artificiel, il est évident qu'on ne peut que retrouver une étape du graphe de transition de notre système vu que c'est lui que l'on simule; l'objectif était plutôt une illustration de l'utilisation de cette méthode.

Par le comportement qualitatif de ce système, nous pourrions être à même de valider le modèle qualitativement avec des données expérimentales.

### 4.2.6 Modèle sans mortalité

On étudie le modèle dans le cas où  $m = 0$  suivant:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{u} = \rho(s) - \mu(u)(\alpha + u) \\ \dot{x} = \mu(u)x - dx \end{cases} \quad (4.15)$$

Le modèle est conservatif: nous décrivons dans ce système tout les états de la matière. Nous considérons que les hypothèses (H4.3) sont aussi vérifiées pour ce système.

Démontrons que le principe de conservation de la matière est vérifié.

**Proposition 4.15**

*Le principe de conservation de la matière est vérifiée pour le système (4.15).*

**Preuve :**

Soit la fonction  $z = ux + \alpha x + s$  définie positive la quantité totale de matière présente dans le chemostat. Calculons  $\dot{z}$  et vérifions qu'elle est de la forme (1.3):

$$\dot{z} = -dz + ds_{in} \Rightarrow z(t) = (z(0) - s_{in})e^{-dt} + s_{in}$$

Ainsi, le principe de conservation de la masse est bien vérifiée et les variables d'états sont bornées.  $\square$

Notre stratégie pour démontrer que l'équilibre non trivial est globalement stable consiste en plusieurs points:

- Utiliser la conservation de la matière pour réduire le système en dimension 2.
- Appliquer les techniques classiques du théorème de Poincaré-Bendixson: éliminer la possibilité d'existence d'un cycle limite par le critère de Bendixson, puis l'impossibilité que l'équilibre de lessivage soit dans l'ensemble  $\omega$ -limite d'un point à l'intérieur du plan  $z = s_{in}$  par le théorème de Butler -McGehee.
- Conclure à la globale stabilité du système.

En utilisant la conservation de la matière, le système (4.15) est équivalent au système suivant:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu\left(\frac{z - \alpha x - s}{x}\right)x - dx \\ \dot{z} = -dz + ds_{in} \end{cases} \quad (4.16)$$

**Proposition 4.16**

*Si l'hypothèse (H4.5) est vérifiée, l'équilibre non trivial  $(s^*, u^*, x^*)$  du système (4.16) est globalement asymptotiquement stable par rapport à l'intérieur de l'orthant.*

**Preuve :**

- En utilisant le lemme de séparation A.1, comme les variables d'états sont bornées et que l'équation  $\dot{z} = -dz + ds_{in}$  est globalement stable, l'étude du système (4.15) se réduit à l'étude du système (4.16) en  $z = s_{in}$ .
- Sur le plan  $z = s_{in}$  (qui est un fermé), le système (4.16) s'écrit:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} = f_1(x, s) \\ \dot{x} = \mu\left(\frac{s_{in} - \alpha x - s}{x}\right)x - dx = f_2(x, s) \end{cases}$$

On notera  $\dot{s} = f_1$  et  $\dot{x} = f_2$ .

D'après le théorème de Poincaré-Bendixson, l'ensemble  $\omega$ -limite d'une condition initiale  $(s(0), x(0))$  dans le plan  $z = s_{in}$  contient soit **(i)** un point d'équilibre, soit **(ii)** un point d'équilibre et une orbite homocline de ce point ou une chaîne de points d'équilibres, soit **(iii)** est réduit à une orbite fermée.

**Démontrons que (iii) ne peut pas se produire.** Soit la fonction réelle  $\mathcal{C}^1$  définie par  $B(x, s) = \frac{1}{x}$  sur le domaine d'étude. Alors, étant sur le plan  $z = s_{in}$  c'est à dire que  $s - s_{in} = -ux - x < 0$ , on a :

$$\frac{\partial}{\partial x}(Bf_1) + \frac{\partial}{\partial s}(Bf_2) = -\rho'(s) - \frac{d}{x} + \frac{s - s_{in}}{x^2} \mu' \left( \frac{s_{in} - \alpha x - s}{x} \right) < 0$$

qui vérifie le critère de Dulac.

**Démontrons le point (i).** Le théorème de Butler Mc-Gehee 3.10 et les remarques de la section 3.1.2 assurent que le point de lessivage ne peut pas appartenir à l'ensemble  $\omega$ -limite d'une condition initiale à l'intérieur du plan  $z = s_{in}$ . En effet, l'intersection entre la variété stable et la variété de conservation de la masse est la droite d'équation  $x = 0, s = s_{in}$ . Cette droite est invariante et a une intersection triviale avec l'ensemble limite issu de  $s(0)$  et  $x(0) > 0$ .

Ainsi, la seule possibilité est que l'ensemble  $\omega$ -limite d'une condition initiale à l'intérieur du plan  $z = s_{in}$  soit l'équilibre non trivial.

**Démontrons que (ii) ne peut pas se produire.** Le point d'équilibre non trivial étant localement stable, les deux équilibres ne peuvent pas être reliés: il n'existe pas d'orbite hétérocline. De plus, ce point étant localement stable, il n'existe pas d'orbite homocline issue de ce point.

- L'ensemble  $\omega$ -limite d'une condition initiale à l'intérieur du plan  $z = s_{in}$  est réduit au point d'équilibre non trivial. Ainsi, on a montré la globale attractivité de ce point; comme il est localement asymptotiquement stable, on peut conclure que l'équilibre non trivial du système (4.15) est globalement stable. ■

L'étude du système sans mortalité permet d'obtenir des résultats globaux de convergence en utilisant la théorie de Poincaré Bendixson. Par des propriétés structurelles de ce modèle, on peut dire que si la mortalité n'est pas trop grande devant la dilution (par exemple), le comportement de stabilité globale du système est assuré.

## 4.3 Conclusion

Grâce à ces deux différents modèles, une structuration de la croissance cellulaire est exhibée; en effet, la structuration se fait ici à l'échelle de la cellule: on modélise le fait qu'une cellule stocke de la nourriture avant de l'utiliser pour grandir.

C'est donc le phénomène de croissance qui est le plus mis en valeur ici avec une possibilité de rajouter un phénomène de vieillissement prématuré de la cellule.

Le phénomène de division n'est pas pris en compte dans ce modèle: il serait possible de coupler les modèles précédents et celui-ci pour avoir une description plus fine du cycle cellulaire de la cellule.



## 5. Quelques perspectives...

Nous donnerons dans ce chapitre quelques perspectives sur l'utilisation des modèles précédents, notamment comment des modèles de dimension  $n$  peuvent se ramener à ceux ci par des techniques de réductions. Ces modèles de dimension  $n$  décriront alors plus précisément les différentes étapes du cycle cellulaire, tout en conservant une étude mathématique assez simple.

Ce chapitre est plutôt introductif: on y verra un rapide état de l'art sur les techniques de réduction de modèle, et quelques idées exploitées mais qui mériteraient sûrement plus de précision.

Pour finir enfin, nous verrons comment les modèles que nous avons construit peuvent aussi décrire d'autres espèces. Là encore nous ne donnerons que quelques idées qu'il faudrait plus approfondir.

### Contenu du chapitre

---

<b>5.1</b>	<b>Un bref état de l'art . . . . .</b>	<b>87</b>
<b>5.2</b>	<b>Modèles de croissance cellulaire lent rapide . . . . .</b>	<b>88</b>
5.2.1	Un modèle en biomasse conservatif . . . . .	88
5.2.2	Un modèle en nombre non conservatif . . . . .	90
5.2.3	Conclusion . . . . .	93
<b>5.3</b>	<b>Des cellules aux autres espèces . . . . .</b>	<b>93</b>
5.3.1	Conclusion . . . . .	95

---

### 5.1 Un bref état de l'art

C'est en écologie mathématique que l'on a vu apparaître des techniques de réduction dites de *parfaite agrégation* développées par Iwasa [45]. Ces techniques se sont inspirées des méthodes de réduction classique des systèmes linéaires dans la théorie du contrôle en automatique. Les conditions mises en évidence sont très difficiles à obtenir. Deux ans après, Iwasa fait paraître un article sur l'agrégation approchée qui donne des conditions plus faibles que le précédent mais qui reste toujours assez difficile à exploiter [46]. Ces techniques se rapprochent plus du contrôle optimal; c'est sous forme d'un critère intégral à minimiser que des conditions doivent être vérifiées.

Une autre technique de réduction, beaucoup plus connue, utilise la théorie des perturbations singulières et a donné naissance à la théorie des systèmes lents rapides. On peut citer les travaux de Hoppensteadt [41],[42], [40] qui dans ces trois articles nous donne une complète étude de ces systèmes. De nombreux ouvrages en font part [49], [6]. Beaucoup d'auteurs ont utilisés ces techniques en biologie et notamment dans l'étude de modèle en chemostat; on pourra citer notamment [78], [50], [51], [68].

## 5.2 Modèles de croissance cellulaire lent rapide

Nous utilisons les techniques de réduction lent-rapide, dont les théorèmes principaux sont donnés dans l'annexe A, pour réduire les modèles que nous allons décrire.

### 5.2.1 Un modèle en biomasse conservatif

En s'inspirant du modèle développé p.45, on construit un modèle à  $n$  classes de taille où la croissance des  $n-2$  premières classes est rapide; on note ce phénomène en définissant une vitesse de passage entre les classes rapide  $\frac{\alpha_i \mu_i}{\epsilon}$ . De plus, chaque classe de taille contient peu de cellules et sont notés  $\epsilon x_i$  pour  $i = 1 \dots (n-2)$ .

On décrit ces phénomènes par le schéma suivant.

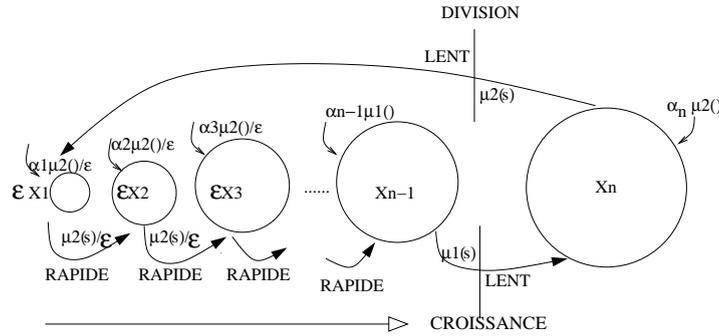
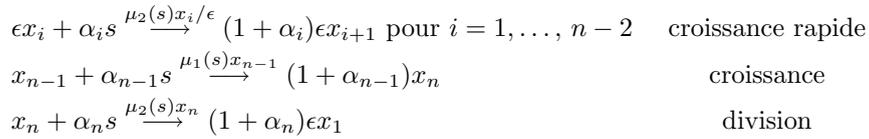


FIG. 5.1 Description du modèle

**Schémas réactionnels** – Plus précisément, ces phénomènes sont formalisés par les schémas réactionnels suivant:



On obtient le système dynamique suivant:

$$\begin{aligned}
 \epsilon \dot{x}_1 &= (1 + \alpha_n)\mu_2(s)x_n - \mu_2(s)x_1 & \left. \begin{array}{l} -d\epsilon x_1 \\ -d\epsilon x_2 \\ \vdots \\ -d\epsilon x_{n-2} \end{array} \right| & \begin{array}{l} = g_1(X,x) \\ = g_2(X,x) \\ \\ = g_{n-2}(X,x) \end{array} \\
 \epsilon \dot{x}_2 &= (1 + \alpha_1)\mu_2(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 \\
 \vdots & \\
 \epsilon \dot{x}_{n-2} &= (1 + \alpha_{n-3})\mu_2(s)x_{n-3} - \mu_2(s)x_{n-2} & \left. \begin{array}{l} -dx_{n-1} \\ -dx_n \\ -ds + ds_{in} \end{array} \right| & \begin{array}{l} = f_1(X,x) \\ = f_2(X,x) \\ = f_3(X,x) \end{array} \\
 \dot{x}_{n-1} &= (1 + \alpha_{n-2})\mu_2(s)x_{n-2} - \mu_1(s)x_{n-1} \\
 \dot{x}_n &= (1 + \alpha_{n-1})\mu_1(s)x_{n-1} - \mu_2(s)x_n \\
 \dot{s} &= -\alpha_1\mu_2(s)x_1 - \dots - \alpha_{n-1}\mu_1(s)x_{n-1} - \alpha_n\mu_2(s)x_n
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

Partie biologique Partie Physique

avec  $X = (x_{n-1}, x_n, s)$  les variables lentes,  $x = (x_1, x_2, \dots, x_{n-2})$  les variables rapides.

Notons  $g_i = \epsilon \dot{x}_i$  pour  $i = 1, \dots, n-2$ ,  $g = (g_1, \dots, g_{n-2}) \in \mathbb{R}^{n-2}$ , et  $f_1 = \dot{x}_{n-1}$ ,  $f_2 = \dot{x}_n$ ,  $f_3 = \dot{s}$ .

On suppose que les hypothèses (H3.2) du chapitre 3 sont vérifiées pour les fonctions de croissances et que domaine d'étude est  $\mathbb{R}_+^{n+1}$ .

### Analyse du modèle

Nous montrerons que l'étude du système (5.1) est la même que pour le système en biomasse conservatif (3.1) du Chapitre 3.

#### Proposition 5.1

*Sous les hypothèses (H3.3) et (H3.2), le système (5.1) est équivalent au système (3.1).*

#### Preuve :

Montrons que les hypothèses du théorème (A.9) donné dans l'annexe (A) sont vérifiées.

- Soit  $\epsilon = 0$ . On obtient alors le système:

$$(1 + \alpha_n)x_n = x_1, \quad (1 + \alpha_1)x_1 = x_2, \quad \dots, \quad (1 + \alpha_{n-3})x_{n-3} = x_{n-2}$$

et

$$\dot{x}_{n-1} = (1 + \alpha_{n-2})(1 + \alpha_{n-3}) \dots (1 + \alpha_1)(1 + \alpha_n)\mu_2(s)x_n - \mu_1(s)x_{n-1} - dx_{n-1}$$

$$\dot{x}_n = (1 + \alpha_{n-1})\mu_1(s)x_{n-1} - \mu_2(s)x_n - dx_n$$

$$\dot{s} = -(\alpha_1(1 + \alpha_n) + \alpha_2(1 + \alpha_1)(1 + \alpha_n) + \dots + \alpha_n)\mu_2(s)x_n - \alpha_{n-1}\mu_1(s)x_{n-1} - ds + ds_{in}$$

On notera  $\Phi(X)$  la variété rapide du système qui vérifie  $g(X,0) = 0$ ,  $g \in \mathbb{R}^{n-2}$ .

La solution du système  $(X^*, x^*)$  vérifie

$$(1 + \alpha_n)x_n^* = x_1^*, \quad (1 + \alpha_1)x_1^* = x_2^*, \quad \dots, \quad (1 + \alpha_{n-3})x_{n-3}^* = x_{n-2}^*$$

et il est point d'équilibre du système:

$$\begin{cases} \dot{x}_{n-1} = (1 + \alpha_{n-2})(1 + \alpha_{n-3}) \dots (1 + \alpha_1)(1 + \alpha_n)\mu_2(s)x_n - \mu_1(s)x_{n-1} - dx_{n-1} \\ \dot{x}_n = (1 + \alpha_{n-1})\mu_1(s)x_{n-1} - \mu_2(s)x_n - dx_n \\ \dot{s} = -(\alpha_1(1 + \alpha_n) + \alpha_2(1 + \alpha_1)(1 + \alpha_n) + \dots + \alpha_n)\mu_2(s)x_n - \alpha_{n-1}\mu_1(s)x_{n-1} - ds + ds_{in} \end{cases}$$

qui est le même que (3.1) étudié dans le chapitre 3 dont la solution est  $x_{n-1}^*$ ,  $x_n^*$  et  $s^*$ .

- De plus

$$g_x(X^*, x^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x} \\ \vdots \\ \frac{\partial g_{n-2}}{\partial x} \end{pmatrix}$$

c'est à dire

$$g_x(X^*, x^*) = \begin{pmatrix} -\mu_2(s^*) & 0 & 0 & \dots & 0 \\ (1 + \alpha_1)\mu_2(s^*) & -\mu_2(s^*) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & (1 + \alpha_2)\mu_2(s^*) & -\mu_2(s^*) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_2(s^*) \end{pmatrix}$$

Les valeurs propres de  $g_x(X^*, x^*)$  sont strictement inférieures à une certaine constante négative (valeurs propres valant  $-\mu_2(s^*)$ ).

- Le système réduit est hyperbolique et asymptotiquement stable (toutes ces valeurs propres sont strictement négatives).

Les hypothèses du théorème d’Hoppensteadt sont vérifiées donc le système initial aura le même comportement au premier ordre en  $\epsilon$  que le système réduit. ■

### Étude en simulations

On simule le modèle de dimension 4: il y a une classe qui se vide rapidement, les deux autres se vident lentement. On prend pour fonctions de croissance les mêmes que pour le modèle en biomasse dans le chapitre 3 à savoir  $\mu_1(s) = \frac{s}{1+s}$  et  $\mu_2(s) = \frac{1.2s}{1+s}$ . De plus, on choisit  $\epsilon = 0.01$ . Les hypothèses (H3.2) sont bien vérifiées et on peut effectivement retrouver la stabilité globale de l’équilibre non trivial démontré dans le paragraphe précédent.

Si on compare le modèle du chapitre précédent et le modèle des variables lentes, en prenant soin de prendre les mêmes valeurs de paramètres (notamment pour les  $\alpha_i$ ), on remarque que le comportement est le même dans les deux cas; ceci confirme le fait que si les hypothèses du théorème A.9 sont vérifiées le comportement entre les deux modèles sont extrêmement proches. Remarquons ici, que les variables du systèmes lent- rapide en dimension 4, bien que représentant les mêmes variables que le système (3.1), ne sont pas notées de la même façon.

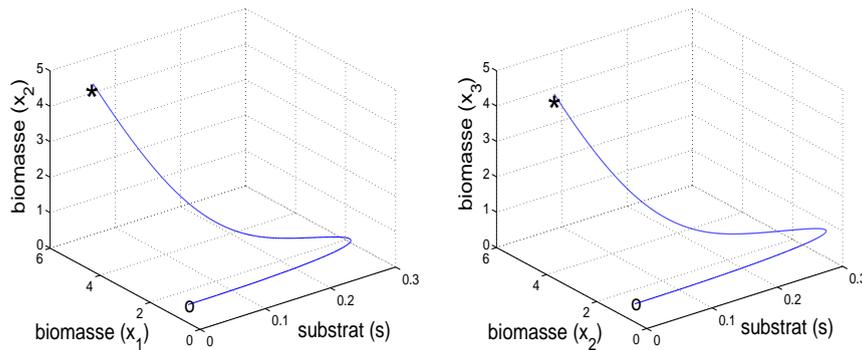
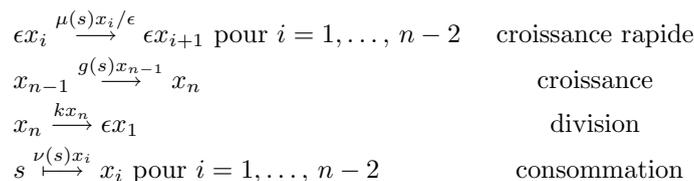


FIG. 5.2 *Comportement du modèle (3.1)– Comportement du modèle des variables lentes. o conditions initiales, \* point d’équilibre final.*

### 5.2.2 Un modèle en nombre non conservatif

On s’inspire du modèle p.56 pour construire un modèle en nombre avec  $n$  classes de taille tel que  $n - 2$  classes de tailles ont une croissance très rapide et se vident très rapidement. Les phénomènes sont schématisés par le dessin 5.2.2.

**Schémas réactionnels** – Plus précisément, ces phénomènes sont régis par les schémas réactionnels suivant:





On notera  $\Phi(X)$  la variété rapide du système vérifiant  $g(X,0) = 0$ .

La solution de ce système  $(X^*, x^*)$  vérifie le système:

$$2kx_n^* = \mu(s^*)x_1^*, \quad x_1^* = x_2^*, \quad \dots, \quad x_{n-3}^* = x_{n-2}^*$$

et est point d'équilibre du système:

$$\begin{aligned} \dot{x}_{n-1} &= 2kx_n - g(s)x_{n-1} - dx_{n-1} \\ \dot{x}_n &= g(s)x_{n-1} - kx_n - dx_n \\ \dot{s} &= -\nu(s)(x_{n-1} + x_n) - ds + ds_{in} \end{aligned}$$

qui correspond à (3.7) étudié dans le chapitre précédent dont la solution est  $x_{n-1}^*$ ,  $x_n^*$  et  $s^*$  l'équilibre non trivial du système.

- Par hypothèses, les fonctions  $f$ ,  $g$  et leurs dérivées sont bien continues.
- De plus, soit  $y = z + \Phi(X)$  vérifiant le système:

$$\frac{dz}{d\tau} = g(X, z + \Phi(X))$$

avec  $\frac{d\tau}{dt} = \frac{1}{\epsilon}$ ,  $g(X, z + \Phi(x)) = A(s)$  avec

$$A(s) = \begin{pmatrix} -\mu(s) & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \mu(s) & -\mu(s) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \mu(s) & -\mu(s) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \mu(s) & -\mu(s) \end{pmatrix}$$

Alors l'origine du système  $(X^*, z^*)$  est hyperbolique et asymptotiquement stable. En effet,  $A^* = A(s^*)$  n'a que des valeurs propres strictement négatives égales à  $-\mu(s^*)$ .

Le système initial aura donc une unique solution au voisinage de la solution du système réduit. ■

### Étude en simulations

On simule le modèle de dimension 4 en prenant  $g(s) = \frac{s^{18}}{s^{18}+1}$ ,  $\mu(s) = \frac{s}{15+s}$  et  $\nu(s) = \frac{s}{1+s}$  qui vérifient les hypothèses (H3.13). On a choisi 3 conditions initiales différentes: le substrat est toujours initialisé en 1, les classes de croissance sont vides ou initialisées à 1. De plus, on prend  $\epsilon = 0.01$ . On observe effectivement un cycle limite comme nous le supposons.

On peut comparer les cycles limites obtenus dans la simulation du modèle en dimension 3 du chapitre précédent et celui obtenu en traçant les variables lentes du système. On initialise les deux systèmes aux mêmes conditions initiales, même valeurs des paramètres. Le comportement qualitatif des deux systèmes est le même mais la similitude entre les deux n'est pas aussi frappante que pour les modèles en biomasse. Remarquons ici, que les variables du systèmes lent-rapide en dimension 4, bien que représentant les mêmes variables que le système (3.7), ne sont pas notées de la même façon.

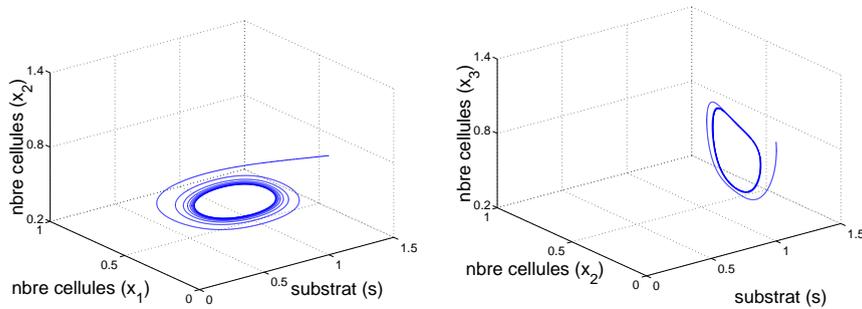


FIG. 5.4 *Cycle limite pour le système (3.7)– Cycle limite pour les variables lentes*

### 5.2.3 Conclusion

Nous avons construit deux types de modèles en biomasse conservatif et en nombre non conservatif lent rapide. Grâce à deux théorèmes différents, on peut ramener l'étude de ces systèmes aux études faites dans le chapitre précédent et ainsi pouvoir donner le comportement de tels systèmes. Ces comportements ont été validés en simulations et on peut remarquer que même si le comportement qualitatif des systèmes du chapitre 3 et des systèmes aux variables lentes sont les mêmes, suivant le théorème qui s'applique les résultats sont plus ou moins proches.

Ainsi, on obtient des systèmes plus descriptifs tout en conservant le même comportement qualitatif que les systèmes que nous avons construits en dimension inférieure.

## 5.3 Des cellules aux autres espèces

Les modèles décrits dans le cadre du développement d'une cellule peuvent aussi s'utiliser dans le cadre de modèle d'interaction entre une proie (le substrat pour nous) et un prédateur (la cellule pour nous): leur similitude vient de la façon dont ils sont construits.

En effet, on utilise souvent la structuration en classe de taille et le fait que le transfert d'une classe à l'autre est modélisée par une fonction de croissance bien définie; ainsi, les outils que nous avons développés pour étudier ce type de système pourrait encore être valable dans ce cas.

Nous évoquerons un modèle donné par Duffau [24], sur un problème qui a pour origine la *lutte biologique*: la modélisation de l'interaction entre les coccinelles (prédateurs) et les pucerons (proies). Les pucerons ( $P$ ) s'avèrent être nuisibles pour l'ensemble des cultures et les coccinelles, inoffensives pour les cultures, sont de très bons prédateurs de ces nuisibles. Ainsi, en modélisant les interactions entre les deux populations, on peut espérer lutter efficacement contre les pucerons.

Le développement des coccinelles se fait en plusieurs stades: œufs, larves, nymphes et adultes. Une approche classique serait d'utiliser ces stades, en définissant des compartiments correspondant à chaque stade. Ici, en plus de cette classification, les différents stades sont découpés en classes représentant la masse d'individus. On obtient le découpage suivant:

- stade œuf,  $p$  classes notées  $x_1, \dots, x_p$ .
- stade larve,  $q$  classes notées  $x_{p+1}, \dots, x_{p+q}$ .

- stade nymphe,  $n$  classes notées  $x_{p+q+1}, \dots, x_{p+q+n}$ .
- stade adulte, 2 classes notées  $y$  et  $z$ .

Les stades œufs et nymphes ne consomment pas de pucerons, tandis que les stades larvaires et adultes en ont besoin. Le schéma suivant résume leur développement.

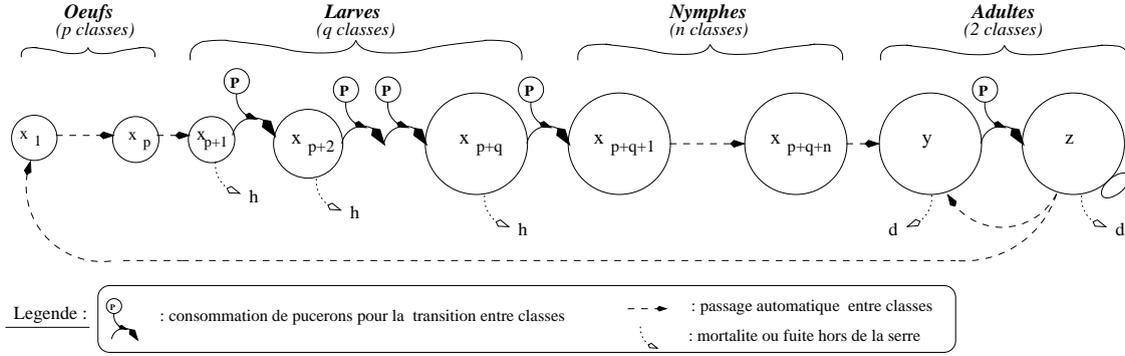


FIG. 5.5 Schéma récapitulatif du développement des coccinelles

On obtient le modèle suivant:

$$\begin{array}{l}
 \text{Oeufs} \\
 \left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = -\alpha_p x_1 + (1-b)\alpha_z z \\ \vdots \\ \dot{x}_i = \alpha_p x_{i-1} - \alpha_p x_i \\ \vdots \\ \dot{x}_p = \alpha_p x_{p-1} - \alpha_p x_p \end{array} \right.
 \end{array}
 \quad
 \begin{array}{l}
 \text{Larves} \\
 \left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_{p+1} = \alpha_p x_p - \mu(P)x_{p+1} - hx_{p+1} \\ \vdots \\ \dot{x}_i = \mu(P)(1 + \alpha_q)x_{i-1} - \mu(P)x_i - hx_i \\ \vdots \\ \dot{x}_{p+q} = \mu(P)(1 + \alpha_q)x_{p+q-1} - \mu(P)x_{p+q} - hx_{p+q} \end{array} \right.
 \end{array}$$
  

$$\begin{array}{l}
 \text{Nymphes} \\
 \left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_{p+q+1} = \mu(P)(1 + \alpha_q)x_{p+q} - \alpha_n x_{p+q+1} \\ \vdots \\ \dot{x}_i = \alpha_n x_{i-1} - \alpha_n x_i \\ \vdots \\ \dot{x}_{p+q+n} = \alpha_n x_{p+q+n-1} - \alpha_n x_{p+q+n} \end{array} \right.
 \end{array}
 \quad
 \begin{array}{l}
 \text{Adultes - Pucerons} \\
 \left\{ \begin{array}{l} \dot{y} = \alpha_n x_{p+q+n} - \eta(P)y + b\alpha_z z - dy \\ \dot{z} = (1 + \alpha_y)\eta(P)y - \alpha_z z - dz \\ \dot{P} = aP\left(1 - \frac{P}{g}\right) + \mu(P)\alpha_q \sum_{i=p+1}^{p+q} x_i - \eta(P)\alpha_y y \end{array} \right.
 \end{array}$$

Les différents taux de croissance sont de type Monod:

$$\mu(P) = \frac{w P}{P + s} \quad \eta(P) = \frac{u P}{P + r}$$

**Explication du modèle** – Au sein du stade œuf, le passage d’une classe à l’autre s’effectue automatiquement avec un taux de croissance  $\alpha_p$  constant (pas de consommation de pucerons). Le recrutement de la première classe est uniquement dû à la ponte (*i.e.*  $(1 - b)\alpha_z z$  proportion d’adultes qui donne des œufs).

$$x_i \xrightarrow{\alpha_p x_i} x_{i+1} \text{ pour } i = 1, \dots, p$$

Au sein du stade larve, le passage s'effectue en fonction de la disponibilité des ressources alimentaires (pucerons) modélisé par un taux de croissance  $\mu(P)$ :

$$x_{p+i} + \alpha_q P \xrightarrow{\mu(P)x_{p+i}} (1 + \alpha_q)x_{p+i+1} \text{ pour } i = 1, \dots, q$$

Le passage entre les classes du stade nymphe s'effectue avec un taux de croissance constant  $\alpha_n$  (pas de consommation de pucerons).

$$x_{p+q+i} \xrightarrow{\alpha_n x_{p+q+i}} x_{p+q+i+1} \text{ pour } i = 1, \dots, n$$

Tous les individus du stade larve disparaissent à un taux constant  $h$ . On néglige la disparition des stades œuf et nymphe.

En ce qui concerne les adultes, les individus de la classe  $y$  consomment des pucerons pour passer dans la classe  $z$  avec un taux de croissance  $\eta(P)$ ; les individus de la classe  $z$  se reproduisent: une certaine proportion  $b$  de la masse totale de la classe  $z$  revient à la classe  $y$  tandis qu'une proportion  $1 - b$  se matérialise sous forme d'œuf dans la classe  $x_1$  à un taux de reproduction constant  $\alpha_z$ .

$$\begin{aligned} y + \alpha_y P &\xrightarrow{\eta(P)y} (1 + \alpha_y)z \text{ croissance} \\ z &\xrightarrow{\alpha_z z} (1 - b)x_1 + by \text{ reproduction} \end{aligned}$$

Tous les adultes subissent une mortalité avec un taux constant  $d$ .

Ce modèle a commencé à être validé expérimentalement. Une étude mathématique un peu plus poussée serait sûrement possible.

### 5.3.1 Conclusion

Ce modèle est donc construit de la même façon que les modèles de croissance cellulaire structurée. En effet, comme pour les modèles structurés, une vision biomécanique du développement des coccinelles est faite (*i.e.* schémas réactionnels) et on peut imaginer que les outils d'études développés pour les modèles de croissance cellulaire pourraient s'appliquer ici aussi. Ainsi la méthode de modélisation utilisée pour la croissance cellulaire peut servir à modéliser bien d'autres espèces macroscopiques.



*Lien entre modélisation et  
estimation*



# 6. L'observabilité: définition et applications

Les modèles que nous avons considérés représentent des variables biologiques c'est à dire qu'elles peuvent être mesurées plus ou moins facilement. Cette facilité de mesure ne détermine pas l'importance du rôle joué par une variable. En effet, si une variable, qui est importante dans la dynamique du système, est difficile à mesurer, elle figurera, malgré tout, dans le modèle.

Pour connaître alors le comportement d'une telle variable, on fait en général appel aux *observateurs* qui utilisent les variables mesurées et la formulation du modèle pour reconstruire des variables non mesurées. Cette notion est donc extrêmement liée au modèle que l'on considère. Pour pouvoir construire ces *observateurs*, une condition importante doit être vérifiée: la *condition d'observabilité*.

## Contenu du chapitre

<b>6.1 Rappels: concept et définitions</b>	<b>99</b>
6.1.1 Observabilité pour les systèmes linéaires	102
<b>6.2 Observabilité pour un premier modèle de croissance cellulaire</b>	<b>103</b>
6.2.1 Condition d'observabilité	104
6.2.2 La condition d'observabilité vue comme condition d'agrégation des variables.	106
6.2.3 Applications	107
6.2.4 Conclusion	109
<b>6.3 Observabilité pour un deuxième modèle de croissance</b>	<b>109</b>
6.3.1 La condition d'observabilité	109
6.3.2 Conclusion	110

Nous nous attacherons dans ce chapitre à rappeler la notion d'observabilité; puis on vérifiera cette condition pour les différents modèles de croissance cellulaire que nous avons évoqués dans la première partie de ce manuscrit.

## 6.1 Rappels: concept et définitions

Comme on l'a dit en introduction, un *observateur* est un système dynamique qui utilise un modèle (reflétant le plus fidèlement possible le système réel) et les variables mesurées du système réel pour estimer les variables d'états non mesurées. L'observateur est un compromis entre les contraintes im-

posées par le modèle dynamique (représentant le processus) et les mesures qui rendent compte de la réalité de ce processus. Formalisons un peu plus ce concept.

Soit un système dynamique autonome représentant le système réel:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) & \text{avec } x \in \mathbb{R}^n \\ y = h(x) & y \in \mathbb{R}^p (p \leq n) \end{cases} \quad (6.1)$$

Les variables  $y$  représentent les variables que l'on mesure, les variables  $x$  sont les variables d'état du système réel.

**Remarque**– Dans le cas des systèmes définis tels que  $\dot{x} = f(x,u)$  et des systèmes non autonomes, les définitions et les résultats donnés dans ce paragraphe seront exactement les mêmes ([38]).

### Définition 6.1

Un observateur du système dynamique réel (6.1) est un système dynamique:

$$\begin{cases} \dot{\hat{x}} = \hat{f}(\hat{x}, \hat{y}, y) \\ \hat{y} = \hat{h}(\hat{x}) \end{cases} \quad (6.2)$$

défini tel que  $\|\hat{x} - x\|$  tend vers 0 quand  $t$  tend vers l'infini ( $\|\cdot\|$  norme de  $\mathbb{R}^n$ ).

La convergence de l'observateur  $\hat{x}$  vers  $x$  peut être plus explicite: on peut demander, par exemple, que l'observateur converge exponentiellement vers les variables du modèle, ou encore que la vitesse de convergence de l'observateur soit réglable.

En général, la dimension  $p$  des variables mesurées  $y$  est inférieure à la dimension  $n$  des variables d'états  $x$ . Dans la plupart des cas, on imagine assez facilement que reconstruire les variables d'états grâce aux variables mesurées n'est pas très facile. Pour assurer cette reconstruction, l'*observabilité* du système doit être assurée. Cette notion est différente suivant les auteurs [53], [54], [55], [38], [31]; on utilisera comme référence, dans ce chapitre, l'article de Hermann et Krener [38].

La définition d'observabilité est basée sur la définition de discernabilité entre deux conditions initiales différentes.

### Définitions 6.2

- On dira que deux conditions initiales  $x_0$  et  $x_1$  pour le système (6.1) sont indiscernables (noté  $x_0 I x_1$ ) si pour tout  $t \geq 0$ , les sorties correspondantes  $y_0(t)$  et  $y_1(t)$  sont identiques.
- Soit  $U$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$  contenant  $x_0 \neq x_1$ . On dira de la même façon que  $x_0$  et  $x_1$  sont  $U$ -indiscernables (noté  $x_0 I_U x_1$ ) si pour tout  $t \geq 0$  les sorties  $y_0$  et  $y_1$  sont les mêmes et que les trajectoires issues de  $x_0$  et  $x_1$  appartiennent à  $U$ .

En utilisant ces définitions, on peut à présent donner celle de l'observabilité.

### Définitions 6.3

- Le système (6.1) est dit observable s'il ne possède pas de couples initiaux de points  $x_0$  et  $x_1$  indiscernables.

$$\text{i.e. } x_0 I x_1 \Rightarrow x_0 = x_1 \text{ pour tout } x_0, x_1 \text{ dans } \mathbb{R}^n.$$

- Le système (6.1) est dit localement observable s'il ne possède pas de couples initiaux de points  $x_0$  et  $x_1$   $U$ -indiscernables ( $U$  ouvert de l'espace de départ).

$$\text{i.e. } x_0 I_U x_1 \Rightarrow x_0 = x_1 \text{ pour tout } x_0, x_1 \text{ dans } \mathbb{R}^n.$$

- Le système (6.1) est dit faiblement observable s'il ne possède pas de couples initiaux de points  $x_0$  et  $x_1$  indiscernables dans un voisinage  $U$  de  $x_0$ .

$$\text{i.e. } x_0 I x_1 \cap U \Rightarrow x_0 = x_1 \text{ pour tout } x_0, x_1 \text{ dans } \mathbb{R}^n.$$

- Le système (6.1) est dit localement faiblement observable s'il ne possède pas de couples initiaux de points  $x_0$  et  $x_1$   $U$ -indiscernables dans un voisinage  $V \subset U$  de  $x_0$ .

$$\text{i.e. } x_0 I_U x_1 \cap V \Rightarrow x_0 = x_1 \text{ pour tout } x_0, x_1 \text{ dans } \mathbb{R}^n.$$

Ces différentes définitions sont liées par les implications suivantes:

$$\begin{array}{ccc} \text{locale observabilité} & \Rightarrow & \text{observabilité} \\ \Downarrow & & \Downarrow \\ \text{locale faible observabilité} & \Rightarrow & \text{faible observabilité} \end{array}$$

Pour les systèmes linéaires autonomes, on peut montrer que les 4 notions sont équivalentes.

L'avantage de la *locale faible observabilité* par rapport aux autres définitions est qu'elle conduit à un test algébrique assez simple: c'est ce qu'on appelle la *condition d'observabilité*.

En effet, par abus de langage, on dira qu'un système est "observable" si deux points voisins sont discernables c'est à dire que le système est *faiblement observable* avec les définitions que l'on a choisies. Ainsi, une condition nécessaire pour assurer l'observabilité d'un système sera la vérification de la *condition d'observabilité*.

Pour décrire plus précisément cette condition, quelques outils sont nécessaires.

- Soit  $\mathcal{G}$  le plus petit sous espace vectoriel de fonctions  $\mathcal{C}^\infty(\mathbb{R}^n)$  contenant l'espace des mesures  $y = h(x)$  qui est stable pour la dérivée de Lie par rapport au champ de vecteurs  $f(x) \in \mathbb{R}^n$ . On rappelle que la dérivée de Lie et ses dérivées successives sont définies telles que:

$$\begin{aligned} L_f(\varphi)(x) &= \frac{\partial \varphi(x)}{\partial x} f(x) \\ L_f^0(\varphi)(x) &= \varphi(x) \text{ et pour } k > 0 \quad L_f^k(\varphi)(x) = L_f(L_f^{k-1}(\varphi)(x)) \end{aligned}$$

Un élément de  $\mathcal{G}$  sera donc un élément défini comme une combinaison linéaire de fonctions de la forme:

$$L_f^k(h)(x) \text{ avec } k \in \{1, \dots, N\}$$

En d'autres termes, l'ensemble  $\mathcal{G}$  est l'ensemble des "mesures"  $y = h(x)$  et de ses dérivées successives par rapport au champ de vecteur  $f(x)$ ,  $L_f^k(h)(x)$  avec  $k \in \{1, \dots, N\}$  et  $N$  suffisamment grand pour que  $L_f^{N+1}(h)(x), \dots$  s'expriment en fonction de  $h(x)$  et des  $L_f^k(h)(x)$  (notion de stabilité par rapport à la dérivée de Lie).

- Soit l'espace  $d\mathcal{G}$ , l'espace de *locale faible observabilité*, défini comme le plus petit espace vectoriel des 1-formes contenant le gradient des mesures  $dy = dh(x)$  tel que :

$$\begin{aligned} d\mathcal{G} &= \{d\varphi; \varphi \in \mathcal{G}\} \\ \text{où } d\varphi &= \left( \frac{\partial \varphi}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial \varphi}{\partial x_n} \right) \text{ est le gradient de } \varphi \end{aligned}$$

Un élément de  $d\mathcal{G}$  sera donc un élément défini comme une combinaison linéaire finie de 1-forme telle que:

$$L_f^k(dh)(x) = dL_f^k(h)(x) \text{ avec } k \in \{1, \dots, N\}$$

En d'autres termes, l'ensemble  $d\mathcal{G}$  est l'ensemble des gradients des "mesures"  $dy = dh(x)$  et des dérivées successives par rapport au champ de vecteur  $f(x)$ ,  $dL_f^k(h)(x) = L_f^k(dh)(x)$  avec  $k \in \{1, \dots, N\}$  et  $N$  défini par l'ensemble  $\mathcal{G}$ .

On pourra trouver dans l'article de Krener et Hermann [38] une preuve de la proposition suivante. Étant assez compliquée, nous ne donnerons aucun élément de preuve.

**Proposition 6.4**

*Le système (6.1) est localement faiblement observable en un point  $x$  si la dimension de l'espace  $d\mathcal{G}(x)$  est  $n$ , dimension de l'espace des variables d'état. C'est ce qu'on appelle la condition d'observabilité en  $x$ .*

**Preuve :** [38] □

Si cette condition est vérifiée en tout point, alors le système est faiblement observable.

Historiquement, ce formalisme a été mis en valeur pour les systèmes non linéaires dans le but de retrouver le même genre de définitions que pour les systèmes linéaires [29].

La définition d'observabilité repose donc sur le fait que la sortie  $y$  du système (6.1) et ses dérivées successives produisent suffisamment d'informations pour reconstruire l'état tout entier.

Nous noterons dans la suite du chapitre pour alléger l'écriture

$$\dot{y} = L_f(dh)(x), \ddot{y} = L_f^2(dh)(x), \dots, y^{(n)} = L_f^n(dh)(x)$$

### 6.1.1 Observabilité pour les systèmes linéaires

Nous donnons, dans ce paragraphe, la condition d'observabilité pour un système linéaire [29] en appliquant la proposition 6.4. Soit le système suivant:

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax \\ y = Cx \end{cases} \quad (6.3)$$

avec  $A$  une matrice de  $\mathcal{G}l_n(\mathbb{R})$  et  $C$  une matrice de  $\mathcal{M}_{n,p}(\mathbb{R})$ .

**Proposition 6.5**

*Le système (6.3) est observable si et seulement si la condition d'observabilité suivante est vérifiée:*

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

**Preuve :**

L'espace d'observabilité  $\mathcal{G}$ , qui est l'espace des mesures  $y$  et de ces dérivées successives par rapport au champ de vecteurs stable pour cette dérivée, contient l'espace:

$$y = Cx \quad \dot{y} = C\dot{x} = CAx \quad \ddot{y} = C\ddot{x} = CA^2x \quad \dots \quad y^{(n)} = Cx^{(n)} = CA^{n-1}x$$

Au delà de l'ordre  $n$ , les dérivées successives peuvent s'exprimer en fonction des dérivées précédentes; en effet, par Cayley-Hamilton on a:

$$y^{(n+1)} = CA^n x = C \left( \frac{-1}{a_n} \sum_{k=0}^{n-1} a_k A^k \right)$$

avec  $P_c^A(\lambda) = \sum_{k=0}^n a_k \lambda^k$  le polynôme caractéristique de  $A$ .

De plus, l'espace  $d\mathcal{G}$ , l'espace des gradients des mesures  $y$  et des dérivées par rapport au champ de vecteurs, contient:

$$dy = \frac{\partial y}{\partial x} = C \quad dy = \frac{\partial y}{\partial x} = CA \quad \dots \quad dy^{(n)} = \frac{\partial y^{(n)}}{\partial x} = CA^{n-1}$$

La condition d'observabilité s'exprime donc sous la forme:

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

Si et seulement si elle est vérifiée, le système (6.3) sera observable. ■

**Remarque**— Cette condition assez simple sera la même pour les systèmes linéaires avec des variables d'entrées  $u$ :  $\dot{x} = Ax + Bu$ . Ici, la condition que l'on obtient est nécessaire et suffisante car pour les systèmes linéaires locale observabilité équivaut à observabilité.

## 6.2 Observabilité pour un premier modèle de croissance cellulaire

Pour faire le lien avec les chapitres de la première partie, on donne à présent les conditions d'observabilité pour les systèmes de croissance cellulaire en chemostat. Ces conditions nous permettront, par la suite, d'assurer la construction d'observateurs pour ces systèmes. Ces observateurs n'existent pas à notre connaissance dans la littérature.

On considère le modèle structuré en  $n$  classes de taille de croissance développé par Arino ([2]), dont la construction et les principales propriétés ont été rappelées dans le chapitre 2.

$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu(s)Ax - dx \end{cases} \quad (6.4)$$

où  $x \in \mathbb{R}_+^n$  est le vecteur des  $n$  classes de la population en biomasse et  $s \in \mathbb{R}_+$  la concentration en substrat présent dans le chemostat. La matrice  $A$  est une matrice dans  $\mathcal{G}l_n(\mathbb{R})$  définie tels que  $a_{i,i} < 0$  et  $a_{i,i-1} > 0$  (pour  $i = 1, \dots, n \bmod (n)$ ) et nuls sinon, et  $\Gamma^t$  défini tel que:

$$\Gamma^t = (\gamma_1 \dots \gamma_n)^t$$

On rappelle que les variables d'états sont bornées; en effet, il existe une conservation ou une sous conservation de la matière pour ce système suivant que l'on tienne compte du phénomène de maintenance ou pas.

Une propriété importante de ce système est l'invariance du domaine  $\Omega = \{s > 0, x_i \geq 0 \text{ pour tout } i\}$ . En particulier, la stricte positivité de  $s$  est une caractéristique très importante du modèle.

### Proposition 6.6

*L'ensemble  $\Omega$  est invariant pour le système (6.4). La variable  $s$  est donc strictement positive.*

**Preuve :**

Pour démontrer que cet ensemble est invariant, on évalue, comme dans les preuves similaires,  $\dot{x}_i$  en  $x_i = 0$  et  $\dot{s}$  en  $s = \epsilon > 0$ .

$$\dot{x}_i(x_i=0) = a_{i,i-1}\mu(s)x_{i-1} \geq 0 \text{ pour tout } i = 1 \dots n \pmod{(n)}$$

Comme les variables d'états sont bornées, en particulier  $x_i < x_{max}$  pour tout  $i$ , on a:

$$\dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x - ds + ds_{in} > -\mu(s)x_{max} \sum_{i=1}^n \gamma_i - ds + ds_{in} = \varphi(s)$$

$\varphi(s)$  vérifie  $\varphi(0) = ds_{in} > 0$ . Or,  $\varphi$  est continue, donc il existe un  $\epsilon > 0$  tel que  $\varphi(\epsilon) > 0$ . Ainsi, on obtient:

$$\dot{s}_{(s=\epsilon)} > \varphi(\epsilon) > 0$$

Les variétés  $x_i = 0$  et  $s = \epsilon$  sont répulsives, et on conclut que l'ensemble  $\Omega$  est invariant. Ainsi, la variable  $s$  est toujours strictement positive.  $\square$

### 6.2.1 Condition d'observabilité

Dans un chemostat, on peut mesurer la concentration du substrat et de la biomasse totale assez facilement. Schématiquement les différentes opérations de mesures sont les suivantes: premièrement, on prélève un mélange substrat-biomasse; on sépare les deux phases de ce mélange: la phase liquide et la phase sédimentaire; dans la phase liquide, on mesure la quantité de substrat dissout dans le volume prélevé; puis, dans la phase sédimentaire, on mesure la quantité de biomasse totale.

Cette biomasse totale représente une combinaison linéaire des différentes classes de taille définies dans le système (6.4). Les coefficients de cette combinaison linéaire représentent les changements d'unités possibles entre les différentes classes de tailles. Par exemple, si l'unité est la même pour chaque classe de taille, en mesurant la biomasse totale, on donne  $x_1 + x_2 + \dots + x_n$ .

**Cas où on mesure le substrat  $s$  et une combinaison linéaire des biomasses  $x$ .**

On considère alors le système suivant:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x + ds_{in} - ds \\ \dot{x} = \mu(s)Ax - dx \\ y = \begin{pmatrix} y_1 = s \\ y_2 = C^t x \end{pmatrix} \end{cases} \quad (6.5)$$

Le but est de trouver une condition pour que les variables  $x$  et  $s$  puissent être reconstruites en fonction des mesures et de ses dérivées successives.

#### Proposition 6.7

Le système (6.5) est observable si la condition d'observabilité suivante est vérifiée:

$$\text{rg}(\Gamma^t, \dots, \Gamma^t A^{n-1}, C^t, C^t A, \dots, C^t A^{n-1}) = n$$

**Preuve :**

L'espace d'observation  $\mathcal{G}$ , espace des mesures  $y$  et de ses dérivées par rapport au champ de vecteur stable pour cette dérivée, contient l'espace suivant:

$$y \quad \dot{y} \quad \ddot{y} \quad \dots \quad y^{(n+1)}$$

En effet, on verra qu'au delà de l'ordre  $n + 1$ , les dérivées de  $y$  par rapport au champ de vecteurs s'expriment en fonction des précédentes.

Calculons ces dérivées:

$$\dot{y} = \begin{pmatrix} \dot{y}_1 = -\mu(y_1)\Gamma^t x - dy_1 + ds_{in} \\ \dot{y}_2 = \mu(y_1)C^t Ax - dy_2 \end{pmatrix}$$

c'est à dire

$$\begin{pmatrix} \Gamma^t x = \frac{-\dot{y}_1 - dy_1 + ds_{in}}{\mu(y_1)} \\ C^t Ax = \frac{\dot{y}_2 + dy_2}{\mu(y_1)} \end{pmatrix}$$

$\Gamma^t x$  et  $C^t Ax$  sont bien définis car d'après la proposition 6.6,  $\Omega$  est invariant et  $y_1$  est toujours non nul.

$$\ddot{y} = \begin{pmatrix} \ddot{y}_1 = -\mu(y_1)^2 \Gamma^t Ax + \phi_1^{(2)}(y_1, \dot{y}_1) \\ \ddot{y}_2 = \mu(y_1)^2 C^t A^2 x + \phi_2^{(2)}(y_1, \dot{y}_1, y_2, \dot{y}_2) \end{pmatrix}$$

c'est à dire

$$\begin{pmatrix} \Gamma^t Ax = \frac{\phi_1^{(2)}(y_1, \dot{y}_1) - \ddot{y}_1}{\mu^2(y_1)} \\ C^t A^2 x = \frac{\ddot{y}_2 + \phi_2^{(2)}(y_1, \dot{y}_1, y_2, \dot{y}_2)}{\mu^2(y_1)} \end{pmatrix}$$

De même,  $\Gamma^t Ax$  et  $C^t A^2 x$  sont bien définis car  $y_1$  est toujours non nul. On en déduit alors par récurrence:

$$y^{(n+1)} = \begin{pmatrix} y_1^{(n+1)} = -\mu(y_1)^{n+1} \Gamma^t A^{n-1} x + \phi_1^{(n+1)}(y_1, \dots, y_1^{(n)}) \\ y_2^{(n+1)} = \mu(y_1)^{n+1} C^t A^{n+1} x + \phi_2^{(n+1)}(y_1, \dots, y_1^{(n)}, y_2, \dots, y_2^{(n)}) \end{pmatrix}$$

C'est à dire:

$$\begin{pmatrix} \Gamma^t A^{n-1} x = \frac{\phi_1^{(n+1)}(y_1, \dots, y_1^{(n)}) - y_1^{(n+1)}}{\mu(y_1)^{n+1}} \\ C^t A^{n+1} x = \frac{y_2^{(n+1)} - \phi_2^{(n+1)}(y_1, \dots, y_1^{(n)}, y_2, \dots, y_2^{(n)})}{\mu(y_1)^{n+1}} \end{pmatrix}$$

qui sont bien définis car  $y_1 \neq 0$

Ainsi l'espace  $\mathcal{G}$  contient l'espace:

$$(s, \Gamma^t x, \dots, \Gamma^t A^{n-1} x, C^t x, C^t Ax, \dots, C^t A^n x, C^t A^{n+1} x)$$

De plus, l'espace  $d\mathcal{G}$ , espace des gradients des mesures  $dy$  et des dérivées successives par rapport au champ de vecteur, contient:

$$dy \quad d\dot{y} \quad d\ddot{y} \quad \dots \quad dy^{(n+1)}$$

C'est à dire:

$$(1 \ 0 \dots \ 0, 0 \ \Gamma^t, \dots, 0 \ \Gamma^t A^{n-1}, 0 \ C^t, 0 \ C^t A, \dots, 0 \ C^t A^n, 0 \ C^t A^{n+1})$$

Or d'après Cayley Hamilton,  $A^{n+1}$  et  $A^n$  s'expriment en fonction de  $A, A^2, \dots, A^{n-1}$ . Ainsi l'espace  $d\mathcal{G}$  contient l'espace:

$$(1 \ 0 \dots \ 0, 0 \ \Gamma^t, \dots, 0 \ \Gamma^t A^{n-1}, 0 \ C^t, 0 \ C^t A, \dots, 0 \ C^t A^{n-1})$$

On obtient la *condition d'observabilité* suivante:

$$\text{rg}(1 \ 0 \ \dots \ 0, 0 \ \Gamma^t, \dots, 0 \ \Gamma^t A^{n-1}, 0 \ C^t, 0 \ C^t A, \dots, 0 \ C^t A^{n-1}) = n + 1$$

C'est à dire

$$\text{rg}(\Gamma^t, \dots, \Gamma^t A^{n-1}, C^t, C^t A, \dots, C^t A^{n-1}) = n$$

qui est bien la *condition d'observabilité* de la proposition.  $\square$

Si cette condition de rang est vérifiée, on pourra alors reconstruire les variables du système à partir des mesures.

### Cas où on mesure le substrat $s$ uniquement.

Supposons que seule la variable de substrat  $s$  est mesurée. On considère le système suivant:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x + ds_{in} - ds \\ \dot{x} = \mu(s)Ax - dx \\ y = s \end{cases} \quad (6.6)$$

### Proposition 6.8

Le système (6.6) est observable si la condition d'observabilité suivante est vérifiée:

$$\text{rg}(\Gamma^t, \dots, \Gamma^t A^{n-1}) = n$$

**Preuve :** Les calculs des espaces  $\mathcal{G}$  et  $d\mathcal{G}$  sont exactement les mêmes que pour la preuve précédente en posant  $C = 0$ .  $\square$

Dans le cas où une combinaison linéaire de l'état  $x$  et le substrat  $s$  sont mesurés, le modèle de croissance structurée (6.4) est observable si  $\text{rg}(\Gamma^t, \dots, \Gamma^t A^{n-1}, C^t, C^t A, \dots, C^t A^{n-1}) = n$ .  
Si seul le substrat  $s$  est mesuré, ce modèle sera *observable* si  $\text{rg}(\Gamma^t, \dots, \Gamma^t A^{n-1}) = n$ .

## 6.2.2 La condition d'observabilité vue comme condition d'agrégation des variables.

On définira tout d'abord ce qu'on appelle *condition d'agrégation des variables*. Cette définition est une vision plus générale du principe de conservation de la matière.

**Agrégation des variables** – Soit une combinaison linéaire des variables  $V = K^t x + ks$ . On dira que les variables peuvent s'agréger si  $V$  vérifie l'équation suivante:

$$\dot{V} = -dV + kds_{in} \quad (6.7)$$

C'est à dire qu'asymptotiquement,  $V$  est constante.

La condition d'observabilité que l'on a obtenue pour le modèle (6.4) peut être vue comme une impossibilité d'agréger les variables d'états. En effet, supposons que la condition d'observabilité n'est pas vérifiée, c'est à dire, par exemple, que  $\Gamma^t$  est un vecteur propre à gauche de  $\Gamma^t A$  (*i.e.*  $\Gamma^t A = k\Gamma^t$ ,  $k \in \mathbb{R}^+$ ). En posant  $z = \Gamma^t x$  la quantité de biomasse considérée, on aura alors:

$$\begin{aligned} \dot{s} &= -\mu(s)z + ds + ds_{in} \\ \dot{z} &= \mu(s)\Gamma^t Ax - dz = k\mu(s)z - dz \end{aligned}$$

Ainsi, soit  $V = z + ks$ ,  $\dot{V}$  vérifie une équation de la forme (6.7):

$$\dot{V} = -dV + kds_{in} \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = ks_{in}$$

On obtiendrait le même genre de résultat si deux autres vecteurs étaient liés. Ainsi, on peut conclure:

**Si le système 6.6 est non observable, alors une condition d'agrégation est vérifiée.**

La réciproque sera vérifiée dans le cas où seul le substrat est mesuré (*i.e.* si le modèle est conservatif et que seul le substrat est connu, le système sera non observable).

### 6.2.3 Applications

On vient de donner des conditions d'observabilité pour le système générique (6.4). On considère un modèle de dimension 4 pour simplifier les calculs et les notations.

**Cas où on mesure le substrat  $s$  et une combinaison linéaire des biomasses  $x$ .**

On vérifie la condition d'observabilité dans le cas où le modèle est conservatif.

On considère le modèle:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x + ds_{in} - ds \\ \dot{x} = \mu(s)Ax - dx \\ y = \begin{pmatrix} y_1 = s \\ y_2 = C^t x \end{pmatrix} \end{cases}$$

où  $x \in \mathbb{R}_+^3$ ,  $C^t = (1 \ 1 \ 1)$ ,  $\Gamma^t = (\gamma_1 \ \gamma_2 \ \gamma_3)$ ,

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & (1 + \gamma_3) \\ (1 + \gamma_1) & -1 & 0 \\ 0 & (1 + \gamma_2) & -1 \end{pmatrix}$$

Pour vérifier que la condition de la proposition 6.7 est vraie, on calcule le rang de la matrice:

$$M = (\Gamma^t, \Gamma^t A, \Gamma^t A^2, C^t, C^t A, C^t A^2)$$

C'est à dire:

$$M = \begin{pmatrix} \gamma_1 & \gamma_2 & \gamma_3 \\ -\gamma_1 + \gamma_2(1 + \gamma_1) & -\gamma_2 + \gamma_3(1 + \gamma_2) & -\gamma_3 + \gamma_1(1 + \gamma_3) \\ \gamma_1 - 2(1 + \gamma_1)\gamma_2 & \gamma_2 - 2(1 + \gamma_2)\gamma_3 & \gamma_3 - 2(1 + \gamma_3)\gamma_1 \\ +(1 + \gamma_1)(1 + \gamma_2)\gamma_3 & +(1 + \gamma_2)(1 + \gamma_3)\gamma_1 & +(1 + \gamma_1)(1 + \gamma_3)\gamma_2 \\ 1 & 1 & 1 \\ \gamma_1 & \gamma_2 & \gamma_3 \\ -\gamma_1 + \gamma_2(1 + \gamma_1) & -\gamma_2 + \gamma_3(1 + \gamma_2) & -\gamma_3 + \gamma_1(1 + \gamma_3) \end{pmatrix}$$

Cette matrice se réduit à:

$$\begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 0 & \gamma_2 - \gamma_1 & \gamma_3 - \gamma_1 \\ 0 & 0 & c \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$\text{avec } c = \frac{-\gamma_3\gamma_2 - \gamma_1\gamma_3 - \gamma_2\gamma_1 + \gamma_1^2 - 3\gamma_3\gamma_2\gamma_1 + \gamma_1^2\gamma_3 + \gamma_2^2\gamma_1 + \gamma_3^2 + \gamma_3\gamma_2}{\gamma_1 - \gamma_2},$$

qui est bien une matrice de rang 3. N'ayant pas de condition sur les  $\gamma_i$ , on peut en effet trouver une combinaison qui assure que  $c \neq 0$ . La *condition d'observabilité* de la proposition 6.7 est alors bien vérifiée et on peut donc conclure que le système est *observable*.

#### Cas où on mesure le substrat $s$ uniquement.

On vérifie dans le cas où le phénomène de maintenance est pris en compte c'est à dire que  $a_{i,i} = -1$  et  $a_{i,i-1} = (1 + \gamma_i)m_i$ , que la condition d'observabilité est vérifiée. En effet, dans le cas où le substrat est mesuré uniquement, on doit se placer sous des hypothèses de non agrégation des variables pour avoir l'observabilité.

On considère le système dans  $\mathbb{R}^3$ :

$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x + ds_{in} - ds \\ \dot{x} = \mu(s)Ax - dx \\ y = s \end{cases}$$

avec  $\Gamma^t$  et  $A$  définis précédemment. On considère l'espace  $d\mathcal{G}$ , espace des gradients des mesures et des dérivées successives par rapport au champ de vecteur, contenant:

$$(\Gamma^t, \Gamma^t A, \Gamma^t A^2)$$

Cette matrice est la suivante:

$$\begin{pmatrix} \gamma_1 & \gamma_2 & \gamma_3 \\ -\gamma_1 + \gamma_2(1 + \gamma_1)m_1 & -\gamma_2 + \gamma_3(1 + \gamma_2)m_2 & -\gamma_3 + \gamma_1(1 + \gamma_3)m_3 \\ \gamma_1 - 2(1 + \gamma_1)m_1\gamma_2 & \gamma_2 - 2(1 + \gamma_2)m_2\gamma_3 & \gamma_3 - 2(1 + \gamma_3)m_3\gamma_1 \\ +(1 + \gamma_1)(1 + \gamma_2)m_1m_2\gamma_3 & +(1 + \gamma_2)(1 + \gamma_3)m_2m_3\gamma_1 & +(1 + \gamma_1)(1 + \gamma_3)m_1m_3\gamma_2 \end{pmatrix}$$

qui est de rang 3, car elle est équivalente à la matrice simplifiée par pivot de Gauss suivante:

$$B = \begin{pmatrix} \gamma_1 & \gamma_2 & \gamma_3 \\ 0 & \frac{-\gamma_2}{\gamma_1}(\gamma_2(1 + \gamma_1)m_1) + \gamma_3(1 + \gamma_2)m_2 & \frac{-\gamma_3}{\gamma_1}(\gamma_2(1 + \gamma_1)m_1) + \gamma_1(1 + \gamma_3)m_3 \\ 0 & 0 & c \end{pmatrix}$$

avec  $c = \frac{-\gamma_3}{\gamma_1}(\gamma_3(1 + \gamma_1)(1 + \gamma_2)m_1m_2) + (1 + \gamma_1)(1 + \gamma_3)\gamma_2m_1m_3 + \frac{b_{2,3}}{b_{2,2}}$ . On peut trouver une combinaison des  $\gamma_i$  et des  $m_i$  tels que  $c \neq 0$  vérifiant  $(1 + \gamma_i)m_i < 1$  qui est une hypothèse du modèle.

La *condition d'observabilité* de la proposition 6.8 est bien vérifiée, on peut donc conclure que le système est *observable* quand on ne mesure que le substrat  $s$ .

### 6.2.4 Conclusion

Grâce à ces conditions d'observabilité, on peut avoir un critère d'existence d'une variable d'agrégation; de plus, lorsqu'elles sont vérifiées, on pourra construire des observateurs. Ces observateurs permettront, notamment, de reconstruire toutes les variables d'état en ne mesurant que le substrat. Ainsi pour connaître à tout instant la valeur de toutes les classes de taille, seule la mesure en nutriment sera nécessaire, par exemple.

## 6.3 Observabilité pour un deuxième modèle de croissance

On considère le modèle de croissance construit dans le chapitre 4:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\alpha\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu(u)x - dx - mx \\ \dot{u} = \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u \end{cases} \quad (6.8)$$

On rappelle que  $s$  est le substrat,  $x$  la biomasse de la cellule en carbone, et  $u$  la quantité d'azote non métabolisé par unité de biomasse carbonée (la réserve en azote de la cellule par unité de biomasse).

On ne revient pas sur la construction et l'étude du modèle, on se réfère au chapitre 4. On rappelle que l'ensemble  $U = \{s > 0, x > 0, u \geq 0\}$  est un ensemble invariant pour le système si deux équilibres existent. Plus particulièrement, on veut assurer que les variables  $s$  et  $x$  sont toujours strictement positives.

En effet, on rappelle que  $x = 0$  ne peut jamais être atteint pour des conditions initiales dans  $U$ ; de plus, comme les variables sont bornées, on aura:

$$\dot{s} = -\alpha\rho(s)x - ds + ds_{in} > -\alpha\rho(s)x_{max} - ds + ds_{in} = \varphi(s)$$

avec  $\varphi(s)$  fonction continue vérifiant  $\varphi(0) = ds_{in} > 0$ . Il existe donc  $\epsilon > 0$  tel que  $\varphi(\epsilon) > 0$  et ainsi:

$$\dot{s}_{(s=\epsilon)} > \varphi(\epsilon) > 0$$

La droite  $s = \epsilon$  est donc répulsive; ce qui vérifie bien que l'ensemble  $U$  est invariant et que les variables  $s$  et  $x$  sont toujours strictement positives.

### 6.3.1 La condition d'observabilité

On veut connaître la condition d'observabilité pour le système (6.8) lorsqu'on mesure le substrat  $s$ . On considère le système suivant:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\alpha\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu(u)x - dx - mx \\ \dot{u} = \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u \\ y = s \end{cases} \quad (6.9)$$

#### Proposition 6.9

*Le système (6.9) est observable.*

**Preuve :**

Vérifions que on peut reconstruire les variables  $x$  et  $u$  à partie de  $s$  et de ces dérivées successives.

L'espace  $\mathcal{G}$ , espace des mesures et de ses dérivées par rapport au champ de vecteur, contient:

$$(y, \dot{y}, \ddot{y})$$

Calculons ces dérivées:

$$\begin{aligned}\dot{y} = \dot{s} &= -\alpha\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \ddot{y} = \ddot{s} &= -\alpha\rho'(s)\dot{s}x - \alpha\rho(s)\dot{x} - d\dot{s}\end{aligned}$$

C'est à dire:

$$x = \frac{ds_{in} - ds - \dot{s}}{\alpha\rho(s)} \quad \mu(u) = \frac{-\ddot{s} - \alpha\rho'(s)\dot{s}x - d\dot{s} + \alpha\rho(s)(d + m)x}{\alpha\rho(s)x}$$

qui sont bien défini car les variables  $x$  et  $s$  sont toujours strictement positives.

L'espace  $\mathcal{G}$  contient l'espace:

$$(s, x, \mu(u))$$

Ainsi si  $\mu(u)$  est inversible, on pourra reconstruire  $u$ ; comme cette hypothèse est bien vérifiée, on peut conclure que le système est observable ■

**6.3.2 Conclusion**

Comme pour le modèle précédent, l'observabilité de ce système assure la possibilité de construire des observateurs. Ainsi, en ne mesurant que le substrat, on pourra reconstruire toutes les variables d'états  $x$  et  $u$  qui sont en général difficile à mesurer (surtout  $u$  qui représente les réserves de la cellule).

## 7. Construction d'observateurs

La construction d'un *observateur* nécessite la vérification de l'observabilité d'un système. Il existe, cependant en biologie, de nombreux systèmes qui ne sont pas *observables*: en effet, ce sont souvent des systèmes mal connus (non connaissance ou connaissance partielle de certaines fonctions de croissance, notamment). Malgré tout, comme les variables modélisées sont importantes, on a besoin de reconstruire ces variables. On définira alors les *reconstructeurs-détecteurs* ainsi que les *estimateurs* dans le chapitre suivant.

### Contenu du chapitre

---

<b>7.1</b>	<b>État de l'art</b> . . . . .	<b>111</b>
7.1.1	Observateur de Luenberger . . . . .	112
7.1.2	Filtre de Kalman . . . . .	112
7.1.3	Observateur grand gain . . . . .	113
7.1.4	Reconstructeur-Détecteur asymptotique . . . . .	115
7.1.5	Exemples: observateurs pour le modèle de chemostat classique . . . . .	117
<b>7.2</b>	<b>Observateurs pour un premier modèle de croissance</b> . . . . .	<b>119</b>
7.2.1	Reconstructeur asymptotique . . . . .	119
7.2.2	Observateur grand gain . . . . .	120
7.2.3	Précisions et simulations en dimension 3 . . . . .	122
7.2.4	Conclusion . . . . .	123
<b>7.3</b>	<b>Observateurs pour un deuxième modèle de croissance</b> . . . . .	<b>124</b>
7.3.1	Reconstructeur asymptotique . . . . .	124
7.3.2	Observateur grand gain . . . . .	125
7.3.3	Simulations . . . . .	127
7.3.4	Conclusion . . . . .	127

---

### 7.1 État de l'art

Comme on l'a défini dans le chapitre précédent, un observateur est un système dynamique auxiliaire, qui utilise un modèle et les mesures du processus modélisé, défini tel que l'erreur entre l'observateur et le modèle tend vers 0. Cette erreur est appelée *erreur d'observation*.

Comme pour la condition d'observabilité, les observateurs ont d'abord été défini pour les systèmes linéaires: l'*observateur de Luenberger* [62] et le *filtre de Kalman* [48] sont les plus classiques d'entre eux.

Puis, pour les systèmes non linéaires, c'est en utilisant le même genre de formalisme que l'*observateur grand gain* [31] a été construit. Les conditions d'existence d'un tel observateur nécessitant la connaissance parfaite du modèle (difficile à avoir en biologie), la notion de *reconstructeurs-détecteurs* est alors introduite. Ils permettent de reconstruire des variables d'un système même mal connu.

Nous rappellerons dans les paragraphes suivant ces différents observateurs.

### 7.1.1 Observateur de Luenberger

On considère le système dans  $\mathbb{R}^n$ :

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax \\ y = Cx \end{cases} \quad (7.1)$$

avec  $A \in \mathcal{G}l_n(\mathbb{R})$  et  $C \in \mathcal{M}_{p,n}(\mathbb{R})$ . On suppose que système est observable c'est à dire qu'il vérifie la condition d'observabilité suivante:

$$\text{rg}(C, CA, \dots, CA^{n-1}) = n \quad (7.2)$$

#### Proposition 7.1

Le système  $\dot{\hat{x}} = A\hat{x} + K(y - C\hat{x})$  est un observateur du système (7.1) avec  $K \in \mathcal{M}_{n,p}(\mathbb{R})$ .

**Preuve :** [62]

Pour démontrer que ce système est un observateur, on calcule la dynamique de l'erreur d'observation notée  $e = \hat{x} - x$ . On a alors:

$$\dot{e} = \dot{\hat{x}} - \dot{x} = (A - KC)(\hat{x} - x) = (A - KC)e$$

En utilisant le théorème de placement de pôles [29] puisque le système est observable, on peut choisir  $K$ , appelée matrice de gain, telle que  $A - KC$  soit asymptotiquement stable. Ainsi, l'erreur  $e$  tend vers 0 à la vitesse de la valeur propre dominante de  $A - KC$  dépendant du choix de  $K$ . On conclut que ce système est un observateur pour (7.1) dont la vitesse de convergence est réglable.  $\square$

Cet observateur a l'avantage d'être assez immédiat et d'avoir une vitesse de convergence réglable. Cette vitesse est constante et ne dépend pas du temps. Pour obtenir plus de précision sur la vitesse de convergence et la reconstruction des variables, la matrice de gain peut être définie comme la solution d'une équation différentielle ordinaire: c'est le cas du filtre de Kalman, par exemple.

Système linéaire:  $\dot{x} = Ax, y = Cx$  Observateur de Luenberger:  $\dot{\hat{x}} = A\hat{x} + K(y - C\hat{x})$

### 7.1.2 Filtre de Kalman

Le filtre de Kalman est un observateur où la matrice de gain dépendant du temps est solution d'une équation de *type Riccati* [48] et est optimal par rapport à un certain critère. On donnera dans ce paragraphe la caractérisation déterministe de cet observateur: d'autres versions existent; Kalman l'avait d'abord donné sous une vision stochastique puis d'autres l'ont interprété en utilisant un critère de minimisation de l'erreur d'observation [17].

On supposera que la condition d'observabilité (7.2) est encore vérifiée. Nous ne donnerons que quelques détails dans ce paragraphe.

**Proposition 7.2**

Le système  $\dot{\hat{x}} = A\hat{x} + S^{-1}C^t(y - C\hat{x})$ , avec  $S \in \mathcal{S}_n(\mathbb{R}^{+*})$  définie comme la solution de  $\dot{S} = -\theta S - A^t S - SA + C^t C$ , est un observateur du système (7.1), si  $\theta > 0$ . De plus, la norme de l'erreur d'observation est bornée par une exponentielle décroissante dépendant de  $\theta$ .

**Preuve :**

Soit l'erreur d'observation  $e = \hat{x} - x$  vérifiant l'équation dynamique suivante:

$$\dot{e} = (A - S^{-1}C^t C)e \quad (7.3)$$

Nous ne donnerons que les étapes de la preuve pour vérifier que l'équilibre  $e = 0$  est asymptotiquement stable:

- On utilise une fonction  $V(e) = e^t S e$  définie positive, nulle en 0
- On démontre qu'elle décroît le long des orbites en utilisant (7.2). □

On donnera l'interprétation de cet observateur en terme de minimisation d'un critère type moindres carrés et intégral.

**Proposition 7.3**

L'état donné par l'observateur précédent est solution du problème de minimisation suivant:

$$\min_{\hat{x}} J(\hat{x}) = \|x(T)\|^2 + \int_0^T \|y(\tau) - C\hat{x}(\tau)\|^2 d\tau$$

**Preuve :** [17] □

Cet observateur possède donc une vitesse de convergence réglable et optimale par rapport à un certain critère. De plus, si les mesures sont *bruitées*, ce qui est souvent le cas, cet observateur joue le rôle de filtre, d'où son nom, et conserve une vitesse de convergence optimale par rapport à ce bruit.

Système linéaire: $\begin{cases} \dot{x} = Ax \\ y = Cx \end{cases}$	Filtre de Kalman:	$\begin{cases} \dot{\hat{x}} = A\hat{x} + S^{-1}C^t(y - C\hat{x}) \\ \dot{S} = -\theta S - A^t S - SA + C^t C \end{cases}$
--	-------------------	--

### 7.1.3 Observateur grand gain

Dans le cadre des systèmes non linéaires, l'observateur grand gain construit par Gauthier, Hammouri et Othman [47] et puis étendu par [31], utilise le même genre de formalisme que l'observateur de Kalman. On considère le système dans  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  suivant:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x,u) & u \in \mathbb{R}^p \ (p \leq n) \\ y = h(x) \end{cases} \quad (7.4)$$

On se place dans le cas particulier de système *sous la forme canonique* s'écrivant:

$$\begin{cases} \dot{z}_1 = F_1(z_1, z_2, u) \\ \vdots \\ \dot{z}_i = F_i(z_1, z_2, \dots, z_{i+1}, u) \\ \vdots \\ \dot{z}_n = F_n(z_1, z_2, \dots, z_n, u) \\ y = H(z_1, u) \end{cases} \quad (7.5)$$

Si système (7.4) n'est pas sous cette forme, il existe des hypothèses sous lesquelles il peut se ramener par changement de variables au système (7.5) (voir [31] pour plus de détails).

Les hypothèses pour assurer l'existence d'un tel observateur sont assez contraignantes.

#### Hypothèses H 7.4

(i) Le système (7.4) est observable.

$$\text{i.e. } \text{rg}(dy, d\dot{y}, \dots, dy^{(n-1)}) = n.$$

(ii) Chaque fonction  $\frac{\partial F_i}{\partial z_{i+1}}$  pour  $i = 1, \dots, n-1$  est globalement lipschitzienne pour  $(z_1, \dots, z_i)$  uniformément par rapport à  $z_{i+1}$  et  $u$ .

(iii) Il existe  $\alpha, \beta$  réels tels que  $0 < \alpha < \beta$  vérifiant:

$$\alpha \leq \left| \frac{\partial H}{\partial z_1} \right| \leq \beta, \quad \alpha \leq \left| \frac{\partial F_i}{\partial z_{i+1}} \right| \leq \beta \text{ pour } i = 1, \dots, n-1$$

C'est à dire après un changement de variables, on a:

$$\alpha \leq \frac{\partial H}{\partial z_1} \leq \beta, \quad \alpha \leq \frac{\partial F_i}{\partial z_{i+1}} \leq \beta \text{ pour } i = 1, \dots, n-1$$

Dans ces hypothèses, c'est souvent l'inégalité à gauche (i.e.  $\alpha \leq \left| \frac{\partial F_i}{\partial z_{i+1}} \right|$  et  $\alpha \leq \left| \frac{\partial H}{\partial z_1} \right|$ ) qui est la plus difficile à vérifier. On notera  $F(x, u) = (F_1, \dots, F_n)^t$ .

#### Proposition 7.5

Sous les hypothèses (H7.4), le système

$$\dot{\hat{z}} = F(\hat{z}, u) + K_\theta(y - H(\hat{z}, u))$$

est un observateur pour le système (7.5) avec  $K_\theta = \Delta_\theta K$ ,  $\Delta_\theta = \text{diag}(\theta, \theta^2, \dots, \theta^n)$  et  $K$  défini par le lemme 7.6.

Ce système est un observateur exponentiel défini tel que:

$$\|\hat{z}(t) - z(t)\| \leq ke^{-at} \|\hat{z}(0) - z(0)\|, \quad t > 0$$

pour chaque condition initiale  $\hat{z}(0), z(0)$ . De plus,  $\theta$  peut être choisi suffisamment grand pour que la vitesse  $a$  de l'observateur soit arbitraire.

**Preuve :** [31] □

Le lemme suivant est utilisé dans la définition de la matrice de gain de l'observateur grand gain; l'idée est la même que pour la matrice de gain du filtre de Kalman.

**Lemme 7.6**

Soient deux matrices réelles dépendant du temps  $A(t)$  et  $C(t)$ :

$$a_{i,i+1}(t) = \varphi_{i+1}(t) \text{ pour } i = 1, \dots, n-1 \text{ et } a_{i,j} = 0 \text{ sinon}$$

$$C = (\varphi_1(t) \ 0 \dots \ 0)$$

avec  $0 < \alpha < \varphi_i(t) < \beta < \infty$  ( $\alpha$  et  $\beta$  définis par les hypothèses précédentes). Alors il existe un  $\lambda > 0$ , un vecteur  $K \in \mathbb{R}^n$  et une matrice  $S$  symétrique  $n \times n$  définie positive, dépendant uniquement de  $\alpha$  et  $\beta$  telle que:

$$(A - KC)^t S + S(A - KC) \leq -\lambda Id$$

**Preuve :** [31]

□

Plus précisément, les matrices  $A$  et  $C$  sont définies par:

$$\varphi_{i+1} = \frac{\partial F_i}{\partial z_{i+1}}(z_1, \dots, z_i, \delta_i, u)$$

$$\varphi_0 = \frac{\partial H}{\partial z_1}(\delta_0, u)$$

avec  $\delta_i \in (z_{i+1}, \hat{z}_{i+1})$

On peut remarquer que le gain  $(K_\theta)_i$  est défini tel que  $(K_\theta)_i = k_i \theta^i$  où  $k_i$  est imposé par l'équation de Lyapounov de lemme 7.6. Ainsi, pour connaître les signes des gains  $k_i$ , on vérifie, par exemple, que la matrice  $(A - KC) + (A - KC)^t$  est définie négative (*i.e.* on considère que  $S = Id$ ). On peut aussi remarquer que si le lemme est vrai, alors la matrice  $(A - KC)$  est stable: c'est une condition nécessaire que l'on pourra aussi vérifier.

Cet observateur est le plus utilisé dans le cadre des systèmes non linéaires; son principal avantage est une vitesse de convergence réglable en choisissant des gains plus ou moins élevés. On peut remarquer que toutes les variables, mêmes celles que l'on mesure sont reconstruites. On verra dans le chapitre suivant que cette propriété peut être aussi vue comme un *filtrage* des données.

Par contre, ces observateurs sont très sensibles aux conditions initiales et au *bruit* que l'on peut avoir sur les mesures.

$$\text{Système non linéaire canonique: } \begin{cases} \dot{z} = F(z) \\ y = z_1 \end{cases}$$

$$\text{Observateur grand gain: } \begin{cases} \dot{\hat{z}} = F(\hat{z}, u) + K_\theta(y - H(\hat{z}, u)) \\ \text{avec } K_\theta = \Delta_\theta K \\ \Delta_\theta = \text{diag}(\theta, \theta^2, \dots, \theta^n) \text{ et } K \text{ défini par le lemme 7.6} \end{cases}$$

**7.1.4 Reconstructeur-Détecteur asymptotique**

Très souvent appelé *observateur asymptotique*.

Ce reconstructeur a été construit par Bastin et Dochain [5] pour des modèles *non observables* où une partie du système est inconnue et où certaines des variables sont mesurées exactement. Dans les

systèmes de croissance cellulaire en chemostat, c'est souvent le taux de croissance que l'on suppose inconnu.

De plus, on suppose qu'il y a *conservation de la matière* ou *agrégation des variables*; c'est ce qui permet d'assurer la reconstruction des variables que l'on ne mesure pas.

Soit le système:

$$\begin{cases} \dot{x} = Af(x) - kx + v & x, v \in \mathbb{R}^n \quad A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R}) \quad k \in \mathbb{R}^{+*} \\ y = Cx & C \in \mathcal{M}_{n-1, n}(\mathbb{R}) \quad y \in \mathbb{R}^{n-1} \end{cases} \quad (7.6)$$

Plus précisément, la matrice  $C$  est définie telle que  $c_{i,i} = 1$ ,  $c_{i,j} = 0$ . On mesure exactement  $n - 1$  variables  $x_i$  sauf  $x_n$ .

### Hypothèses H 7.7

- *Le système est non observable.*
- *La fonction  $f(x)$  est inconnue.*
- *Les mesures  $y = Cx$  sont exactes.*
- *Il existe un  $K \in \mathbb{R}^n$  tel que  $K^t A = 0$ .*

Soit  $z = K^t x$  vérifiant l'équation dynamique suivante:

$$\begin{cases} \dot{z} = -kz + K^t v \\ y = Cx \end{cases} \quad (7.7)$$

La seule variable non mesurée est  $x_n$ . Elle s'écrit en fonction des autres variables telle que:

$$x_n = \frac{z - K_1 x_1 - \dots - K_{n-1} x_{n-1}}{K_n}$$

où les coefficients  $K_i$  sont les coordonnées du vecteur  $K \in \mathbb{R}_{+*}^n$ .

Ainsi en ayant un reconstituteur de  $z$ , on pourra reconstruire  $x_n$  en utilisant la connaissance parfaite des autres variables.

### Proposition 7.8

*Sous les hypothèses (H7.7), on pose  $z = K^t x$ . Le système  $\dot{\hat{z}} = -k\hat{z} + K^t v$  est un reconstituteur asymptotique du système (7.7).*

**Preuve :**

- On pose  $e = \hat{z} - z$  et on veut démontrer que cette erreur tend vers 0.

L'équation dynamique de  $e$  est la suivante:

$$\dot{e} = -ke$$

donc  $e$  tend vers 0 quand  $t$  tend vers l'infini à la vitesse constante  $k$  imposée par le modèle. ■

On choisira alors comme détecteur de  $x_n$ :

$$\hat{x}_n = \frac{\hat{z} - K_1 x_1 - \dots - K_{n-1} x_{n-1}}{K_n}$$

On vérifie en effet facilement que l'erreur  $\hat{x}_n - x_n$  tend vers 0 quand  $t$  tend vers l'infini car  $\hat{z} - z \rightarrow 0$ .

$$\begin{array}{l} \text{Système non linéaire (} f(x) \text{ inconnue): } \begin{cases} \dot{x} = Af(x) - kx + v \\ y = Cx \text{ et } z = K^t x \text{ vérifiant } K^t A = 0 \end{cases} \\ \text{Reconstituteur asymptotique: } \begin{cases} \dot{\hat{z}} = -k\hat{z} + K^t v \\ \hat{z} = K^t \hat{x} \text{ et } y = Cx \end{cases} \end{array}$$

### 7.1.5 Exemples: observateurs pour le modèle de chemostat classique

On appliquera les techniques de reconstructeur asymptotique et d'observateur grand gain dans le cas du modèle de chemostat classique, le modèle de Monod p.22. On considère le modèle suivant:

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu(s)x - dx = f_1(s,x) \\ \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} = f_2(s,x) \\ y = s \end{cases} \quad (7.8)$$

On ne reviendra pas sur la description du modèle ayant été largement abordée dans la première partie. On fait l'hypothèse que l'on mesure le substrat  $s$  mais on aurait pu supposer sans changer les résultats que l'on mesure la biomasse  $x$ .

**Reconstructeur asymptotique** – On suppose que le taux de croissance  $\mu(s)$  n'est pas connu. On rappelle que le principe de conservation de la matière est vérifiée. En effet, soit  $z = \alpha x + s$  la quantité totale de matière, on a:

$$\dot{z} = -dz + ds_{in} \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} z = s_{in}$$

Ainsi, les variables d'état sont bornées.

On considère le système suivant:

$$\begin{cases} \dot{z} = -dz + ds_{in} \\ y = s \end{cases} \quad (7.9)$$

On veut reconstruire  $x$  en utilisant la connaissance exacte de  $s$  et un reconstructeur de  $z$ .

#### Proposition 7.9

Le système  $\dot{\hat{z}} = -d\hat{z} + ds_{in}$  est un reconstructeur asymptotique du système (7.9).

**Preuve :**

Soit  $e = \hat{z} - z$ . L'équation dynamique de  $e$  est la suivante:

$$\dot{e} = -de$$

qui tend vers 0 quand  $t$  tend vers l'infini. Donc  $\hat{z}$  est bien un reconstructeur de  $z$  (voir [5]). ■

Ainsi en prenant  $\hat{x} = \frac{\hat{z} - s}{\alpha}$ , on pourra reconstruire  $x$ ; en effet, on vérifie trivialement que  $\hat{x} - x$  tend vers 0 quand  $t$  tend vers l'infini.

**Observateur grand gain** – Pour construire un observateur grand gain, à la différence d'un reconstructeur asymptotique, on suppose que la fonction  $\mu(s)$  est bien connue [47].

Avant de construire cet observateur, rappelons que l'ensemble  $\Omega = \{s > 0, x \geq 0\}$  est un ensemble invariant et qu'ainsi  $s$  est toujours strictement positive.

#### Proposition 7.10

L'ensemble  $\Omega$  est un ensemble positivement invariant pour le système (7.8) et la variable  $s$  est toujours strictement positive.

**Preuve :**

Pour démontrer l'invariance d'un domaine par le flot d'un système, on prouvera que les faces de ce domaine sont répulsives en évaluant  $\dot{x}$  en  $x = 0$  et  $\dot{s}$  en  $s = \epsilon > 0$ .

$$\dot{x}_{(x=0)} = 0 \text{ la droite } x = 0 \text{ est invariante}$$

En utilisant la bornitude de la variable  $x$ , on a:

$$\dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} > -\alpha\mu(s)x_{max} - ds + ds_{in} = \varphi(s)$$

où  $\varphi(s)$  est une fonction définie continue. En  $s = 0$ ,  $\varphi(0) = ds_{in} > 0$ ; par la continuité de la fonction, il existe donc un  $\epsilon > 0$  tel que  $\varphi(\epsilon) > 0$ . Ainsi, on aura:

$$\dot{s}_{(s=\epsilon)} > \varphi(\epsilon) > 0 \text{ la droite } s = \epsilon \text{ est répulsive}$$

On conclut donc que  $\Omega$  est invariant pour le système (7.8) et que la variable  $s$  est toujours strictement positive.  $\square$

Vérifions que les hypothèses (H7.4) sont vraies:

(i) *Le système (7.8) est observable.*

• *Il est sous sa forme canonique:*

$$\begin{cases} \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} = F_1(s,x) \\ \dot{x} = \mu(s)x - dx = F_2(s,x) \\ y = s = H(s) \end{cases} \quad (7.10)$$

(ii)  $\frac{\partial F_1}{\partial x}$  est globalement lipschitzienne pour  $s$ , uniformément par rapport à  $x$ .

(iii) Il existe  $A$  et  $B$  tels que  $0 < A < B$  vérifiant:

$$A \leq \left| \frac{\partial H}{\partial s} \right| \leq B, \quad A \leq \left| \frac{\partial F_1}{\partial x} \right| \leq B$$

Vérifions (i). Calculons l'ensemble  $\mathcal{G}$  contenant  $(s, \dot{s})$ :

$$(s, \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in})$$

C'est à dire:

$$\left( s, x = \frac{-\dot{s} - ds + ds_{in}}{\alpha\mu(s)} \right)$$

qui est bien défini sur  $\Omega$  (*i.e.*  $s \neq 0$ ). Donc,  $\mathcal{G}$  contient  $(s, x)$ .

L'espace  $d\mathcal{G}$  contient donc  $(ds, dx) = (1 \ 0, 0 \ 1)$ ; or le rang de  $(ds, dx)$  est égal à 2 donc le système est observable.

Vérifions le point (ii) et le point (iii) immédiatement.  $\frac{\partial F_1}{\partial x} = -\alpha\mu(s)$  qui est bien globalement lipschitzienne pour  $s$  et uniformément pour  $x$ .

De plus, comme  $\frac{\partial H}{\partial s} = 1$ , il existe  $A$  et  $B$  tels que:

$$0 < A \leq \left| \frac{\partial H}{\partial s} \right| = 1 \leq B, \quad A \leq \left| \frac{\partial F_1}{\partial x} \right| = \alpha\mu(s) \leq B$$

Comme  $s$  est toujours strictement positive (*i.e.*  $s \geq \epsilon$ ), on choisit  $A$  tel que  $A > \min(1, \alpha\mu(\epsilon))$ . De plus comme  $\mu(s)$  est bornée, on choisit  $B$  tel que  $B > \max(\alpha\mu_{max})$ .

**Proposition 7.11** *Sous les hypothèses (i), (ii), (iii), le système:*

$$\begin{aligned} \dot{\hat{s}} &= F_1(\hat{s}, \hat{x}) + k_1\theta(s - \hat{s}) \\ \dot{\hat{x}} &= F_2(\hat{s}, \hat{x}) + k_2\theta^2(s - \hat{s}) \end{aligned}$$

*est un observateur grand gain pour le système (7.10).*

**Preuve :**

On applique le théorème 7.5 au système (7.10). Pour donner les signes de  $k_1$  et  $k_2$ , on vérifie le lemme 7.6; c'est à dire on cherche une condition nécessaire pour que  $(A-KC)$  soit stable avec  $A = \begin{pmatrix} 0 & -\alpha\mu(s) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$  et  $C = \begin{pmatrix} 1 & 0 \end{pmatrix}$ .

$$(A - KC) = \begin{pmatrix} -k_1 & -\alpha\mu(s) \\ -k_2 & 0 \end{pmatrix}$$

Une condition nécessaire pour assurer la stabilité de cette matrice est que:

$$\begin{aligned} \text{tr}(A - KC) &= -k_1 < 0 \\ \det(A - KC) &= \alpha\mu(s)k_2 > 0 \end{aligned}$$

C'est à dire  $k_1 > 0$  et  $k_2 > 0$ ; par exemple, on peut choisir  $k_1 = 2$  et  $k_2 = 1$ . ■

## 7.2 Observateurs pour un premier modèle de croissance

Ces observateurs à notre connaissance n'existent pas dans la littérature.

On considère le modèle développé par Arino [2] sans phénomène de mortalité (*i.e.*  $m(s) = 0$ ):

$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x + ds_{in} - ds \\ \dot{x} = \mu(s)Ax - dx \end{cases} \quad (7.11)$$

où  $s$  est le substrat et  $x \in \mathbb{R}^n$  avec  $x_i$  la biomasse de chaque classe de taille  $i$ . On se reportera à la construction du modèle donnée dans le chapitre 2. On choisira suivant les cas, de décrire ou pas le phénomène de *maintenance*. En effet, pour la construction de l'observateur grand gain, on a besoin de l'observabilité du système c'est à dire le système ne doit pas être conservatif (voir paragraphe 6.2.2 du chapitre précédent). Par contre pour la construction du reconstituteur asymptotique, le principe de conservation de la matière doit être vérifié.

### 7.2.1 Reconstituteur asymptotique

On cherche à construire un détecteur asymptotique de ce système dans le cas où on mesure  $s$  et les  $n - 1$  premières classes de biomasse exactement. On suppose que la fonction  $\mu(s)$  est inconnue. On considère le système:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x + ds_{in} - ds \\ \dot{x} = \mu(s)Ax - dx \\ y = \begin{pmatrix} s \\ Cx \end{pmatrix} \end{cases} \quad (7.12)$$

avec  $C$  une matrice  $n - 1 \times n$  définie par  $c_{i,i} = 1$  et  $c_{i,j} = 0$  et la matrice  $A$  définie telle que  $a_{i,i} = -1$ ,  $a_{i,i-1} = (1 + \gamma_{i-1})$  pour  $i = 1, \dots, n \text{ mod } (n)$  car le phénomène de maintenance n'est pas pris en compte.

D'après la définition de  $A$ , le principe de conservation de la matière est vérifié. En effet, posons  $z = x + s$  la quantité totale de matière. L'équation dynamique de  $z$  est la suivante:

$$\dot{z} = -dz + ds_{in}$$

On considère alors le système suivant:

$$\begin{cases} \dot{z} = -dz + ds_{in} \\ y = \begin{pmatrix} s \\ Cx \end{pmatrix} \end{cases} \quad (7.13)$$

On veut reconstruire  $x_n$  (la seule variable qu'on ne mesure pas) en utilisant la connaissance exacte des mesures de substrat, des  $n - 1$  concentrations de biomasses, et un reconstruteur de  $z$ .

**Proposition 7.12**

*Le système  $\dot{\hat{z}} = -d\hat{z} + ds_{in}$  est un reconstruteur asymptotique du système (7.13).*

**Preuve :**

Soit  $e = \hat{z} - z$  vérifiant l'équation dynamique suivante:

$$\dot{e} = -de$$

c'est à dire que  $\lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = 0$  à la vitesse de convergence fixée par le modèle égale à  $d$ . Donc  $\hat{z}$  est bien un reconstruteur asymptotique de  $z$ . ■

Ainsi en prenant  $\gamma_n \hat{x}_n = \hat{z} - s - \gamma_1 x_1 - \dots - \gamma_{n-1} x_{n-1}$ , on pourra reconstruire  $x_n$  car on vérifie de façon immédiate que  $\hat{x}_n - x_n$  tend vers 0 quand  $t$  tend vers l'infini.

### 7.2.2 Observateur grand gain

On cherche à présent à construire un observateur grand gain dans le cas où on observe  $s$  uniquement; on prendra en compte le phénomène de maintenance: le système est donc observable d'après le paragraphe 6.2.2.

$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu(s)\Gamma^t x + ds_{in} - ds \\ \dot{x} = \mu(s)Ax - dx \\ y = s \end{cases} \quad (7.14)$$

avec  $A$  définie telle que  $a_{i,i} = -1$  et  $a_{i,i-1} = (1 + \gamma_{i-1})m_{i-1}$  pour  $i = 1, \dots, n \text{ mod } (n)$  car le phénomène de maintenance est pris en compte.

On rappelle que l'ensemble  $\Omega = \mathbb{R}^* \times \mathbb{R}_+^n$  est invariant d'après la proposition 6.6 et qu'ainsi  $s$  est toujours strictement positive.

Vérifions que les hypothèses (H7.4) sont vraies:

(i) *Le système (7.14) est observable.*

- *Le système peut être récrit sous la forme d'un système canonique en utilisant les hypothèses de [31]:*

$$\begin{cases} \dot{z}_0 = F_0(z_0, z_1) \\ \vdots \\ \dot{z}_i = F_i(z_0, z_1, \dots, z_{i+1}) \\ \vdots \\ \dot{z}_n = F_n(z_0, z_1, \dots, z_n) \\ y = z_0 \end{cases} \quad (7.15)$$

- (ii) Chaque fonction  $\frac{\partial F_i}{\partial x_{i+1}}$  pour  $i = 0, \dots, n-1$  est globalement lipschitzienne pour  $(z_1, \dots, z_i)$  uniformément par rapport à  $z_{i+1}$ .
- (iii) Il existe  $\alpha$  et  $\beta$  tels que  $0 < \alpha < \beta$  vérifiant:

$$\alpha \leq 1 \leq \beta \text{ et } \alpha \leq \left| \frac{\partial F_i}{\partial z_{i+1}} \right| \leq \beta \text{ pour } i = 0, \dots, n-2$$

Vérifions (i). L'observabilité du système dans ce cas a été vérifiée dans le chapitre précédent. C'est la stricte positivité de  $s$  qui assure l'observabilité.

- En utilisant les hypothèses de Gauthier [31], que nous ne détaillerons pas ici, on peut ramener le système (7.14) au système suivant:

$$\begin{cases} \dot{z}_0 = -\mu(z_0)z_1 - dz_0 + ds_{in} = F_0 \\ \dot{z}_1 = \mu(z_0)z_2 - dz_1 = F_1 \\ \dot{z}_2 = \mu(z_0)z_3 - dz_2 = F_2 \\ \vdots \\ \dot{z}_n = \mu(z_0)f(z_1, \dots, z_{n-1}) - dz_n = F_n \\ y = z_0 \end{cases} \quad (7.16)$$

avec  $z_0 = s$ ,  $z_1 = \Gamma^t x$ ,  $z_2 = \Gamma^t Ax, \dots$  et  $f(z_1, \dots, z_{n-1}) = \Gamma^t A^n$  qui d'après la condition d'observabilité s'écrit en fonction des variables précédentes. Les hypothèses de Gauthier [31] assurent que l'équivalence entre ces deux systèmes, notamment que  $z_0 = s$ ,  $z_1 = \Gamma^t x$ ,  $z_2 = \Gamma^t Ax, \dots$  est bien un changement de variable sur un ensemble bien choisi.

Vérifions (ii). Calculons  $\frac{\partial F_i}{\partial z_{i+1}}$  pour  $i = 0, \dots, n-1$ :

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_0}{\partial z_1} &= -\mu(z_0) \\ \frac{\partial F_1}{\partial z_2} &= \mu(z_0) \\ &\vdots \\ \frac{\partial F_{n-1}}{\partial z_{n-2}} &= \mu(z_0) \end{aligned}$$

La fonction  $\mu(z_0)$  étant globalement lipschitzienne pour  $z_i = (z_0, \dots, z_i)$  par rapport à  $z_{i+1}$ , l'hypothèse (iii) est bien vérifiée.

Vérifions (iii). Comme pour le modèle précédent, c'est l'invariance du domaine  $\Omega$  qui assure l'existence et la définition de  $\Phi$  sur ce domaine.

De plus, d'après le calcul des dérivées partielles de  $F_i$  par rapport à  $z_{i+1}$ , et l'invariance du domaine  $\Omega$ , on a:

$$\alpha = \mu(\epsilon) \leq \left| \frac{\partial F_i}{\partial z_{i+1}} \right| = \mu(z_0) < \mu_{max} = \beta$$

L'hypothèse (iii) est donc bien vérifiée.

**Proposition 7.13**

Sous les hypothèses (i), (ii), (iii), le système suivant est un observateur pour le système (7.16):

$$\begin{aligned}\dot{\hat{z}}_0 &= -\mu(\hat{z}_0)\hat{z}_1 - d\hat{z}_0 + ds_{in} + k_1\theta(z_0 - \hat{z}_0) \\ \dot{\hat{z}}_1 &= \mu(\hat{z}_0)\hat{z}_2 - d\hat{z}_1 + k_2\theta^2(z_0 - \hat{z}_0) \\ &\vdots \\ \dot{\hat{z}}_n &= \mu(\hat{z}_0)f(\hat{z}_1, \dots, \hat{z}_{n-1}) - d\hat{z}_n + k_{n+1}\theta^{n+1}(z_0 - \hat{z}_0)\end{aligned}$$

où  $k_1, k_2, \dots, k_{n+1}$  sont définis par le lemme 7.6.

**Preuve :**

En appliquant le théorème 7.5 au système (7.16), on démontre la proposition. ■

Ainsi en ne mesurant que le substrat  $s$ , on pourra grâce à cet observateur reconstruire toutes les variables d'états de biomasse  $x_i$ .

**7.2.3 Précisions et simulations en dimension 3**

On simule le détecteur asymptotique et l'observateur grand gain pour deux modèles de croissance différents.

On choisit deux modèles de dimension 3 pour simplifier les calculs et les notations; on prendra comme matrice  $A$ :

$$A_{\text{asym}} = \begin{pmatrix} -1 & (1 + \gamma_2) \\ (1 + \gamma_1) & -1 \end{pmatrix} \quad A_{\text{obs}_{\text{grand gain}}} = \begin{pmatrix} -1 & (1 + \gamma_2)m_2 \\ (1 + \gamma_1)m_1 & -1 \end{pmatrix}$$

Pour la construction et la simulation du détecteur asymptotique, on choisit de prendre  $\gamma_1 = \gamma_2 = 1$ ,  $\mu(s)$  est inconnue,  $d = 0.1$  et  $s_{in} = 10$ .

Pour la construction et la simulation de l'observateur grand gain, les signes des gains  $k_i$  sont obtenus en donnant des conditions nécessaires pour que la matrice  $M = A - KC$  soit stable (le lemme 7.6 est alors vérifié).

$$M = \begin{pmatrix} -k_1 & -\mu(z_0) & 0 \\ -k_2 & 0 & \mu(z_0) \\ -k_3 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

On calcule les éléments de la première colonne du tableau de Routh pour avoir des conditions nécessaires sur le signe des valeurs propres de  $M$ :

$$\begin{aligned}a_1 &= -\text{tr}(M) = k_1 \\ a_1a_2 - a_3 &= \mu(z_0)(-k_1k_2 + k_3\mu(z_0)) \\ a_3 &= -\det(M) = -k_3\mu(z_0)^2\end{aligned}$$

On veut assurer que les valeurs propres sont à partie réelle strictement négative c'est à dire on veut que  $\det(M) < 0$  (*i.e.*  $a_3 > 0$ ) et qu'il n'y ait pas de changement de signe dans la première colonne du tableau de Routh (*i.e.* tous les éléments de la colonne sont positifs):

$$\begin{aligned}a_1 &= k_1 > 0 \\ a_1a_2 - a_3 &= \mu(z_0)(-k_1k_2 + k_3\mu(z_0)) > 0 \\ a_3 &= -k_3\mu(z_0)^2 > 0\end{aligned}$$

Pour que  $a_1$  soit positif, on doit prendre  $k_1 > 0$ . Pour avoir  $a_3 > 0$ , on prendra  $k_3 < 0$ .

Pour que  $a_1 a_2 - a_3$  soit positif sous ces conditions, il faut ces gains vérifient de plus  $-k_1 k_2 + k_3 \mu(z_0) > 0$  c'est à dire  $k_2 < 0$  et  $-k_1 k_2 > -k_3 \mu_M$ .

On choisit de prendre  $\mu(s) = \frac{s}{10+s}$  (i.e.  $\mu_M = 1$ ),  $\gamma_1 = 1$ ,  $\gamma_2 = 2$ ,  $m_1 = m_2 = 0.5$ ,  $d = 0.1$  et  $s_{in} = 10$ . Pour les gains, on prendra  $k_1 = 3$ ,  $k_2 = -3$ ,  $k_3 = -1$  et  $\theta = 2.5$  vérifiant les conditions de signes et l'inégalité  $-k_1 k_2 > -k_3 \mu_M$  données plus haut.

Pour ces valeurs de gains, on aura  $z_1 = x_1 + 2x_2$  et  $z_2 = x_1 + x_2$  c'est à dire  $x_1 = 2z_2 - z_1$  et  $x_2 = z_1 - z_2$ .

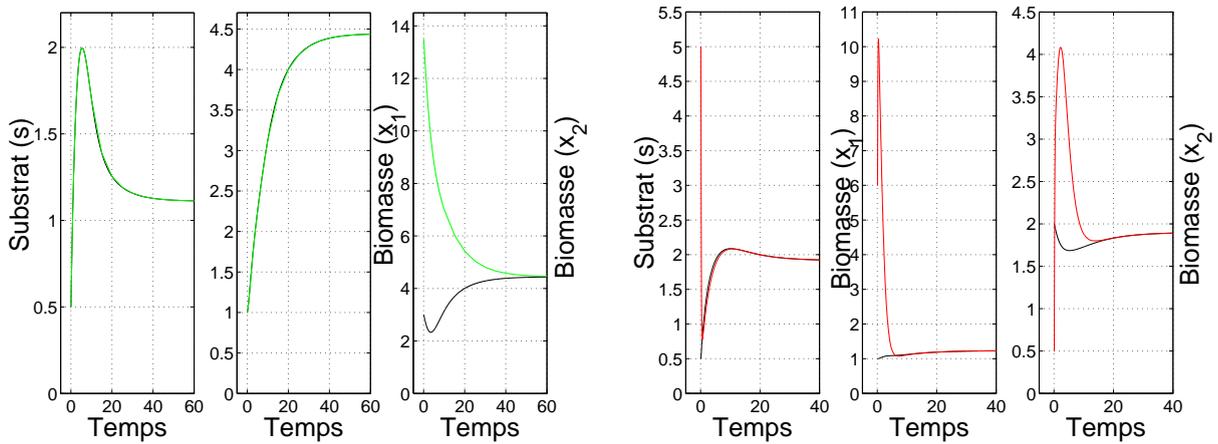


FIG. 7.1 Simulation du détecteur asymptotique en vert et de l'observateur grand gain en rouge

On rappelle que pour le détecteur asymptotique, on mesure le substrat  $s$  et la biomasse  $x_1$  ainsi on ne reconstruit que la biomasse  $x_2$ . Sa vitesse de convergence est fixée par le modèle à la différence de l'observateur grand gain dont la vitesse de convergence est réglable.

De plus, on peut noter que ce détecteur a le même comportement dynamique quelque soit les conditions initiales.

On remarque un phénomène de *peaking* au début de la simulation de l'observateur grand gain. Ce phénomène est caractéristique de cet observateur: il n'est pas très gênant tant qu'il n'entraîne pas la déstabilisation de l'observateur.

Par contre, à la différence du détecteur asymptotique, on peut noter que cet observateur est assez sensible aux conditions initiales et aux valeurs des gains.

## 7.2.4 Conclusion

Ainsi, avec l'observateur grand gain, en ne mesurant que le substrat présent dans le chemostat, on peut reconstruire toutes les variables de biomasses et ce avec une vitesse de convergence aussi rapide que l'on veut. On connaîtra alors les différentes étapes du cycle cellulaire grâce à la connaissance du comportement du substrat extra cellulaire.

La connaissance parfaite du modèle est nécessaire pour construire ce type d'observateur.

De plus, on peut remarquer que les deux modèles utilisés sont différents dans la construction du

détecteur asymptotique d'une part et l'observateur grand gain d'autre part: c'est la condition d'observabilité qui n'est pas vérifiée pour le premier mais doit l'être pour le deuxième qui impose cette différence.

Notons les deux propriétés intéressantes de ces deux types d'observateur-détecteur:

- la vitesse de convergence de l'observateur grand gain.
- la constance du comportement dynamique du détecteur asymptotique.

Ce sont ces deux propriétés que nous utiliserons pour construire l'estimateur hybride du chapitre suivant.

### 7.3 Observateurs pour un deuxième modèle de croissance

On considère ici le modèle construit dans la première partie (chapitre 4) de croissance cellulaire où le phénomène de stockage est pris en compte. Soit le modèle après changement de variables défini tel que:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu(u)x - dx - mx \\ \dot{u} = \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u \end{cases} \quad (7.17)$$

Où  $s$  est le substrat,  $x$  la biomasse de la cellule en carbone, et  $u$  la quantité d'azote non métabolisé par unité de biomasse carbonée (la réserve en azote de la cellule par unité de biomasse). De plus, on rappelle que l'ensemble  $U = \{s > 0, x > 0, u \geq 0\}$  est invariant pour le système (voir étude du système chapitre 4); c'est à dire plus précisément,  $s$  et  $x$  sont toujours strictement positifs.

#### 7.3.1 Reconstructeur asymptotique

On cherche à construire dans un premier temps un reconstructeur asymptotique. On considère le système 7.17 dans le cas où  $m = 0$  et où on mesure  $s$  et  $x$  exactement. On suppose que les fonctions de croissance  $\mu(u)$  et  $\rho(s)$  sont inconnues. Soit le système:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu(u)x - dx \\ \dot{u} = \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u \\ y = \begin{pmatrix} s \\ x \end{pmatrix} \end{cases} \quad (7.18)$$

On rappelle que dans ce cas le modèle est conservatif c'est à dire  $z = ux + \alpha x + s$  vérifie l'équation suivante:

$$\dot{z} = -dz + ds_{in}$$

On considère le nouveau système suivant:

$$\begin{cases} \dot{z} = -dz + ds_{in} \\ y = \begin{pmatrix} s \\ x \end{pmatrix} \end{cases} \quad (7.19)$$

On veut reconstruire  $u$  en utilisant les mesures de  $s$ ,  $x$  et un reconstructeur de  $z$ .

#### Proposition 7.14

Le système  $\dot{\hat{z}} = -d\hat{z} + ds_{in}$  est un reconstructeur asymptotique du système (7.19).

**Preuve :**

Soit  $e = \hat{z} - z$ . L'équation dynamique de  $e$  est la suivante:

$$\dot{e} = -de$$

c'est à dire que  $\lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = 0$  avec une vitesse de convergence fixe valant  $d$ . Donc  $\hat{z}$  est bien un reconstituteur asymptotique de  $z$ . ■

Ainsi en prenant  $\hat{u} = \frac{\hat{z} - s - \alpha x}{x}$ , on pourra reconstruire  $u$  car on peut vérifier de façon immédiate que  $\hat{u} - u$  tend vers 0 quand  $t$  tend vers l'infini.

**Remarque**—La variable  $u$  étant difficile à mesurer, le détecteur asymptotique permet de la reconstruire en mesurant  $s$  et  $x$  qui se font beaucoup plus facilement.

### 7.3.2 Observateur grand gain

On considère le système 6.8 dans le cas où  $m \neq 0$  et où on mesure  $s$  uniquement. Notons que pour le modèle de Droop classique un tel observateur a été aussi construit [11]. On suppose à présent que les fonctions de croissance  $\mu(u)$  et  $\rho(s)$  sont bien connues. Soit le système:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} = F_1(s,x) \\ \dot{x} = \mu(u)x - dx - mx = F_2(x,u) \\ \dot{u} = \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u = F_3(u,s) \\ y = s \end{cases} \quad (7.20)$$

On veut construire un observateur grand gain pour ce système. Pour cela, on doit tout d'abord vérifier les hypothèses suivantes:

- (i) Le système (7.20) est observable.
  - Le système est déjà sous la forme canonique.
- (ii) Les fonctions  $\frac{\partial F_1}{\partial x}$ ,  $\frac{\partial F_2}{\partial u}$  sont globalement lipschitziennes pour  $(s,x)$  par rapport à  $(x,u)$ .
- (iii) Il existe  $b > a > 0$  tel que:

$$a \leq \left| \frac{\partial F_1}{\partial x} \right| \leq b \text{ et } a \leq \left| \frac{\partial F_2}{\partial u} \right| \leq b$$

Vérifions (i). C'est ce qu'on a vérifié par la condition d'observabilité dans le chapitre précédent. La propriété importante du système qui assure l'observabilité est l'invariance du domaine  $U = \{s > 0, x > 0, u \geq 0\}$ .

Vérifions (ii). Calculons les dérivées partielles suivantes:

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial x} &= -\rho(s) \\ \frac{\partial F_2}{\partial u} &= \mu'(u)x \end{aligned}$$

La fonction  $\rho(s)$  est bien globalement lipschitzienne pour  $s$  par rapport à  $x$ . De plus,  $\mu'(u)x$  est aussi globalement lipschitzienne pour  $x$  par rapport à  $u$ .

Vérifions (iii). Pour démontrer les inégalités  $a \leq \left| \frac{\partial F_1}{\partial x} \right|$  et  $a \leq \left| \frac{\partial F_2}{\partial u} \right|$ .

Par le calcul des dérivées partielles, les hypothèses sur la bornitude des fonctions de croissances, des variables d'états (*i.e.*  $x < x_{max}$ ), la stricte croissance des fonctions de croissances (*i.e.*  $\mu'(u) > \epsilon'$ ) et la stricte positivité des variables  $x$  et  $s$  (*i.e.*  $x \geq \epsilon_x$ ,  $s \geq \epsilon$ ), on a:

$$\rho(\epsilon) < \left| \frac{\partial F_1}{\partial x} \right| = \rho(s) < \alpha \rho_{max}$$

$$\epsilon' \epsilon_x < \left| \frac{\partial F_2}{\partial u} \right| = \mu'(u)x < \mu'_{max} x_{max}$$

On pose alors  $b = \max(\alpha \rho_{max}, \mu'_{max} x_{max})$  et  $a = \min(\alpha \rho(\epsilon), \epsilon' \epsilon_x)$  l'hypothèse (iii) sera bien vérifiée.

**Proposition 7.15** *Sous les hypothèses (i), (ii), (iii), le système suivant est un observateur grand gain pour le système (7.20):*

$$\begin{cases} \dot{\hat{s}} = -\rho(\hat{s})\hat{x} - d\hat{s} + ds_{in} + k_1\theta(s - \hat{s}) \\ \dot{\hat{x}} = \mu(\hat{u})\hat{x} - d\hat{x} - m\hat{x} + k_2\theta^2(s - \hat{s}) \\ \dot{\hat{u}} = \rho(\hat{s}) - \alpha\mu(\hat{u}) - \mu(\hat{u})\hat{u} + k_3\theta^3(s - \hat{s}) \end{cases}$$

en choisissant  $k_1$ ,  $k_2$  et  $k_3$  par le lemme 7.6.

**Preuve :**

C'est l'application directe du théorème 7.5. ■

Le choix des signes des gains  $k_i$  se fait en donnant des conditions nécessaires pour que la matrice  $M = A - KC$  soit stable (le lemme 7.6 est vérifié).

$$M = \begin{pmatrix} -k_1 & -\rho(s) & 0 \\ -k_2 & 0 & \mu'(u)x \\ -k_3 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Pour ce faire, on calcule la première colonne du tableau de Routh:

$$\begin{aligned} a_1 &= -\text{tr}(M) = k_1 \\ a_1 a_2 - a_3 &= \rho(s)(-k_1 k_2 + k_3 \mu'(u)x) \\ a_3 &= -\det(M) = -k_3 \rho(s) \mu'(u)x \end{aligned}$$

On cherche une condition nécessaire pour que les valeurs propres de  $M$  soient à partie réelle strictement négative c'est à dire  $\det(M) < 0$  (*i.e.*  $a_3 > 0$ ) et que les éléments de la colonne de Routh ne changent pas de signe (*i.e.* tous les éléments sont positifs):

$$\begin{aligned} a_1 &= k_1 > 0 \\ a_1 a_2 - a_3 &= \rho(s)(-k_1 k_2 + k_3 \mu'(u)x) > 0 \\ a_3 &= -k_3 \rho(s) \mu'(u)x > 0 \end{aligned}$$

Pour avoir  $a_1 > 0$ , on doit choisir  $k_1 > 0$ . Pour que  $a_3$  soit positif, il faut choisir  $k_3 < 0$ .

De plus, pour que sous ces conditions,  $a_1 a_2 - a_3$  soit positif, on doit choisir  $-k_1 k_2 + k_3 \mu'(u)x > 0$  c'est à dire  $k_2 < 0$  et  $-k_1 k_2 > -k_3 \mu'_M x_M$ .

Il existe de nombreuses combinaisons possibles vérifiant ces conditions; on en choisira une pour notre étude en simulations.

### 7.3.3 Simulations

On simule le détecteur asymptotique et l'observateur grand gain dans le cas où  $m = 0$ . On choisit  $\mu(u) = \frac{u}{5+u}$  (i.e.  $\mu'_M = 1/5$ ),  $\rho(s) = \frac{5s}{10+s}$ ,  $\alpha = 1$ ,  $d = 0.1$  et  $s_{in} = 10$ . Avec ces choix,  $x_M \sim 6$ . On prendra des gains  $k_1 = 3 > 0$ ,  $k_2 = -3 < 0$  et  $k_3 = -1 < 0$  vérifiant les conditions de signes et l'inégalité  $-k_1 k_2 > -k_3 \mu'_M x_M$  données plus haut; de plus on choisira  $\theta = 1.5$ .

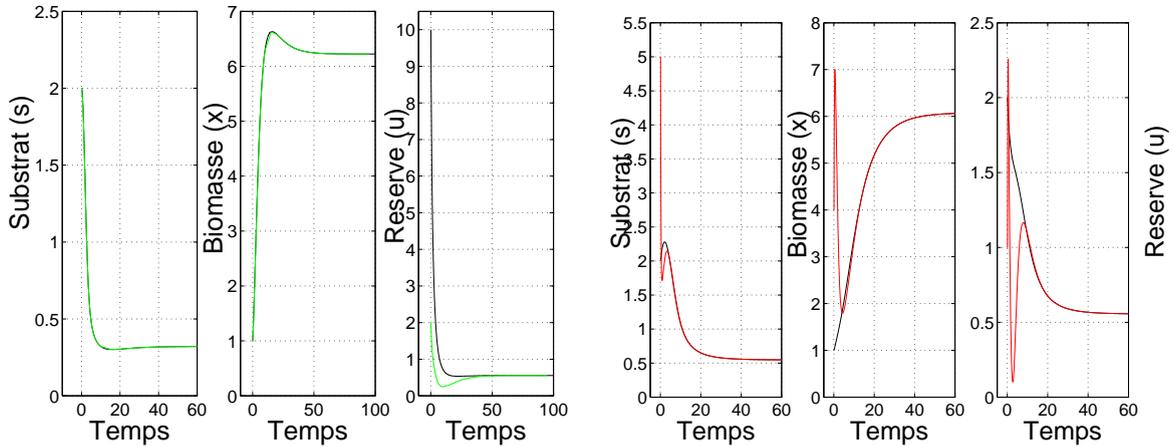


FIG. 7.2 Simulation du détecteur asymptotique en vert– de l'observateur grand gain en rouge

On rappelle que pour la construction du détecteur asymptotique, on choisit de mesurer  $x$  et  $s$ ; la seule variable que l'on reconstruit est  $u$  qui est une quantité difficilement mesurable.

Comme dans les simulations précédentes, on remarque que le détecteur asymptotique a le même comportement dynamique quelque soit les conditions initiales et que pour l'observateur grand gain, on observe un phénomène de *peaking* en début de simulation (surtout pour la variable  $u$ ).

De plus, on notera, pour cet observateur, une très forte sensibilité aux valeurs des gains et au choix des conditions initiales, caractéristique importante du grand gain..

### 7.3.4 Conclusion

Comme pour le modèle de croissance précédent, avec l'observateur grand gain, en ne mesurant que le substrat présent dans le chemostat, on peut reconstruire les variables de biomasse.

Le comportement interne de la cellule pourra être connu avec une vitesse aussi rapide que l'on veut.

Là encore, une connaissance parfaite du modèle est nécessaire.

On peut remarquer à la différence du modèle de croissance précédent que le même modèle en posant  $m = 0$  peut être utilisé pour construire un détecteur asymptotique et un observateur grand gain: en effet, l'observabilité du système est indépendante du choix de  $m$ .



*Construction d'estimateurs  
pour des modèles mal connus*



# 8. Estimateurs pour des modèles mal connus

On parlera dans ce chapitre de modèles *partiellement connus* c'est à dire que les systèmes sont *non observables*. En effet, en biologie en général on ne connaît pas la forme analytique des fonctions de croissances, on n'a souvent accès uniquement à leurs bornes supérieures ou (et) inférieures. On s'intéresse donc dans cette partie à la construction d'*estimateurs* ou d'*observateurs pratiques* pour lesquels on ne suppose plus la convergence exacte de l'*estimateur* vers le système ou pour lesquels la convergence de l'*observateur pratique* vers le système se fait avec une erreur aussi petite que l'on veut et à une vitesse aussi grande que l'on veut.

Cette construction se fera par le biais d'*estimateurs hybrides* évoluant entre deux cas limites: un estimateur du type *grand gain* et un estimateur du type *détecteur asymptotique*.

Ce chapitre a fait l'objet de publications dans les proceedings (avec comité de lecture) de 3 conférences ECC01 [32], CAB8 [57] (estimateur de dimension 1) et ECC03 [58] (estimateur de dimension 2). De plus, un article sur l'estimateur de dimension 2 est à paraître dans le journal *Bioprocess and Bioengineering Systems* [61].

## Contenu du chapitre

---

<b>8.1</b>	<b>État de l'art</b> . . . . .	<b>131</b>
<b>8.2</b>	<b>Estimateurs hybrides en chemostat</b> . . . . .	<b>133</b>
8.2.1	Le modèle . . . . .	133
8.2.2	Motivations en simulations . . . . .	134
8.2.3	Estimateur hybride de dimension 1 . . . . .	136
8.2.4	Études en simulations . . . . .	140
8.2.5	Estimateur hybride de dimension 2 . . . . .	140
8.2.6	Analyse en simulations . . . . .	144
<b>8.3</b>	<b>Conclusion</b> . . . . .	<b>144</b>

---

## 8.1 État de l'art

Différents auteurs se sont intéressés à la construction d'*estimateurs hybrides* [57], [12] ou d'*observateurs pratiques* [33] pour des modèles mal connus. Nous commencerons par donner les définitions un peu

plus formelles de ces deux notions. Soit le système suivant:

$$(S) \begin{cases} \dot{x} = f(x,u) \\ y = Cx \end{cases}$$

On suppose qu'une partie du système, non définie précisément pour l'instant, est inconnue.

On considère de plus le système:

$$(\hat{S}) \quad \dot{\hat{x}} = \hat{f}(\hat{x},u)$$

### Définition 8.1

- On dira que  $\hat{x}$  est un observateur pratique faible si pour tout  $\epsilon > 0$ , il existe un système dynamique  $(\hat{S})$  associé à  $\hat{x}$  tel que:

$$\text{Pour tout couple } (x_0, \hat{x}_0), \text{ il existe } T > 0, \|\hat{x}(t) - x(t)\| \leq \epsilon, \text{ pour tout } t \geq T$$

### Définition 8.2

On dira que  $\hat{x}$ , défini par le système dynamique  $(\hat{S})$ , est un estimateur du système dynamique  $(S)$  si

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|\hat{x} - x\| \leq m$$

avec  $m$  une constante positive dépendant de la connaissance de  $f$  telle que  $m = 0$  si  $f$  est parfaitement connue.

Nous citerons pour commencer les travaux de Farza, Busawon et Hammouri [27],[28] qui construisent des observateurs pratiques pour des modèles où l'incertitude est une fonction  $\epsilon(t)$  ajoutée à la dynamique de certaines variables:

$$\begin{cases} \dot{z}_1 = f(z_1,s)F_1(z_1,s)z_2 + b_1(u,z_1,s) \\ \dot{z}_2 = b_2(u,z_1,s) + \epsilon(t) \\ y = z_1 \end{cases}$$

où les variables d'états  $z_1, z_2$  sont dans  $\mathbb{R}^n$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $y \in \mathbb{R}^n$  les mesures,  $s$  un signal que l'on connaît,  $f$  et  $F_1$  matrices  $n \times n$  dont les fonctions sont  $\mathcal{C}^r$ , et  $\epsilon(t)$  une fonction inconnue pouvant dépendre de  $z$ ,  $s$ ,  $u$  variables que l'on connaît. En utilisant les mêmes genre d'hypothèse et d'outils que pour la construction d'observateurs grand gain, ils arrivent à construire un observateur pratique en supposant que la fonction  $\epsilon(t)$  est bornée.

Parlons des travaux de Gouzé, Rapaport et Hadj-Sadok [33], qui construisent des observateurs par intervalles. L'incertitude du modèle n'est plus vue comme une fonction indépendante du modèle mais elle est dans la structure même de la fonction  $f$ . En effet, ils ne connaissent que les bornes supérieure et inférieure de cette fonction; ils construisent alors des observateurs classiques sur les systèmes supérieur et inférieur de  $x$  et montrent sous certaines hypothèses que ces systèmes convergent vers le système encadré. Soit le système:

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax + \Phi(y) \\ y = h(x) \end{cases}$$

On suppose que  $\Phi^-(y) \leq \Phi(y) \leq \Phi^+(y)$  et on considère les observateurs supérieur et inférieur du système:

$$\begin{aligned} \dot{x}^+ &= Ax + \Phi^+(y) + K(Cx^+ - y) \\ \dot{x}^- &= Ax + \Phi^-(y) + K(Cx^- - y) \end{aligned}$$

Ils démontrent, sous certaines hypothèses ( $A + KC$  stable, coopératif et l'incertitude totale  $\Phi^+(y) - \Phi^-(y)$  bornée), que l'erreur est bornée par une erreur maximale qui tend vers 0 quand  $t$  tend vers l'infini: ils ont donc construit un observateur pratique.

On peut aussi évoquer les travaux faits par Darouach [21], [20] sur les observateurs à entrées inconnues. Il construit des observateurs type *détecteur asymptotique* mais pour des systèmes linéaires; à la différence du *détecteur asymptotique* qui ne reconstruit pas toutes les variables d'états, ces observateurs à entrées inconnues réussissent à toutes les reconstruire. L'hypothèse importante qui permet de construire ces observateurs est que la dimension des variables mesurées doit être supérieure à 1.

Ces trois premiers exemples ne construisent que des "observateurs simples": il n'y a pas de notion de basculement entre deux types d'observateurs. Ce basculement pourrait avoir pour effet d'améliorer leur performance; c'est ce que Hullowen et Bogaerts [12], [44] ont construit: un estimateur hybride entre un observateur de Kalman étendu et un observateur asymptotique. L'idée est de construire un estimateur qui bascule entre les deux de façon à, premièrement éliminer les incertitudes du modèle par un observateur asymptotique puis, grâce à un observateur de Kalman étendu reconstruire les variables non mesurées.

## 8.2 Estimateurs hybrides en chemostat

On construit des *estimateurs hybrides* pour le modèle classique du chemostat où la fonction de croissance est partiellement connue; l'idée de ces estimateurs hybrides est de basculer entre des estimateurs de type grand gain et asymptotique. Lorsque l'erreur entre le modèle et l'estimateur est grande on choisit l'estimateur de type grand gain, qui convergera rapidement vers une erreur bornée; lorsque la borne de cette erreur est atteinte on choisit un estimateur de type asymptotique qui ramènera l'erreur vers une erreur aussi petite que l'on veut à une vitesse constante.

### 8.2.1 Le modèle

On se placera dans le cas de modèle classique en chemostat:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu(s)x - dx \end{cases} \quad (8.1)$$

L'hypothèse principale que l'on fait est que  $\mu(s)$  n'est que partiellement connue; plus précisément:

#### Hypothèse H 8.3

- On a une estimation de  $\mu(s)$  par une fonction  $\hat{\mu}(s)$  définie telle que:

$$|\hat{\mu}(s) - \mu(s)| < a \text{ pour tout } s \in [0, s_{in}]$$

avec  $a$  une constante strictement positive.

Sous cette hypothèse, la constante de l'estimateur  $m$  donnée dans la définition 8.2 ne dépendra que de  $a$ .

## 8.2.2 Motivations en simulations

Avant de passer à la construction d'*estimateurs hybrides*, on motivera par quelques remarques notre démarche en rappelant les avantages et les faiblesses de deux types d'observateur-reconstructeur qui vont nous intéresser.

**L'observateur grand gain** – On considère le modèle classique de croissance en chemostat de Monod et en supposant que la fonction de croissance est bien connue, un observateur grand gain pourra être construit (voir p.118). Les avantages et les inconvénients principaux de l'observateur grand gain sont les suivants:

- L'avantage d'un *observateur grand gain* est que sa vitesse de convergence est réglable et qu'il reconstruit toutes les variables d'état mesurées ou non. Cette reconstruction des variables mesurées a l'avantage de *filtrer* les données: en effet, il est assez rare expérimentalement d'avoir des données "propres" c'est à dire lisses, l'observateur grand gain en les reconstruisant permet d'obtenir un lissage.
- Sa faiblesse est qu'il n'est pas très *robuste*: si on prend un gain trop grand, on peut voir apparaître des phénomènes de *peaking* c'est à dire qu'on s'éloigne très fortement et très loin du modèle en début d'intégration. Ces phénomènes ne sont pas très gênants tant qu'ils n'entraînent pas la déstabilisation de l'observateur.

Illustrons par quelques expériences simulatoires ces phénomènes.

Les modèles simulés ou les mesures seront marqués en rouge et les observateurs grand gain en bleu. On

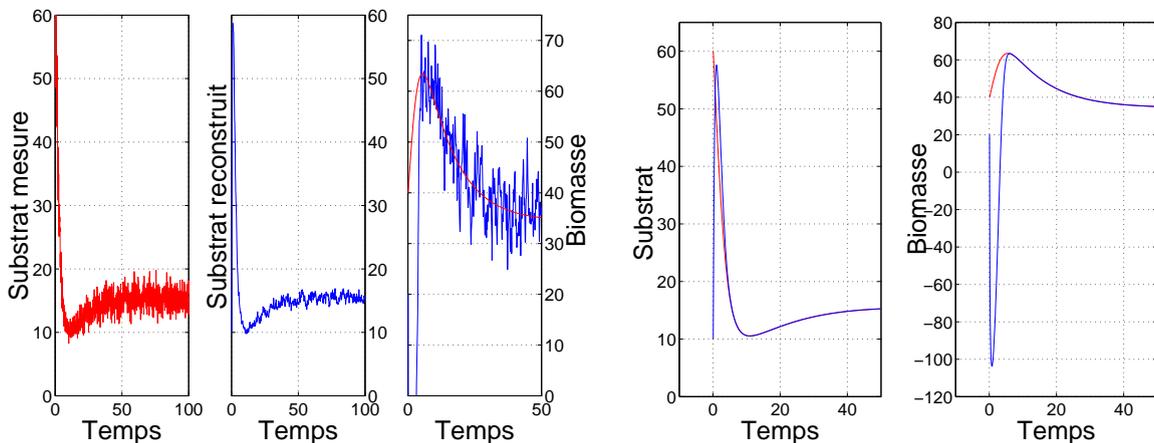


FIG. 8.1 *Phénomène de filtrage de la variable mesurée  $s$ . Phénomène de peaking sur la variable non mesurée  $x$ .*

constate que l'observateur grand gain reste malgré tout très sensible au bruit et même si on récupère un signal un peu plus lisse pour la variable mesurée, la reconstruction de la variable non mesurée est plus bruitée que la mesure initiale: l'observateur grand gain entraîne une amplification du bruit.

Faisons une autre expérience numérique, qui motivera notre recherche d'estimateur pour des modèles mal connus. On construit un observateur grand gain classique mais en remplaçant la fonction  $\mu(s)$  bien

connue par une fonction  $\hat{\mu}(s)$  définie telle que  $|\mu(s) - \hat{\mu}(s)| < a$ ,  $a$  une constante strictement positive. Cet “observateur mal connu” artificiel sera tracé en vert sur la figure.

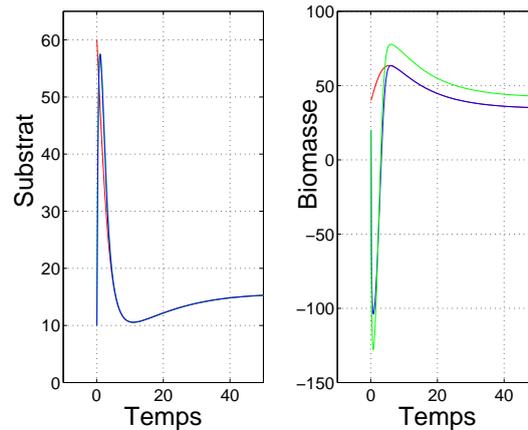


FIG. 8.2 Observateur grand gain bien connu comparé avec un “observateur” mal connu.

On observe que l’ “observateur mal connu” converge vers le modèle avec une erreur bornée. C’est donc ce qu’on a appelé un *estimateur* du modèle.

On veut utiliser les avantages d’un observateur grand gain pour la construction de notre estimateur hybride à savoir sa rapidité de convergence ajustée par le choix d’un gain plus ou moins fort, même quand la fonction de croissance est mal connue, et la possibilité de reconstruire toutes les variables mesurées ou non.

**Le reconstituteur asymptotique** – On considère le modèle classique de croissance cellulaire en chemostat de Monod, et à la différence de l’observateur grand gain, on supposera que la fonction de croissance est inconnue. Un détecteur asymptotique pourra être alors construit (voir p.117). Les avantages et les inconvénients principaux du reconstituteur asymptotique sont les suivants:

- Il est beaucoup moins sensible au bruit que l’observateur grand gain; en effet, même si la mesure est bruitée, la répercussion sur la variable non mesurée sera moins importante que pour l’observateur grand gain et on n’a aucune chance d’observer un phénomène de peaking .
- Malgré tout son principal défaut est d’avoir une vitesse de convergence fixée par la partie connue du modèle et de n’avoir aucun moyen d’améliorer sa convergence.
- Une autre de ces faiblesses est de ne pas reconstruire la variable que l’on mesure et ainsi on ne peut pas vérifier son bon fonctionnement; en effet, la reconstruction de la variable mesurée en plus d’avoir un effet lissant peut être un moyen d’ajuster le gain, par exemple en fonction de la différence entre la mesure et la reconstruite: si cette erreur est grande, on peut imaginer prendre un gain élevé, si cette erreur est plus faible on peut prendre un gain plus faible.

Illustrons ces remarques par quelques simulations.

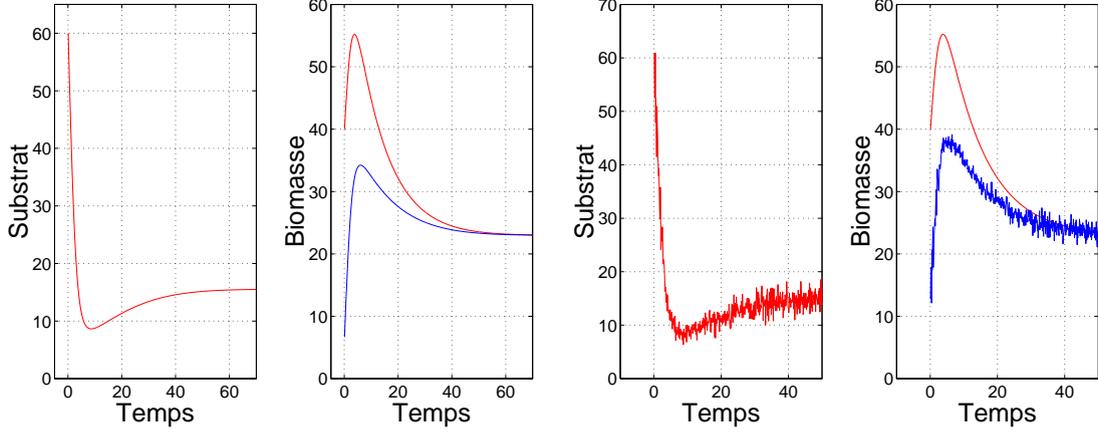


FIG. 8.3 *Observateur asymptotique en bleu avec une mesure bruitée ou pas.*

On ne reconstruit pas la variable mesurée  $s$  et on observe une convergence assez peu rapide de la variable non mesurée. De plus, malgré le bruit sur la mesure, on peut constater que le reconstruteur asymptotique est relativement robuste et il n'y a pas de phénomène de peaking.

On veut utiliser les avantages du reconstruteur asymptotique dans la construction de notre estimateur à savoir sa convergence exacte sans connaître le modèle (même si sa vitesse est fixée) et sa non sensibilité au bruit.

### 8.2.3 Estimateur hybride de dimension 1

C'est la première étape dans la construction d'un estimateur hybride [57], [32]. On considère le système:

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu(s)x - dx \\ \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} \\ y = s \end{cases}$$

Rappelons quelques caractéristiques utiles de ce système:

#### Propriétés 8.4

(i) *Le principe de conservation de la matière est vérifié:*

$$z_{cons} = \alpha x + s \text{ tend vers } s_{in} \text{ pour } t \rightarrow \infty$$

*Les variables d'états  $x$  et  $s$  sont donc bornées.*

(ii) *Le domaine  $\mathbb{R}^+ \times ]0, s_{in}]$  est invariant pour le système.*

On pose  $z = \alpha x + \theta s$  avec  $\theta \in \mathbb{R}$  vérifiant l'équation dynamique suivante:

$$\dot{z} = \mu(s)(1 - \theta)(z - \theta s) - dz + ds_{in}$$

On veut construire un estimateur de  $z$ ,  $s$  vérifiant donc le système suivant:

$$\begin{cases} \dot{\hat{z}} = -\mu(s)(z - \theta s) - dz + ds_{in} \\ \dot{\hat{s}} = \mu(s)(1 - \theta)(z - \theta s) - dz + ds_{in} \\ y = s \end{cases} \quad (8.2)$$

Pour cela, on fait les hypothèses suivantes:

**Hypothèses H 8.5**

- $s$  est mesurée exactement (on n'a pas besoin de l'estimer).
- $\theta$  est un gain et on choisira  $\theta > 1$ .
- $\hat{\mu}(s)$  fonction strictement croissante lipschitzienne nulle en 0 est choisie telle que:

$$|\hat{\mu}(s) - \mu(s)| < a \text{ avec } a \in \mathbb{R}^{*+}$$

Avec cet estimateur, seule la variable non mesurée est reconstruite.

**Proposition 8.6**

Sous les hypothèses (H8.5), le système

$$\dot{\hat{z}} = (1 - \theta)\hat{\mu}(s)(\hat{z} - \theta s) - d\hat{z} + ds_{in}$$

est un estimateur du système (8.2).

**Preuve :**

On pose  $e = \hat{z} - z$  et on veut démontrer que cette erreur est bornée.

L'équation dynamique de  $e$  est la suivante:

$$\dot{e} = ((1 - \theta)\hat{\mu}(s) - d)e + (1 - \theta)(\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - \theta s)$$

Pour montrer que l'erreur est bornée, on s'intéresse à la valeur absolue de l'erreur dont la dérivée est définie par

$$\dot{|e|} = \text{sgn}(e)\dot{e} \text{ avec } \text{sgn}(e) = \begin{cases} 1 & \text{si } e > 0 \\ 0 & \text{si } e = 0 \\ -1 & \text{si } e < 0 \end{cases}$$

Ainsi, on obtient pour l'équation dynamique de la valeur absolue de l'erreur:

$$\dot{|e|} = ((1 - \theta)\hat{\mu}(s) - d)|e| + \text{sgn}(e)(1 - \theta)(\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - \theta s)$$

Or  $\text{sgn}(e) \leq 1$ , les variables d'états sont bornées d'après la propriété (i) et en utilisant la propriété (ii), comme  $s \geq \epsilon > 0$  et  $\hat{\mu}(s)$  est strictement croissante, on a  $\hat{\mu}(s) > l = \hat{\mu}(\epsilon)$ . Ce qui conduit à l'inégalité suivante en utilisant les hypothèses (H8.5) pour  $|e|$ :

$$\dot{|e|} = ((1 - \theta)l - d)|e| + \alpha(\theta - 1)ax_{max}$$

C'est à dire:

$$|e| \leq (|e_0| - k)e^{((1-\theta)l-d)t} + k \text{ avec } k = \frac{\alpha(\theta - 1)ax_{max}}{(\theta - 1)l + d}$$

On obtient donc quand  $t$  tend vers  $+\infty$ :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} |e| \leq k$$

Ainsi, on a démontré que l'erreur  $e$  est bornée et de plus que la vitesse de convergence peut être choisie aussi rapide que l'on veut par le choix d'un gain  $\theta$  grand. ■

Faisons deux remarques qui nous conduira à parler d'estimateur hybride asymptotique - grand gain:

- Si  $\theta = 1$ , l'erreur converge vers 0 à la vitesse de convergence  $d$ : on a construit un reconstituteur asymptotique du système

$$\begin{aligned} \dot{z} &= -dz + ds_{in} \\ \dot{\hat{z}} &= -d\hat{z} + ds_{in} \end{aligned}$$

- Si  $\mu(s)$  est parfaitement connue (*i.e.*  $\hat{\mu}(s) = \mu(s)$ ), l'erreur converge vers 0 mais avec une vitesse exponentielle variable en fonction du gain  $\theta$ . En effet, la dynamique de l'erreur s'écrit alors:

$$\dot{|e|} = ((1 - \theta)l - d)|e|$$

On a donc construit un observateur de type grand gain.

Suivant la valeur de  $\theta$  et la connaissance de la fonction de croissance  $\mu(s)$ , on observe un basculement entre un reconstituteur asymptotique et un observateur grand gain. Le problème pour ce premier estimateur est que le gain est fixé et que l'on ne peut pas observer ce basculement.

Pour améliorer cet estimateur, une bonne idée semble donc de prendre un gain dépendant du temps, assez grand en début d'intégration pour approcher la borne de l'erreur aussi rapidement que l'on veut, puis égal à 1 pour faire converger l'erreur vers 0 à la vitesse  $d$ .

On pose alors  $z = \alpha x + \theta(t)s$ . L'équation dynamique de  $z$  sera alors la suivante:

$$\dot{z} = (1 - \theta(t))\mu(s)\alpha x - dz + \theta(t)ds_{in} + \dot{\theta}s$$

On veut donc construire un estimateur de  $z$  et  $s$  qui vérifient le système:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\alpha\mu(s) - ds + ds_{in} \\ \dot{z} = (1 - \theta(t))\mu(s)\alpha x - dz + \theta(t)ds_{in} + \dot{\theta}s \\ y = s \end{cases} \quad (8.3)$$

D'après ce qu'on a dit précédemment, on choisit de prendre  $\theta(t)$  défini par:

$$\theta(t) = 1 + \frac{h(t)}{\hat{\mu}(s)} \text{ avec } \lim_{t \rightarrow \infty} h(t) = 0$$

$h(t)$  une fonction continûment différentiable strictement décroissante.

De plus, on donne un théorème sur le comportement asymptotique d'un système dynamique qui nous sera utile [16]:

### **Théorème 8.7**

Soit le système dans  $\mathbb{R}^n$ :

$$\dot{x} = Ax + f(t,x) + g(t,x)$$

Soient  $f$  et  $g$  des fonctions continues pour  $|x|$  petit et  $t \geq 0$ . Pour  $|x|$  petit soit:

$$g(t,x) \rightarrow 0 \text{ quand } t \rightarrow \infty \text{ uniformément en } x$$

Supposons que les valeurs propres de  $A$  sont à parties réelles strictement négatives et que pour chaque  $\epsilon > 0$ , il existe  $\delta$  et  $t$  tels que  $|f| \leq \epsilon|x|$  pour  $|x| \leq \delta$  et  $t \geq t_\epsilon$ .

Alors il existe un  $T$  tel que chaque solution  $\varphi(t)$  vérifie:

$$\varphi \rightarrow 0 \text{ quand } t \rightarrow \infty \text{ si } |\varphi(T)| \text{ est suffisamment petit}$$

**Preuve :** [16] □

On est conduit à construire l'estimateur suivant:

**Proposition 8.8**

*Sous les hypothèses (H8.5) et d'après la définition de  $\theta(t)$ , le système:*

$$\dot{\hat{z}} = (1 - \theta(t))\hat{\mu}(s)\alpha\hat{x} - d\hat{z} + \theta(t)ds_{in} + \dot{\theta}s$$

*est un estimateur pour le système (8.3).*

**Preuve :**

En faisant les mêmes calculs que pour la preuve précédente, on obtient comme équation de la valeur absolue de l'erreur  $e = \hat{z} - z$ :

$$\dot{|e|} = ((1 - \theta(t))\hat{\mu}(s) - d)|e| + \text{sgn}(e)(1 - \theta(t))(\hat{\mu}(s) - \mu(s))\alpha x$$

C'est à dire en utilisant la définition de  $\theta(t)$ :

$$\dot{|e|} = (-h(t) - d)|e| + \text{sgn}(e)h(t)\left(\frac{\mu(s)}{\hat{\mu}(s)} - 1\right)\alpha x$$

Comme  $\text{sgn}(e) \leq 1$ , les variables d'états sont bornées,  $\mu(\hat{s}) \leq \hat{\mu}(\epsilon) = l$  et en utilisant les hypothèses (H8.5),  $|\frac{\mu(s)}{\hat{\mu}(s)} - 1| < \frac{a}{\mu(\hat{s})} < \frac{a}{l}$ , on obtient:

$$\dot{|e|} \leq (-h(t) - d)|e| + kh(t) \text{ avec } k = \frac{\alpha a x_{max}}{l}$$

Considérons

$$\dot{y} = (-h(t) - d)y + kh(t)$$

avec  $y(0) > 0$  alors  $y(t)$  sera toujours positive car  $kh(t) > 0$ . Ainsi d'après les inégalités classiques sur les systèmes positifs, on peut dire que:

$$|e| < y$$

Appliquons le théorème 8.7 avec  $A = -d$ ,  $f(t,y) = 0$ ,  $g(t,y) = h(t)(b - y)$ . On prouve ainsi que chaque solution  $y(t)$  tend vers 0 quand  $t$  tend vers  $\infty$  car  $\lim_{t \rightarrow \infty} h(t) = 0$ .

On peut donc conclure que  $e(t) \rightarrow 0$  pour  $t \rightarrow \infty$  car  $|e| < y$  pour tout  $t$ .

On a donc construit un estimateur avec une erreur tendant vers 0: c'est ce qu'on a appelé un observateur pratique. ■

**Remarque**—On obtiendrait les mêmes résultats si on mesurait  $x$  [57].

On a donc construit un estimateur hybride qui bascule entre un observateur grand gain et un reconstruteur asymptotique. On aimerait pouvoir reconstruire la variable mesurée pour pouvoir par exemple, en connaissant l'erreur entre la variable reconstruite et la variable mesurée, optimiser le gain  $\theta$ , savoir quel est le meilleur moment pour basculer de l'un à l'autre pour avoir une vitesse de convergence plus rapide que celle d'un détecteur asymptotique classique.

### 8.2.4 Études en simulations

On vérifie par quelques simulations, figure 8.4, les résultats démontrés précédemment. On choisit de prendre quatre valeurs de gains différents:  $\theta = 1$  qui correspond à un reconstructeur asymptotique,  $\theta = 3$  qui correspond à notre estimateur de dimension 1 (sans basculement),  $\theta(t)$  une fonction exponentielle décroissante de 3 à 1, et  $\theta(t)$  une fonction sigmoïdale décroissante de 3 à 1.

On compare les différentes erreurs d'observations et on se rend compte que le choix d'une fonction  $\theta(t)$  donne de meilleurs résultats que le choix d'un  $\theta$  constant. En noir, le modèle; en rouge,  $\theta = 1$ , en bleu  $\theta = 3$ , en vert  $\theta(t)$  exponentielle, en cyan  $\theta(t)$  sigmoïdale.

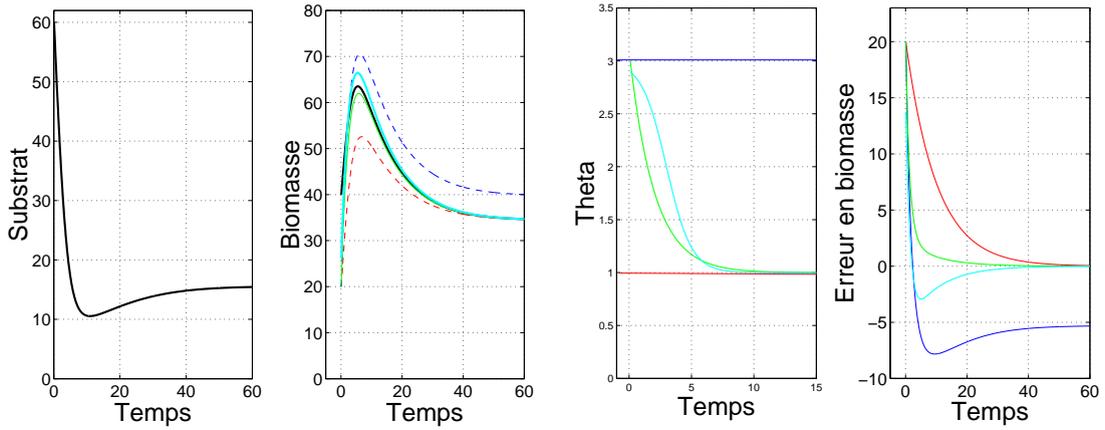


FIG. 8.4 *Substrat. Biomasse réelle et estimée. Valeur de  $\theta$ . Erreur d'estimation de la biomasse*

### 8.2.5 Estimateur hybride de dimension 2

On construit dans cette section un estimateur hybride de dimension 2 c'est à dire que l'on reconstruit les variables mesurées et non mesurées en même temps. Le principe de cet estimateur est le même que pour l'estimateur de dimension 1: on cherche à avoir un estimateur type grand gain pour arriver rapidement à une erreur bornée puis, on bascule en changeant la valeur du gain sur un reconstructeur asymptotique qui ramènera cette erreur à zéro [58], [61].

On se place toujours dans le cadre du modèle classique en chemostat. Soit le système :

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu(s)x - dx \\ \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} \\ y = s \end{cases} \quad (8.4)$$

On fait le changement de variables suivant :  $z = \alpha x + s$ . Le système (8.4) est équivalent au système suivant:

$$\begin{cases} \dot{z} = -\hat{\mu}(s)(z - s) - ds + ds_{in} + (\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - s) \\ \dot{s} = -dz + ds_{in} \\ y = s \end{cases} \quad (8.5)$$

Le système obtenu est sous la forme canonique; on fera les hypothèses suivantes qui assurent la possibilité de construire un estimateur de type grand gain (les hypothèses seront les mêmes que (H7.4) du chapitre 6).

### Hypothèses H 8.9

- $\hat{\mu}(s)$  fonction strictement croissante lipschitzienne nulle en 0 majorée par  $\hat{\mu}_{max} = \hat{\mu}(s_{in})$  définie telle que

$$|\hat{\mu}(s) - \mu(s)| \leq a \text{ avec } a > 0$$

- Soient  $K = (k_1 \ k_2)^t$  un vecteur de  $\mathbb{R}^2$  et  $\lambda > 0$  vérifiant:

$$S(A - KC) + (A - KC)^t S \leq -\lambda Id$$

avec  $A = \begin{pmatrix} 0 & -\hat{\mu}(s) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$ ,  $C = (1 \ 0)$  et  $S \in \mathcal{S}_2(\mathbb{R})$  définie positive

- $k_2$  dépend de l'erreur  $\hat{s} - s$  tel que:

$k_2 = 0$  quand  $\hat{s} - s < \epsilon$ ,  $\epsilon$  une constante fixée assez petite, pendant un certain temps

On rappelle que le domaine  $]0, s_{in}] \times \mathbb{R}^+$  est invariant pour le système (8.5).

### Proposition 8.10

Sous les hypothèses (H8.9), et en choisissant  $\theta > 0$ , le système

$$\begin{aligned} \dot{\hat{s}} &= -\hat{\mu}(s)(\hat{z} - \hat{s}) - d\hat{s} + ds_{in} - k_1\theta(\hat{s} - s) \\ \dot{\hat{z}} &= -d\hat{z} + ds_{in} - k_2\theta^2(\hat{s} - s) \end{aligned}$$

est un estimateur hybride du système (8.5) avec une erreur d'estimation aussi petite que l'on veut.

### Preuve :

La démonstration se base sur les mêmes idées que l'observateur grand gain de Gauthier Kupka [31].

- Soit  $e$  l'erreur en  $s$ , et  $z$  telle que  $e = \begin{pmatrix} e_s = \hat{s} - s \\ e_z = \hat{z} - z \end{pmatrix}$ . L'erreur vérifie l'équation suivante:

$$\dot{e} = \begin{pmatrix} -k_1\theta & -\hat{\mu}(s) \\ -k_2\theta^2 & 0 \end{pmatrix} e + \begin{pmatrix} \hat{\mu}(s) - d & 0 \\ 0 & -d \end{pmatrix} e + (\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - s) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

On note  $\Delta_\theta = \begin{pmatrix} \theta & 0 \\ 0 & \theta^2 \end{pmatrix}$ . En utilisant les notations des hypothèses (H8.9), on récrit cette équation sous la forme:

$$\dot{e} = (A - K\Delta_\theta)e + Be + (\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - s) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

- Soit le changement de variable  $e_1 = \Delta_\theta^{-1}e = \begin{pmatrix} \frac{e_s}{\theta} \\ \frac{e_z}{\theta^2} \end{pmatrix}$ .

On obtient l'équation suivante pour  $e_1$ :

$$\dot{e}_1 = \theta(A - KC)e_1 + Be_1 + (\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - s) \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta} \\ 0 \end{pmatrix}$$

Remarquons que comme la matrice  $A - KC$  est stable,  $k_1 > 0$  et  $k_2 < 0$ .

- On considère la fonction de définie positive  $V = \frac{1}{2}e_1^t S e_1$  avec  $S$  matrice définie positive donnée dans l'hypothèse (H8.9), dépendant uniquement de  $\hat{\mu}(\epsilon)$  et  $\hat{\mu}_{max}$  minorant et majorant de  $\hat{\mu}(s)$  d'après le lemme 7.6 du chapitre 6.

On cherche à démontrer que  $\dot{V} < 0$ . On aura :

$$\dot{V} < -\theta \frac{\lambda}{2} \|e_1\|_2^2 + N(S).N(B). \|e_1\|_2^2 + \frac{1}{\theta} \|e_1\|_2 . N(S). |\hat{\mu}(s) - \mu(s)| . |z - s|$$

où les normes des matrices  $N(S)$ ,  $N(B)$  sont les normes subordonnées à la norme euclidienne c'est à dire

$$N(M) = \max\{\sqrt{\lambda}, \lambda \in Spect(M^*M)\}$$

On peut remarquer que la norme  $N(B)$  dans notre cas vaut  $\hat{\mu}(s) - d$  qui est compris entre  $\hat{\mu}(\epsilon) - d$  et  $\hat{\mu}_{max} - d$  d'après la définition de  $\hat{\mu}(s)$ .

De plus les variables d'états étant bornées :

$$\dot{V} < \left(-\frac{\theta\lambda}{2} + N(S).N(b)\right) \|e_1\|_2^2 + \frac{\alpha ax_{max} N(S)}{\theta} \|e_1\|_2$$

Comme toutes les normes sont équivalentes dans  $\mathbb{R}^2$ , on aura

$$\gamma_1 \|e_1\|_S \leq \|e_1\|_2 \leq \gamma_2 \|e_1\|_S$$

D'où :

$$\dot{V} < 2C_1 V + 2C_2 \sqrt{V}$$

avec  $C_1 = \gamma_1^2 \left(-\frac{\theta\lambda}{2} + N(S).N(B)\right)$  et  $C_2 = \gamma_2 \frac{\alpha ax_{max} N(S)}{\theta}$ .

Soit :

$$\frac{\dot{\sqrt{V}}}{\sqrt{V}} < C_1 \sqrt{V} + C_2$$

En utilisant le lemme de Gronwall :

$$\sqrt{V} < (\sqrt{V(0)} - \frac{C_2}{C_1}) e^{C_1 t} - \frac{C_2}{C_1} = \varphi(t)$$

- Pour pouvoir conclure sur la convergence de l'erreur  $e$ , on doit faire un nouveau changement de variables pour revenir dans la base initiale.

On peut remarquer par un calcul simple que

$$V > \frac{M^2}{\theta^4} e^t e \text{ avec } M \in \mathbb{R} \text{ vérifiant } \Delta_\theta^{-1} S \Delta_\theta - \frac{M^2}{\theta^4} Id \text{ définie positive}$$

Ainsi on obtient en revenant dans les coordonnées initiales:

$$\sqrt{e^t e} < \frac{\theta^2}{M} \varphi(t)$$

On peut donc aller aussi vite que l'on veut vers une erreur bornée en choisissant  $\theta$  suffisamment grand:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|e\| < \frac{2\gamma_2 \alpha ax_{max} N(S)}{\gamma_1^2 \lambda M} \quad (8.6)$$

• On bascule sur un type de reconstituer asymptotique en prenant  $k_2 = 0$  quand  $\hat{s} - s$  reste pendant un certain temps inférieur ou égal à une constante  $\epsilon > 0$  fixée assez petite (pas trop loin de la borne sur l'erreur en  $s$  obtenue précédemment).

Dans ce cas on obtient l'estimateur suivant:

$$\begin{cases} \dot{\hat{s}} = -\hat{\mu}(s)(\hat{z} - \hat{s}) - d\hat{s} + ds_{in} - k_1\theta(\hat{s} - s) \\ \dot{\hat{z}} = -d\hat{z} + ds_{in} \\ y = s \end{cases}$$

Démontrons que l'erreur d'estimation  $e$  définie plus haut tend vers 0 à une vitesse constante  $d$ . L'équation de l'erreur devient alors:

$$\dot{e} = \begin{pmatrix} -k_1\theta & -\hat{\mu}(s) \\ 0 & 0 \end{pmatrix} e + \begin{pmatrix} \hat{\mu}(s) - d & 0 \\ 0 & -d \end{pmatrix} e + (\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - s) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Ainsi en résolvant la première équation et en la réinjectant dans la deuxième on obtient :

$$\begin{aligned} \dot{e}_s &= -k_1\theta e_s - \hat{\mu}(s)e_z(0)e^{-dt} + (\hat{\mu}(s) - d)e_s + (\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - s) \\ e_z &= e_z(0)e^{-dt} \end{aligned}$$

Ce système est dit de type reconstituer asymptotique car la vitesse de convergence de  $e_z$  est fixé par le modèle et vaut  $d$ .

• Montrons alors que  $e_s$  converge asymptotiquement vers 0.

Pour cela, on considère  $|e_s|$ . Son équation dynamique est donnée par:

$$\dot{|e_s|} = \text{sgn}(e_s)(\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - s) + (\hat{\mu}(s) - d - k_1\theta)|e_s| - \text{sgn}(e_s)\hat{\mu}(s)e_z(0)e^{-dt}$$

Or  $\text{sgn}(e_s) \leq 1$  et pour tout  $s$ ,  $\hat{\mu}(s) - d - k_1\theta|e_s| < 0$  en choisissant  $\theta$  suffisamment grand,  $k_1 > 0$ , on a:

$$\dot{|e_s|} \leq a\alpha x_{max} + c_1|e_s| + c_2e^{-dt}$$

avec  $c_1 = \hat{\mu}_{max} - d - k_1\theta$  et  $c_2 = \hat{\mu}_{max}|e_z(0)|$ .

C'est à dire:

$$|e_s| \leq (|e_s(0)| + \frac{c_2}{c_1})e^{c_1t} - \frac{a\alpha x_{max}}{c_1}e^{c_1t} - \frac{c_2}{c_1}e^{-dt} - \frac{a\alpha x_{max}}{c_1}$$

Ainsi:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} |e_s| \leq -\frac{a\alpha x_{max}}{c_1}$$

On remarque bien que pour  $k_1\theta$  suffisamment grand, on a  $\lim_{t \rightarrow \infty} |e_s| = 0$  avec une vitesse de convergence aussi rapide que l'on veut.

Globalement, on a bien démontré que l'erreur  $e$  tend vers 0 à la vitesse  $d$  fixée par la vitesse de convergence de l'erreur en  $z$ ; la convergence aussi rapide que l'on veut en  $s$ , n'influence pas la convergence totale de l'erreur. ■

**Remarque**—On obtiendrait le même genre de résultats si on considère  $\hat{\mu}(\hat{s})$  dans l'estimateur au lieu de  $\hat{\mu}(s)$ ; on utiliserait alors le fait que la fonction  $\hat{\mu}$  est lipschitzienne pour “écraser” cette nouvelle non linéarité; c'est pour plus de simplicité dans la démonstration que l'on a fait ce choix.

### 8.2.6 Analyse en simulations

On vérifie en simulations les résultats obtenus. La borne de l'erreur finale dépend de  $\theta$  c'est à dire que pour  $\theta$  grand cette erreur est aussi petite que l'on veut. La vitesse de convergence est aussi rapide que l'on veut en début d'intégration puis fixée dans la suite de l'intégration.

On prendra comme valeur de paramètre  $k_2 = -1.5$  quand la valeur absolue de l'erreur d'estimation (entre  $\hat{s}$  et  $s$ ) est supérieure à 0.1 sinon on prend  $k_2 = 0$ . Pour les autres gains, on choisit  $\theta = 3$  et  $k_1 = 5$ . En noir le modèle, en vert l'observateur asymptotique, en rouge l'estimateur de dimension deux. On constate que l'estimateur de dimension deux est bien meilleur que l'asymptotique.

Le peaking en début de simulation est le même phénomène que pour l'observateur grand gain: il apparaît quand l'erreur de départ entre  $\hat{s}$  et  $s$  ou les gains  $k_1$  et  $k_1$  sont trop fort.

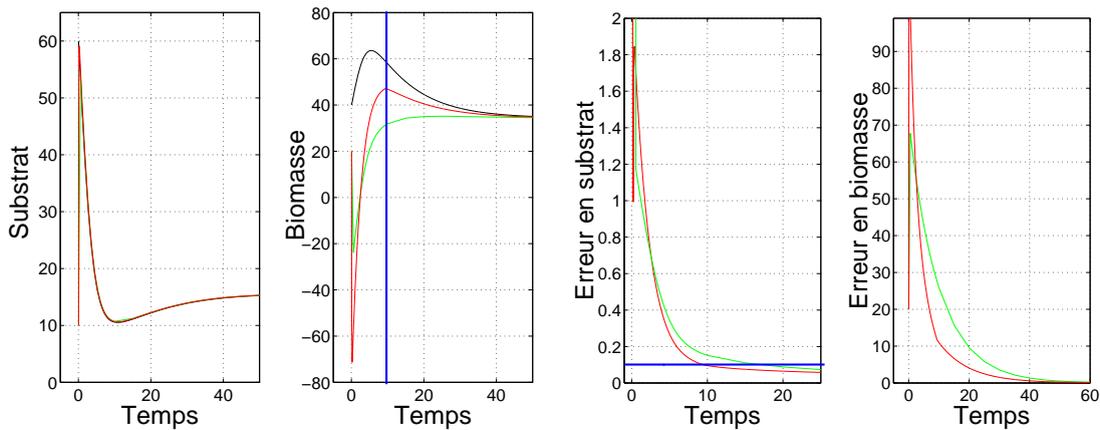


FIG. 8.5 *Substrat mesuré, estimé. Biomasse estimée. Erreur de substrat supérieure à 0.1. Erreur de biomasse allant vers 0.*

On a fixé le basculement entre l'estimateur de type grand gain et l'estimateur de type asymptotique pour  $|\hat{s} - s| < 0.1$ . Le temps de ce basculement correspond dans la figure 8.5 à  $t \sim 10$ . On constate en regardant les erreurs en substrat et en biomasse que notre estimateur, en rouge, converge plus rapidement vers le modèle que le reconstruteur asymptotique, en vert: ce qui était notre objectif de départ.

## 8.3 Conclusion

Pour le modèle de chemostat classique, on a donc construit un estimateur qui bascule entre deux types d'estimateurs bien connus en utilisant la connaissance partielle du modèle.

Ce nouvel outil permet de reconstruire toutes les variables mesurées ou non et d'avoir ainsi un moyen d'améliorer la vitesse de convergence en utilisant l'erreur d'estimation. Cette vitesse de convergence est meilleure que celle obtenue avec des outils classiques. Cet outil n'est performant que si l'erreur de départ est grande (ce qui est le cas en général) et que la connaissance du modèle n'est pas trop mauvaise (*i.e.*  $a$  pas trop grand).

Reste à voir une généralisation possible de cet outil à des systèmes de croissance cellulaire mais aussi à des systèmes plus généraux de dimension plus grande.

## 9. Quelques perspectives...

Nous évoquerons dans ce chapitre quelques pistes qui mériteraient d'être un peu plus exploitées.

Une première idée serait l'amélioration de l'estimateur hybride que nous avons construit en terme de vitesse de convergence. Une version adaptative de cet estimateur, où l'on utilise l'erreur entre la mesure et l'observée, semble être assez efficace. Nous présenterons ici un exemple d'observateur adaptatif pour lequel l'étude en simulation semble encourageante.

Puis, l'idée d'une généralisation aux modèles de croissance que nous avons construits dans la première partie et pour lesquels des observateurs grand gain et des détecteurs asymptotiques ont été construits semble être assez naturelle.

De même, il semble possible de généraliser cet outil à des systèmes généraux. Nous présenterons quelques étapes et les problèmes à résoudre.

### Contenu du chapitre

<b>9.1</b>	<b>Version adaptative</b> . . . . .	<b>145</b>
<b>9.2</b>	<b>Généralisation</b> . . . . .	<b>146</b>
9.2.1	Modèles de croissance . . . . .	146
9.2.2	Modèles généraux . . . . .	147
<b>9.3</b>	<b>Conclusion</b> . . . . .	<b>149</b>

### 9.1 Version adaptative

On se place dans le cadre d'un modèle de chemostat classique et on rappelle que le système est conservatif. On considère le système:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\hat{\mu}(s)(z - s) - ds + ds_{in} + (\hat{\mu}(s) - \mu(s))(z - s) \\ \dot{z} = -dz + ds_{in} \\ y = s \end{cases} \quad (9.1)$$

L'estimateur de dimension deux que nous avons construit est de la forme:

$$\begin{aligned} \dot{\hat{s}} &= -\hat{\mu}(s)(\hat{z} - \hat{s}) - d\hat{s} + ds_{in} - k_1\theta(\hat{s} - s) \\ \dot{\hat{z}} &= -d\hat{z} + ds_{in} - k_2\theta^2(\hat{s} - s) \end{aligned}$$

Pour améliorer la vitesse de convergence de cet estimateur qui, on le rappelle, est très grande au début de l'intégration puis fixée par le modèle, on choisit de prendre un gain  $k_2$  qui dépend du temps; plus

précisément, on choisit de le faire dépendre dynamiquement de l'erreur entre la mesure  $s$  et l'observée  $\hat{s}$ .

C'est à dire:

$$\dot{k}_2 = k_2(K|\hat{s} - s| - 1)$$

Ainsi lorsque l'erreur  $|\hat{s} - s|$  sera grande,  $k_2$  augmentera et lorsque cette erreur sera faible voir nulle  $k_2$  décroîtra pour finir par tendre vers 0.

C'est ce qu'on appelle *version adaptative* de l'estimateur en ce sens qu'elle s'adapte suivant la valeur de l'erreur d'observation. D'autres auteurs se sont intéressés à ces constructions, notamment [5].

Nous ne ferons pas l'étude de cet estimateur adaptatif, nous nous contenterons de donner ici quelques simulations qui tentent de montrer l'intérêt de ce type de version. Il faudrait évidemment un étude mathématique plus approfondie.

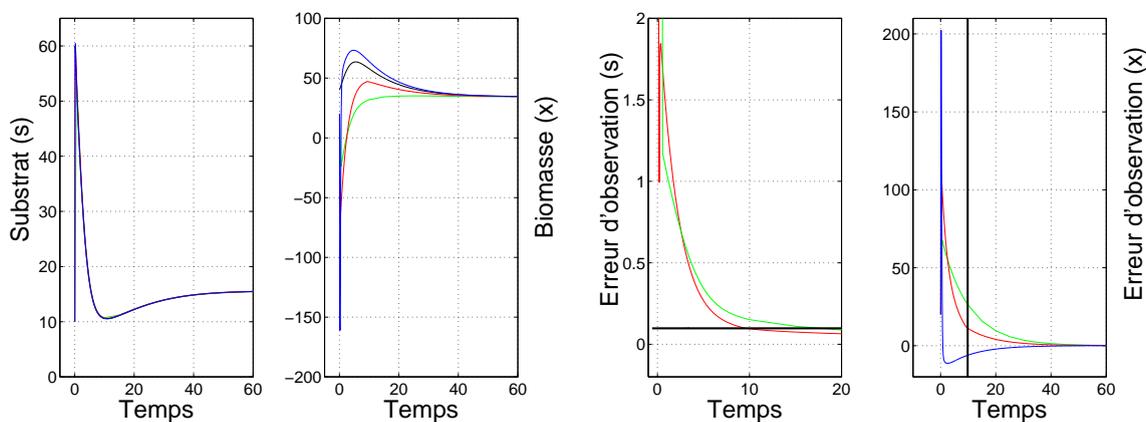


FIG. 9.1 *Version adaptative en bleue : substrat (s)–biomasse(x); erreur d'observation*

## 9.2 Généralisation

L'idée de cet estimateur hybride est d'"écraser" l'erreur que l'on fait sur le modèle par l'observateur asymptotique et de reconstruire les variables que l'on mesure quasiment indépendamment de cette erreur sur le modèle.

### 9.2.1 Modèles de croissance

Pour les deux modèles de croissance cellulaire en chemostat, le modèle en  $n$  classes de taille de Arino et le modèle de croissance cellulaire où la réserve de nourriture de la cellule est considérée (chapitre 4), on a réussi à construire un reconstruteur asymptotique et un observateur grand gain.

Pour le modèle de croissance de Arino, la construction de l'observateur grand gain et du détecteur asymptotique ne s'est pas faite sur les mêmes systèmes (prise en compte ou non de la maintenance).

Ainsi, le modèle de croissance qui, à priori, se prête le mieux à la construction d'un estimateur hybride est le modèle de croissance cellulaire avec réserve (sans mortalité). On considérera la connaissance partielle d'une fonction de croissance sur les deux.

Considérons le modèle de croissance cellulaire construit dans le chapitre 4 où la mortalité  $m$  est nulle. On rappelle que le système est alors conservatif.

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu(u)x - dx \\ \dot{u} = \rho(s) - \alpha\mu(u) - \mu(u)u \\ y = s \end{cases}$$

On suppose que la fonction  $\mu(u)$  est mal connue c'est à dire que  $\hat{\mu}(u)$  est définie telle que:

$$|\hat{\mu}(u) - \mu(u)| < a \text{ avec } a > 0$$

Soit  $z = ux + \alpha x + s$  vérifiant l'équation:

$$\dot{z} = -dz + ds_{in}$$

Le système est donc équivalent au système suivant:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\rho(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \hat{\mu}\left(\frac{z - \alpha x - s}{x}\right)x - dx + \left(\mu\left(\frac{z - \alpha x - s}{x}\right) - \hat{\mu}\left(\frac{z - \alpha x - s}{x}\right)\right)x \\ \dot{z} = -dz + ds_{in} \\ y = s \end{cases} \quad (9.2)$$

Ainsi on peut espérer que sous les hypothèses (i), (ii), (iii), (iv) du chapitre 7, que le système:

$$\begin{cases} \dot{\hat{s}} = -\rho(\hat{s})\hat{x} - d\hat{s} + ds_{in} - k_1\theta(\hat{s} - s) \\ \dot{\hat{x}} = \hat{\mu}\left(\frac{\hat{z} - \alpha\hat{x} - s}{\hat{x}}\right)\hat{x} - d\hat{x} - k_2\theta^2(\hat{s} - s) \\ \dot{\hat{z}} = -d\hat{z} + ds_{in} - k_3\theta^3(\hat{s} - s) \end{cases}$$

est un estimateur hybride du système (9.2).

La première partie de la preuve est assez similaire à celle de l'estimateur en dimension 2. On peut ainsi prouver que l'estimateur hybride va vers une erreur bornée.

La seule difficulté est la mise en place du basculement entre l'estimateur grand gain et l'estimateur asymptotique. En effet, en prenant  $k_3 = 0$ , on obtient un observateur asymptotique pour  $z$  et un estimateur avec une erreur sur la dernière variable  $x$ . On peut alors se reporter aux travaux de Hammouri, Farza [28], [27] où les systèmes étudiés sont des systèmes avec une erreur sur la dernière variable (non mesurée). Ils obtiennent un estimateur pratique c'est à dire que l'erreur d'estimation ( $\hat{X} - X$ ) va vers une erreur aussi petite que l'on veut à une vitesse aussi grande que l'ont.

En simulation, on peut remarquer que c'est exactement ce comportement que l'on observe; l'erreur d'observation en  $x$  et  $u$  en rouge va vers une erreur aussi petite que l'on veut. La vitesse de convergence n'est pas à la différence des travaux d'Hammouri aussi rapide que l'on veut car elle est fixée, après le basculement sur le détecteur asymptotique, par le modèle.

### 9.2.2 Modèles généraux

Nous allons construire le même genre d'estimateur hybride mais pour des systèmes de dimension plus élevée. On est alors dans un cadre beaucoup plus large que le chemostat. On considère un système

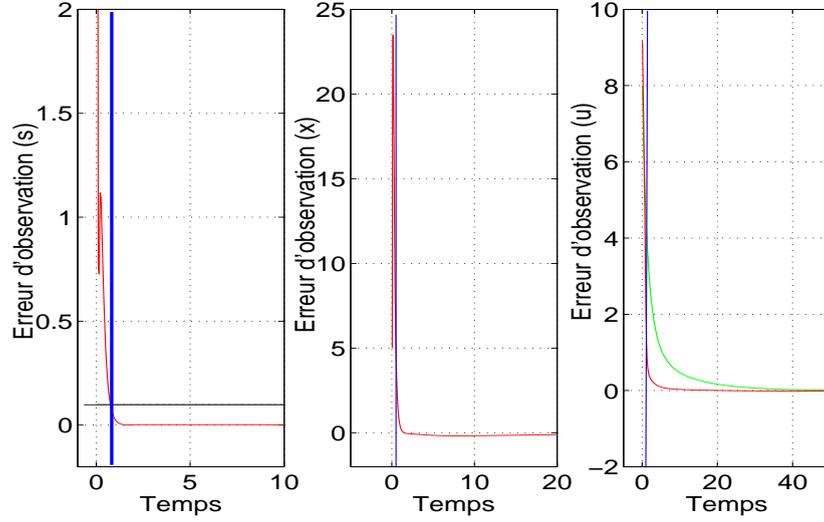


FIG. 9.2 Erreurs d'observation. Bascullement en bleu

pris sous sa forme canonique conservatif et pour lequel l'erreur de modélisation est sur l'avant dernière variable. En dimension 4 par exemple, le système sera de la forme:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2, x_3) \\ \dot{x}_3 = \hat{f}_3(x, z) + (f_3(x, z) - \hat{f}_3(x, z)) \\ z = -Kz + u \\ y = x_1 \end{cases} \quad (9.3)$$

avec  $x_i \in \mathbb{R}$   $i = 1, 2, 3$ ,  $z \in \mathbb{R}$  et  $K, u \in \mathbb{R}^+$  constante fixée, et  $z$  défini tel que:

$$z = \sum_{i=1}^4 c_i x_i \Leftrightarrow x_4 = \frac{1}{c_4} (z - c_1 x_1 - c_2 x_2 - c_3 x_3)$$

avec  $c_i$  constantes positives fixés.

On suppose que  $f_3(x, z)$  est partiellement connue et  $\hat{f}_3(x, z)$  est défini par:

$$\left| f_3(x, z) - \hat{f}_3(x, z) \right| < a \text{ with } a > 0$$

Un observateur hybride peut être alors construit:

$$\begin{cases} \dot{\hat{x}}_1 = f_1(\hat{x}_1, \hat{x}_2) - k_1 \theta (\hat{x}_1 - x_1) \\ \dot{\hat{x}}_2 = f_2(\hat{x}_1, \hat{x}_2, \hat{x}_3) - k_2 \theta^2 (\hat{x}_1 - x_1) \\ \dot{\hat{x}}_3 = \hat{f}_3(\hat{x}_1, \hat{x}_2, \hat{x}_3, \hat{z}) - k_3 \theta^3 (\hat{x}_1 - x_1) \\ \dot{\hat{z}} = -K \hat{z} + u - k_4 \theta^4 (\hat{x}_1 - x_1) \\ y = x_1 \end{cases} \quad (9.4)$$

Les principales hypothèses sont que la connaissance partielle du modèle est sur l'avant dernière variable ( $x_3$ ) et que la dernière variable  $z$  est une combinaison linéaire des variables vérifiant une équation dynamique linéaire convergente.

Premièrement, dans l'observateur hybride, on prend  $k_4 \neq 0$ , on obtient une sorte d'observateur grand gain pour un modèle partiellement connu; puis, l'observateur converge vers une borne à une vitesse aussi élevée que l'on veut.

Ensuite, on prend  $k_4 = 0$ , on obtient alors un genre d'observateur grand gain avec une erreur bornée sur l'avant dernière variable ( $x_3$ ) et un observateur asymptotique pour la dernière variable ( $z$ ); on peut alors prouver en utilisant les résultats de Farza et al. [27] que l'observateur hybride converge vers une erreur aussi petite que l'on veut avec une vitesse de convergence fixée par l'observateur asymptotique. On obtient au final une vitesse de convergence meilleure que l'observateur asymptotique.

### 9.3 Conclusion

La généralisation à des systèmes de dimension supérieur et qui ne sont plus dans le cadre du chemo-stat semble être possible sans trop de difficultés. Reste évidemment à écrire plus formellement cette démonstration. Le travail est encore en cours.



# Conclusion

Dans cette thèse, nous avons développé plusieurs aspects de la modélisation du cycle cellulaire en chemostat et de l'observation de ces modèles.

Nous avons commencé par rappeler le cadre mathématique et biologique dans lequel on se place et nous avons ainsi mis en valeur la nécessité de mieux modéliser certaines espèces (phytoplancton et levure de bière) dont le comportement oscillatoire expérimentalement observé est mal connu. Puis, nous avons constaté que le modèle de Monod, qui est le plus utilisé pour décrire mathématiquement un chemostat, ne pouvait pas représenter ce genre de comportement. En complexifiant ce modèle en utilisant un paramètre de structuration, on a pu obtenir des résultats intéressants.

En effet, nous avons construit différents modèles structurés en taille de faible dimension en équations différentielles ordinaires dont le comportement mathématique est assez riche. Nous avons choisi de simplifier le cycle cellulaire en deux classes de taille représentant la croissance et la division de la cellule: notre but était de simplifier ainsi un modèle en équations aux dérivées partielles donné par Pascual [73]. Suivant l'approche que l'on choisit (en biomasse ou en nombre), on peut alors décrire avec plus ou moins de précision le phénomène de division cellulaire: dans l'approche en nombre, on modélise le fait qu'une cellule mère donne deux cellules filles. On obtient dans ce cas l'existence d'un cycle limite ce qui était notre objectif de départ.

Nous nous sommes alors intéressés à un autre type de structuration dû au fonctionnement interne de la cellule de phytoplancton. Nous avons voulu mettre en valeur le phénomène de mise en réserves en ayant une approche basée sur des équations biochimiques. On obtient alors une formulation plus intuitive que celle du modèle de Droop [22] qui est le modèle de référence dans la prise en compte de ce phénomène. Notre modèle justifie certaines hypothèses biologiques comme la notion de réserve minimum ou encore de l'existence d'un lien entre la biomasse carbonée et la biomasse azotée d'une cellule. L'étude mathématique de ce modèle rend compte d'un comportement globalement asymptotiquement stable ce qui est sans aucune contradiction avec le modèle de Droop.

Nous avons alors introduit la notion d'observation: en effet, après la modélisation, il est intéressant d'estimer les variables d'état à tout instant. Les observateurs sont de bons outils pour cette réalisation: ils permettent en utilisant les mesures d'un procédé, la reconstruction de variables non mesurées facilement. La première étape a été le rappel de la notion d'observabilité nécessaire à la construction d'observateur. Puis, nous avons construit quelques observateurs classiques pour les modèles évoqués précédemment. Ceci n'avait en effet à notre connaissance jamais été fait auparavant. Les résultats que nous avons obtenus sont satisfaisants: en effet, en ne mesurant que le substrat, on peut reconstruire toutes les autres variables d'état sous la condition très forte d'une parfaite connaissance du modèle.

Cette parfaite connaissance du modèle n'est pas une évidence en biologie: la complexité des lois régissant le vivant est en effet loin d'être bien connue. Ainsi, nous avons construit des estimateurs hybrides basculant entre deux types d'estimateurs (grand gain et asymptotique), qui utilisent la connaissance partielle du modèle et les mesures de celui-ci, pour reconstruire les variables non mesurées. Nous avons réussi

sur le modèle de référence de Monod à trouver un estimateur dont la vitesse de convergence est plus rapide que celle de l'observateur asymptotique classique, qui n'utilise pas la connaissance du système: ce qui était notre objectif.

Le côté pratique n'a pas été évoqué dans cette thèse. En effet, notre but était plutôt de privilégier l'aspect théorique. Ainsi, une des perspectives de continuation de ce travail pourrait être la comparaison entre les modèles qui ont été développés et les données issues du dispositif expérimental ou encore la validation des observateurs et estimateurs développés sur des procédés réels.

# Bibliographie

- [1] J.F. Andrews. A mathematical model for the continuous culture of microorganisms utilizing inhibiting substrates. *Biotech. Bioeng.*, 10:707–723, 1968.
- [2] J. Arino. *Modélisation structurée de la croissance du phytoplancton en chemostat*. PhD thesis, Université Joseph Fourier, Grenoble I, 2001.
- [3] J. Arino, J.L. Gouzé, and A. Sciandra. A discrete size-structured model of phytoplankton growth in the chemostat. *Journal of Mathematical Biology*, 45:313–336, 2002.
- [4] O. Arino and E. Sánchez. A survey of cell population dynamics. *Journal of theoretical medicine*, 1:35–41, 1997.
- [5] G. Bastin and D. Dochain. *On-line Estimation and Adaptive Control of Bioreactors*, volume 1. Elsevier, Amsterdam, 1990.
- [6] C.M. Bender and S.A. Orszag. *Advanced Mathematical Methods for Scientists and Engineers*. Mc Graw-Hill Book Company, London, 1978.
- [7] E. Beretta and Y. Takeuchi. Qualitative properties of chemostat equations with time delays: boundedness, local and global asymptotic stability. *Differential Equations and Dynamical Systems*, 2(1):19–40, 1994.
- [8] E. Beretta and Y. Takeuchi. Qualitative properties of chemostat equations with time delays ii. *Differential Equations and Dynamical Systems*, 2(4):263–288, 1994.
- [9] O. Bernard. *Étude expérimentale et théorique de la croissance de *Dunaliella tertiolecta* soumise à une limitation variable de nitrate*. PhD thesis, Université de Paris VI, 1995.
- [10] O. Bernard and J.L. Gouzé. Transient behavior of biological models as a tool of qualitative validation. Application to the Droop model and to a N-Z-P model. *Journal of Biological Systems*, 4:303–314, 1996.
- [11] O. Bernard, G. Sallet, and A. Sciandra. Nonlinear Observers for a Class of Biological Systems Application to Validation of Phytoplanktonic Growth Model. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 43:1056–1065, 1998.
- [12] Ph. Bogaerts. A hybrid asymptotic - kalman observer for bioprocesses. *Bioprocess Engineering*, 20:249–255, 1999.
- [13] G. Butler and P. Waltman. Persistence in dynamical systems. *Journal of Differential Equations*, 63:255–263, 1986.
- [14] L. Cazzador. Analysis of Oscillations in yeast Continuous Cultures by a New Simplified Model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 53:685–700, 1991.

- [15] L. Cesari. *Asymptotic behaviour and stability problems in ordinary differential equations*. Springer Verlag, Berlin, 1971.
- [16] E.A. Coddington and N. Levinson. *Theory of Ordinary Differential Equations*, volume 1. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1955.
- [17] N. Couenne. *Synthèse d'observateurs de systèmes affines en l'état. Etude d'un flot singulier d'équations d'Euler*. PhD thesis, Institut National Polytechnique de Grenoble, Grenoble, 1988.
- [18] J.M. Cushing. A competition model for size-structured species. *SIAM Journal of Applied Mathematics*, 49:838–858, 1989.
- [19] J.M. Cushing. An Introduction to structured population dynamics. *CSBMS-NSF Regional Conference series in Applied Mathematics*, 71:SIAM, 1998.
- [20] M. Darouach, M. Zasadzinski, and M. Hayar. Reduced order observer design for descriptor systems with unknown inputs. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 41:1068–1073, 1996.
- [21] M. Darouach, M. Zasadzinski, and S.J. Xu. Full-order observers for linear systems with unknown inputs. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 39:606–609, 1994.
- [22] M.R. Droop. Vitamin B12 and marine ecology. IV. The kinetics of uptake, growth and inhibition in *Monochrysis Lutheri*. *Journal of Marine Biology*, 48:689–733, 1968.
- [23] M.R. Droop. 25 years of algal growth kinetics. *Botanica Marina*, 26:99–112, 1983.
- [24] M. Duffau. Modélisation d'un système proie-prédateur dans le cadre de la lutte biologique: Application au couple *A. gossypii* / *H. axyridis* en serre de concombre. Technical report, INRIA Projet COMORE, 2000.
- [25] S. Merkel D. Vaulot, R.J. Olson and S.W. Chisholm. Light and Dark Control of the Cell Cycle in Two Marine Phytoplankton species. *Experimental Cell Research*, 167:38–52, 1986.
- [26] S. Merkel D. Vaulot, R.J. Olson and S.W. Chisholm. Cell-Cycle Response to Nutrient Starvation in two Phytoplankton Species, *Thalassiosira weissflogii* and *Hymenomonas carterae*. *Marine Biology*, 95:625–630, 1987.
- [27] M. Farza, K. Busawon, and H. Hammouri. Simple Nonlinear Observers for On-line Estimation of Kinetics Rates in Bioreactors. *Automatica*, 34:301–318, 1998.
- [28] M. Farza, H. Hammouri, S. Othman, and K. Busawon. Nonlinear observers for parameter estimation in bioprocesses. *Chemical engineering science*, 5:4251–4267, 1997.
- [29] P. Faure and M. Robin. *Éléments d'automatique*. Dunod, Paris, 1984.
- [30] T.B. Gage, F.M. Williams, and J. Horton. Division synchrony and the dynamics of microbial population. *Theoretical Population Biology*, 26:296–314, 1984.
- [31] J.P. Gauthier and I. Kupka. Observability and observers for nonlinear systems. *SIAM Journal of Control and Optimization*, 32:975–994, 1994.
- [32] J.L. Gouzé and V. Lemesle. A bounded error observer for a class of bioreactor models. In *Proceedings of ECC01, Porto, September 4-7 2001*, 2001.
- [33] J.L. Gouzé, A. Rapaport, and M.Z. Hadj-Sadok. Interval observer for uncertain biological systems. *Ecological Modelling*, 133:45–56, 2000.
- [34] J. Guckenheimer and P. Holmes. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*. Springer-Verlag, New York, 1983.

- [35] J.B.S. Haldane. *Enzymes*. Longmans, London, 1930.
- [36] J. Hale and H. Koçak. *Dynamics and Bifurcations*. Springer-Verlag, London, 1991.
- [37] P. Hanegraaf, B. Kooi, and S. Kooijman. The role of intracellular components in food chain dynamics. *Compte rendus de l'Académie des Sciences Series III-Sciences de la Vie*, 323:99–111, 2000.
- [38] R. Hermann and A. J. Krener. Nonlinear controllability and observability. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 5:728–740, 1977.
- [39] J. Hofbauer and K. Sigmund. *The theory of evolution and dynamical systems: mathematical aspects of selection*. Cambridge University Press, London, 1988.
- [40] F. Hoppensteadt. Singular perturbations on the infinite interval. *Transactions of American Mathematical Society*, 123:521–535, 1966.
- [41] F. Hoppensteadt. Asymptotic stability in singular perturbation problems. *Journal of Differential Equations*, 4:350–358, 1968.
- [42] F. Hoppensteadt. Asymptotic stability in singular perturbation problems. II. Problems having matched asymptotic expansion solutions. *Journal of Differential Equations*, 15:510–521, 1974.
- [43] S.B. Hsu and P. Waltman. On a system of reaction-diffusion equations arising from competition in an unstirred chemostat. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 53:1026–1044, 1993.
- [44] X. Hulhoven and P. Bogaerts. Hybrid full horizon-asymptotic observer for bioprocesses. *Proceeding in IFAC 2001, Barcelone Espagne*, 2001.
- [45] Y. Iwasa, V. Andreason, and S. Levin. Aggregation in model ecosystems. I. Perfect Aggregation. *Ecological Modelling*, 37:287–302, 1987.
- [46] Y. Iwasa, S.A. Levin, and V. Adreassen. Aggregation in model ecosystems. II. Approximate Aggregation. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, 6:1–23, 1989.
- [47] H. Hammouri J.P. Gauthier and S. Othman. A simple observer for nonlinear systems. applications to bioreactors. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 37:875–880, 1992.
- [48] R.E. Kalman. A new approach to linear filtering and prediction problems. *Journal of Basic Engineering*, 1:35–45, 1960.
- [49] H.K. Khalil. *Nonlinear Systems*. Macmillan Publishing Company, New York, 1992.
- [50] B. Kooi, J.C. Poggiale, and P. Auger. Aggregation methods in food chains. *Mathematical Computing Modelling*, 27:109–120, 1998.
- [51] R.E. Kooij and A. Zegeling. Qualitative properties of two-dimensional predator-prey systems. *Nonlinear Analysis*, 29:693–715, 1997.
- [52] S. Kooijman. *Dynamic energy budgets in biological systems. Theory and applications in ecotoxicology*. Cambridge University Press, Cambridge, 1993.
- [53] Y. M-L. Kostyukovskii. Observability of nonlinear controlled systems. *Automatic Remote Control*, 9:1384–1396, 1968.
- [54] Y. M-L. Kostyukovskii. Simple conditions of observability of nonlinear controlled systems. *Automatic Remote Control*, 10:1575–1584, 1968.
- [55] S.R. Kou, D.L. Elliot, and T.J. Tarn. Observability of nonlinear systems. *Inform. Contr.*, 22:89–99, 1973.

- [56] K. Lange and F.J. Oyarzun. The attractiveness of the Droop equations. *Mathematical Biosciences*, 111:261–278, 1992.
- [57] V. Lemesle and J. L. Gouzé. A bounded error observer for a class of bioreactor models. In *Proceedings of CAB8, Quebec, 24-27 June 2001*, 2001.
- [58] V. Lemesle and J. L. Gouzé. A two dimensionnal bounded error observer for a class of bioreactor models. In *Proceedings of ECC03, Cambridge, September 1-3 2003*, 2003.
- [59] V. Lemesle and J-L. Gouzé. Structured cell growth models in a chemostat. *Mathematical Modelling and Computing in Biology and Medicine, MIRIAM, V. Capasso Editor*, 1:186–192, 2003.
- [60] V. Lemesle and J. L. Gouzé. A structured model of phytoplankton growth in the chemostat . *Ecological Complexity*, (to appear), 2004.
- [61] V. Lemesle and J-L. Gouzé. An hybrid bounded error observer for uncertain bioreactor models . *Bioprocess and Biosystems Engineering*, (to appear), 2004.
- [62] D. Luenberger. *Introduction to Dynamic Systems.Theory, Models and Applications*. John Wiley and Sons, New York, 1979.
- [63] J. Mallet-Paret and H.L. Smith. The Poincare-Bendixon Theorem for Monotone Cyclic Feedback system. *Journal of Dynamics and Differential Equations*, 2:367–421, 1990.
- [64] J.A.J. Metz and O. Diekmann. *The Dynamics of Physiologically Structured Populations*. Springer-Verlag, New York, 1986.
- [65] L. Michaelis and M.L. Menten. Die kinetic der invertinwirkung. *Biochemische Zeitschrift*, 49:334–369, 1913.
- [66] I.G. Minkevich and A.Yu. Abramychev. The dynamics of continuous microbial culture described by cell age distribution and concentration of one substrate. *Bulletin of Mathematical Biology*, 56:837–862, 1994.
- [67] J. Monod. *Recherches sur la Croissance des Cultures Bactériennes*. Herman, Paris, 1942.
- [68] S. Muratori and S. Rinaldi. Low and high-frequency oscillations in three-dimensionnal food chain systems. *Siam Journal of Applied Mathematics*, 52:1688–1706, 1992.
- [69] J.D Murray. *Mathematical biology*. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
- [70] R.M. Nisbet and W.S.C. Gurney. *Modelling Fluctuating Populations*. John Wiley and Sons, New York, 1982.
- [71] F.J. Oyarzun and K. Lange. The attractiveness of the Droop equations. II. Generic uptake and growth functions. *Mathematical Biosciences*, 121:127–139, 1993.
- [72] S.J. Parulekar, G.B. Semones, M.J. Rolf, J.C. Lievens, and H.C. Lim. Induction and elimination of oscillations in continuous cultures of *Saccharomyces Cervisiae*. *Biotechnology and Bioengineering*, 28:700–710, 1986.
- [73] M. Pascual and H. Caswell. From the Cell Cycle to Population Cycles in Phytoplankton-Nutrient Interactions. *Ecology*, 3:897–912, 1997.
- [74] S. Pilyugin and P. Waltman. Competition in the unstirred chemostat with periodic input and washout. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 59:1157–1177, 1999.
- [75] S. Pilyugin and P. Waltman. The simple chemostat. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 59:1552–1572, 1999.

- [76] D. Porro, E. Martegani, B.M. Ranzi, and L. Alberghina. Oscillations in continuous cultures of budding yeast: a segregated parameter analysis . *Biotechnology and Bioengineering*, 32:411–417, 1988.
- [77] N. Rouche and J.Mawhin. *Equations Différentielles ordinaires Tome 1 Théorie Générale*. Masson et Cie, Paris, 1973.
- [78] K.R. Schneider and T. Wilhelm. Model reduction by extended quasi-steady-state approximation. *Journal of Mathematical Biology*, 40:443–450, 2000.
- [79] Hal L. Smith. *Monotone Dynamical Systems. An Introduction to the theory of competitive and cooperative systems*. American Mathematical Society, United States of America, 1995.
- [80] Hal L. Smith and P. Waltman. *The theory of the chemostat*. Cambridge University Press, United States of America, 1995.
- [81] H.L. Smith. A discrete, size structured model of microbial growth and competition in the chemostat. *Journal of Mathematical Biology*, 34:734–754, 1996.
- [82] S. Tuljapurkar and H.Caswell. *Structured population models in marine, terrestrial, and freshwater systems*. Chapman and Hill, volume 18 of Population and community biology series, 1996.
- [83] M. Vidyasagar. *Nonlinear Systems Analysis, second edition*. Prentice Hall International, 1993.
- [84] F. Viel. *Stabilité des systèmes non-linéaires contrôlés par retour d'état estimé. Application aux réacteurs de polymérisation et aux colonnes à distiller*. PhD thesis, Université de Rouen, 1994.
- [85] F. Viel, E. Busvelle, and J. P. Gauthier. Stability of polymerization reactors using I/O linearization and a high-gain observer. *Automatica*, 31:971–984, 1995.
- [86] S. Wiggins. *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. Springer-Verlag, London, 1980.
- [87] J. Wu. Global bifurcation of coexistence state for the competition model in the chemostat. *Nonlinear Analysis*, 39:817–835, 2000.



# *Annexes*



# A. Théorèmes utiles

## Contenu du chapitre

---

A.1 Lemme de séparation . . . . .	161
A.2 Critère de Bendixson, de Dulac et Théorème de Poincaré Bendixson . .	162
A.3 Théorie lent rapide: deux théorèmes utiles . . . . .	163
A.4 Le critère de Routh . . . . .	165

---

## A.1 Lemme de séparation

Ce **lemme de séparation** permet de décomposer un système dynamique en plusieurs sous-systèmes et de conclure sur la convergence du système initial en connaissant le comportement des sous-systèmes [85], [83].

### Lemme A.1

*Considérons le système:*

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x,y) \\ \dot{y} = g(y) \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

avec  $y \in \mathbb{R}^k$  et  $x \in \mathbb{R}^{n-k}$

- $y^* \in \mathbb{R}^k$  est un équilibre globalement asymptotiquement stable pour  $\dot{y} = g(y)$
- $x^* \in \mathbb{R}^{n-k}$  est un équilibre globalement asymptotiquement stable pour  $\dot{x} = f(x,y^*)$
- Toutes les trajectoires du système (A.1) sont bornées.

Alors  $(x^*, y^*) \in \mathbb{R}^n$  est un équilibre globalement asymptotiquement stable pour le système (A.1).

**Preuve :** [84] [85] □

Les systèmes que nous construisons et étudions sont de dimension 3. Lorsque le principe de conservation est vérifié, ce théorème permet de réduire un système de dimension trois en un système de dimension deux et pouvoir conclure sur la stabilité globale du système général.

## A.2 Critère de Bendixson, de Dulac et Théorème de Poincaré Bendixson

Ces théorèmes ne sont valables que pour les systèmes de dimension 2. Ils nous seront très utiles pour étudier le comportement des systèmes réduits.

On considère un champ de vecteur  $\mathcal{C}^r$  avec  $r \geq 1$  tel que:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x,y) \\ \dot{y} = g(x,y) \end{cases} \quad (x,y) \in \mathbb{R}^2$$

On notera le flot généré par ce champ de vecteur:

$$\phi_t(\cdot)$$

Le **Critère de Bendixson** permet de conclure sur l'existence de cycle limite.

### Théorème A.2

*Si dans une région simplement connexe  $D \subseteq \mathbb{R}^2$  la trace de la matrice jacobienne associée au système dynamique n'est pas identiquement nulle et ne change pas de signe, alors le système dynamique n'a pas d'orbite fermée entièrement contenue dans  $D$ .*

**Preuve :** Voir [34]. □

Il existe une importante généralisation du critère de Bendixson (A.2) le **critère de Dulac** que nous donnons ici:

### Théorème A.3

*Soit  $D \subseteq \mathbb{R}^2$  un ensemble ouvert simplement connexe et  $B(x,y)$  une fonction réelle  $\mathcal{C}^1$  dans  $D$ . Si la fonction*

$$\frac{\partial Bf}{\partial x} + \frac{\partial Bg}{\partial y}$$

*a un signe constant et n'est pas identiquement nulle sur  $D$  alors le système:*

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x,y) \\ \dot{y} = g(x,y) \end{cases} \quad (x,y) \in \mathbb{R}^2$$

*n'a pas d'orbite périodique entièrement contenue dans  $D$ .*

**Preuve :** [36] □

Avant de donner le **théorème de Poincaré- Bendixson**, nous rappelons quelques définitions et propriétés sur les ensembles  $\omega$ -limite d'une condition initiale  $p$ .

### Définitions A.4

*Soit  $p$  un point de  $\mathbb{R}^2$ .*

- On appellera ensemble  $\omega$ -limite de  $p$ ,  $\omega(p)$  défini tel que:

*$x \in \omega(p)$  si et seulement si il existe une suite  $\{t_j\} \subset \mathbb{R}$  telle que  $\phi_{t_j}(p) \rightarrow x$  pour  $t_j \rightarrow +\infty$ .*

- On appellera ensemble  $\alpha$ -limite de  $p$ ,  $\alpha(p)$  défini tel que:

*$x \in \alpha(p)$  si et seulement si il existe une suite  $\{t_j\} \subset \mathbb{R}$  telle que  $\phi_{-t_j}(p) \rightarrow x$  pour  $t_j \rightarrow +\infty$ .*

Les propriétés suivantes sont fondamentales et sont indépendantes de la dimension de l'espace dans lequel on se trouve.

#### Propriétés A.5

Soit  $\phi_t(\cdot)$  le flot généré par un champ de vecteur et soit  $\mathcal{M}$  un ensemble compact positivement invariant de ce flot. Alors, pour  $p \in \mathcal{M}$ , on a:

- i)  $\omega(p) \neq \emptyset$ ;
- ii)  $\omega(p)$  est fermé;
- iii)  $\omega(p)$  est invariant pour le flot; i.e.  $\omega(p)$  est une réunion d'orbites.
- iv)  $\omega(p)$  est connexe par arcs.

**Preuve :** [86] □

Nous rappellerons enfin quelques lemmes qui sont utiles pour comprendre le théorème de Poincaré.

#### Lemme A.6

Si  $\omega(p)$  ne contient pas de points fixes (points d'équilibre), alors  $\omega(p)$  est une orbite fermée.

**Preuve :** [86] □

#### Lemme A.7

Soient  $p_1$  et  $p_2$  deux points fixes distincts du champ de vecteur contenus dans  $\omega(p)$ ,  $p \in \mathcal{M}$ . Alors, il existe au moins une orbite  $\gamma \subset \omega(p)$  telle que  $\alpha(\gamma) = p_1$  et  $\omega(\gamma) = p_2$ . (Noter que par  $\alpha(\gamma)$  (resp.  $\omega(\gamma)$ ) on entend l'ensemble  $\alpha$ -limite de chaque point sur  $\gamma$ ).

**Preuve :** [86] □

Nous pouvons donner le **théorème de Poincaré-Bendixson** qui est une caractérisation de l'ensemble limite d'un point en dimension 2.

#### Théorème A.8

Soit  $\mathcal{M}$  un ensemble positivement invariant pour le champ de vecteur contenant un nombre fini de points fixes. Soit  $p \in \mathcal{M}$ , et considérons  $\omega(p)$ . Alors une des possibilités suivantes est vérifiées:

- i)  $\omega(p)$  est un point fixe;
- ii)  $\omega(p)$  est une orbite fermée;
- iii)  $\omega(p)$  est un nombre finis de points fixes  $p_1, \dots, p_n$  et d'orbites  $\gamma$  vérifiant  $\alpha(\gamma) = p_i$  et  $\omega(\gamma) = p_j$ .

**Preuve :** [86] □

## A.3 Théorie lent rapide: deux théorèmes utiles

La théorie des systèmes lents rapides est issue de la théorie des perturbations singulières. Parmi tous les théorèmes qui ont été fait nous n'en utiliserons que deux : le premier permet de connaître la solution exacte du système perturbé sous la forme d'une série convergente en puissances de  $\epsilon$ ; le deuxième, plus faible par ses hypothèses, montre l'existence d'une solution unique au voisinage de la solution à l'ordre 0 en  $\epsilon$ . Le premier est du à Hoppenstead. On considère le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x, y, \epsilon) & x(t_0) = \xi(\epsilon) \\ \epsilon \frac{dy}{dt} = g(t, x, y, \epsilon) & y(t_0) = \eta(\epsilon) \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

où  $\epsilon$  est un paramètre proche de 0 réel,  $x$  et  $y$  sont des vecteurs de  $\mathbb{R}^m$  et  $\mathbb{R}^p$  respectivement ( $m+p = n$ ). La dynamique de  $\mathbf{x}$  est dite **dynamique lente**; la dynamique en  $\mathbf{y}$ , **dynamique rapide**.

Le théorème suivant donne des conditions pour que le système (A.2) ait une unique solution convergeant vers la solution stable du système (A.2) pour  $\epsilon = 0$ .

### Théorème A.9

*Hypothèses :*

- $(x_0(t), y_0(t))$  solution du problème réduit ( $\epsilon = 0$ ).
- Le système linéaire  $\frac{dz}{dt} = A(t)z$  où  $A(t) = (f_x - f_y g_y^{-1} g_x)(x_0(t), y_0(t), 0)$  est exponentiellement asymptotiquement stable (n'a pas de valeurs propres positives ou nulles pour les systèmes autonomes).
- Les valeurs propres de  $g_y(t, x_0(t), y_0(t), 0)$  sont toutes à parties réelles strictement inférieures à un nombre négatif.
- La solution  $x = x_0(t)$  de  $\frac{dx}{dt} = f(t, x, \phi(x, t), 0)$  avec  $\phi(t, x)$  une fonction continue qui définit la branche de  $g(t, x, y, 0) = 0$  sur laquelle  $(x_0, y_0)$  repose, est asymptotiquement stable (vient du deuxième point).

Si ces hypothèses sont vérifiées, alors pour chaque  $\epsilon > 0$  petit, le système initial

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x, y, \epsilon) \\ \epsilon \frac{dy}{dt} = g(t, x, y, \epsilon) \end{cases}$$

a une unique solution  $(x(t, \epsilon), y(t, \epsilon))$  pour tout  $t$ . De plus, elle peut être écrite telle que:

$$x = x^*(t, \epsilon) + X(t/\epsilon, \epsilon), y = y^*(t, \epsilon) + Y(t/\epsilon, \epsilon)$$

où  $(X, Y)$  satisfait  $X(\infty, \epsilon) = 0, Y(\infty, \epsilon) = 0$  et les fonctions  $x^*, y^*$  sont des fonctions continues de  $t$  et de  $\epsilon$  pour  $\epsilon = 0$  avec :

$$\begin{aligned} x^*(t, \epsilon) &= \sum_{r=0}^N x_r^*(t) \epsilon^r + O(\epsilon^{N+1}) \\ y^*(t, \epsilon) &= \sum_{r=0}^N y_r^*(t) \epsilon^r + O(\epsilon^{N+1}) \end{aligned}$$

Finalement, les fonctions  $x_r^*$  et  $y_r^*$  sont déterminées successivement en résolvant les équations différentielles:

$$\begin{aligned} \frac{dx_0^*}{dt} &= f(t, x_0^*, y_0^*, 0), & x_0^*(0) &= \xi(0) \\ y_0^*(0) &= \phi(t, x_0^*(t)) \end{aligned}$$

et de même pour  $r = 1 \dots N$ , on évalue les coefficients de la série des perturbations singulières en la réinjectant dans le système initial.

**Preuve :** [42] □

Le deuxième est cité dans Khalil [49]

### Théorème A.10

On considère le système (A.2). On note  $\phi(t, x)$  une fonction continue qui définit la branche de  $g(t, x, y, 0) = 0$  sur laquelle  $(x_0, y_0)$  repose.

- Les fonctions  $f, g$  et leurs dérivées premières par rapport à  $(x, y, \epsilon)$  sont continues. La fonction  $\phi(t, x)$  et la jacobienne  $g_y(t, x, y, 0)$  ont des dérivées premières continues. Les conditions initiales sont des fonctions continues de  $\epsilon$ .
- Le problème réduit a une unique solution  $x_0(t)$ , définie sur  $[t_0, t_1]$ , et  $\|x_0(t)\| \leq r_1 < r$  pour tout  $t \in [t_0, t_1]$ .

• L'origine du système  $\frac{dz}{d\tau} = g(t, x, z + \phi(t, x), 0)$  est exponentiellement stable, uniformément en  $(t, x)$  ( $\frac{d\tau}{dt} = \frac{1}{\epsilon}$ ).

Alors, il existe des constantes positives  $\mu$  et  $\epsilon^*$  telles que pour tout  $\|\eta(0) - \phi(t_0, \xi(0))\| < \mu$  et  $0 < \epsilon < \epsilon^*$ , le problème initial a une unique solution  $x^*(t, \epsilon)$ ,  $y^*(t, \epsilon)$  sur  $[t_0, t_1]$ , et

$$\begin{aligned} x^*(t, \epsilon) - x_0(t) &= O(\epsilon) \\ y^*(t, \epsilon) - \phi(t, x_0(t)) - \hat{y}(t/\epsilon) &= O(\epsilon) \end{aligned}$$

uniformément pour  $t \in [t_0, t_1]$ , où  $\hat{y}(t/\epsilon)$  est la solution du système limite

$$\frac{dy}{d\tau} = g(t_0, x_0, y + \phi(t_0, x_0), 0), \quad y(0) = z(0) - \phi(t_0, x_0)$$

De plus, soit  $t_b > t_0$ , il existe  $\epsilon^{**} \leq \epsilon^*$  tel que:

$$z(t, \epsilon) - \phi(t, x_0(t)) = O(\epsilon)$$

uniformément pour  $t \in [t_b, t_1]$  tant que  $\epsilon < \epsilon^{**}$ .

**Preuve :** [49]

□

## A.4 Le critère de Routh

Ce critère est issu de l'étude des coefficients du polynôme caractéristique d'une matrice pour donner le nombre de valeurs propres à partie réelle négative et ainsi, conclure sur la stabilité de cette matrice (pour plus de détails, voir [62], [15]).

Il est donné en dimension 3 par le tableau suivant:

L1	1	$a_2$	0
L2	$a_1$	$a_3$	0
L3	$\frac{a_1 a_2 - a_3}{a_1}$	0	0
L4	$a_3$	0	0

avec  $a_1 = -\text{tr}(A)$ ,  $a_2$  est la somme des mineurs principaux  $2 \times 2$  et  $a_3 = -\det(A)$ . On peut remarquer que ces coefficients sont au signe près les coefficients du polynôme caractéristique de la matrice  $A$ .

Toutes les racines auront une partie réelle négative si et seulement si tous les coefficients de la première colonne du tableau de Routh sont de même signe. De plus, le nombre de changement de signes dans la première colonne indique le nombre de racines à parties réelles positives.



## B. Systèmes compétitifs–coopératifs

Les deux définitions suivantes introduisent la notion de systèmes compétitifs et coopératifs. Ces deux notions sont extrêmement liées: un système compétitif peut se ramener à un système coopératif et vice versa par un changement de variable. Nous ne donnerons ici que des notions de base et des théorèmes utiles, pour plus de précision on se référera à l'ouvrage de Smith [79].

### B.1 Définitions

**Définition B.1** On dira qu'un sous ensemble ouvert  $D$  est  $p$ -convexe si  $tx + (1 - t)y \in D$  pour tout  $t \in [0; 1]$  quand  $x, y \in D$  et  $x \leq y$ .

**Remarque**– Si  $D$  est un ensemble convexe alors il est aussi  $p$ -convexe. Le signe  $\leq$  dans la relation  $x \leq y$  est la relation d'ordre dans  $\mathbb{R}^n$  définie telle que  $x_i \leq y_i$  pour tout  $i = 0 \dots n$ .

Soit le système différentiel autonome:

$$\dot{x} = f(x) \tag{B.1}$$

où  $f$  est continûment différentiable sur un sous ensemble ouvert  $D \subset \mathbb{R}^n$ .

**Définition B.2** Le système (B.1) est dit coopératif si  $D$  est  $p$ -convexe et que:

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(x) \geq 0, \text{ pour } i \neq j, \text{ et } x \in D$$

**Définition B.3** Le système (B.1) est dit compétitif si  $D$  est  $p$ -convexe et que:

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(x) \leq 0, \text{ pour } i \neq j, \text{ et } x \in D$$

On voit bien qu'en renversant le temps un système coopératif devient compétitif et vice versa.

Remarquons que les systèmes compétitifs ou coopératifs sont à interactions monotones. En effet, on rappelle qu'un système est à interactions monotones si les signes des éléments hors diagonaux de la matrice jacobienne sont fixés.

**Définition B.4** Le système (B.1) est dit à interactions monotones si pour  $i \neq j$ , chaque dérivée partielle  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$  a un signe fixé sur un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ .

### B.2 Théorèmes utiles

L'avantage principal des systèmes compétitifs de dimension  $n$  est qu'asymptotiquement ils ne se comportent pas plus mal que des systèmes généraux de dimension  $n - 1$  (pour plus de détails voir [79]).

Ainsi pour les systèmes de dimension trois, une caractérisation des ensembles limites, assez similaire au théorème de Poincaré-Bendixson, permet de conclure sur l'existence d'orbite périodique non trivial.

### B.2.1 Poincaré-Bendixson pour les systèmes compétitifs

#### Théorème B.5

Soit  $\dot{x} = f(x)$  un système compétitif dans un ensemble ouvert  $D \subset \mathbb{R}^3$  et supposons que  $D$  contient un unique point d'équilibre  $p$  qui est hyperbolique. Supposons de plus que la variété stable  $W^s(p)$  est de dimension 1 et tangente en  $p$  à un vecteur  $v \gg 0$ . Si  $q \in D \setminus W^s(p)$  et que l'orbite positive  $\gamma^+(q)$  a une fermeture compacte dans  $D$  alors l'ensemble oméga limite  $\omega(q)$  est une orbite périodique non triviale.

**Preuve :** Voir [79]. □

Remarquons que la fermeture d'une orbite positive est par définition l'orbite elle-même et son ensemble  $\omega$ -limite. De plus, la fermeture d'une orbite étant toujours un ensemble fermé, si l'ensemble des orbites du système est borné alors la fermeture de l'orbite sera compacte (fermée et bornée).

Notons que la variété stable  $W^s(p)$  est de dimension 1 si et seulement si la matrice jacobienne associée à  $p$  a deux valeurs propres positives; de plus, elle est tangente en  $p$  à un vecteur  $v \gg 0$  si et seulement si la matrice jacobienne associée à  $p$  est irréductible.

On rappelle qu'une matrice  $A = (a_{ij})$  est irréductible si pour chaque sous ensemble non vide  $I$  de  $N = \{1, 2, \dots, n\}$ , il y a un  $i \in I$  et  $j \in J = N \setminus I$  tel que  $a_{ij} \neq 0$ .

### B.2.2 Poincaré-Bendixson pour les systèmes monotones en boucle

On a remarqué que les systèmes compétitifs étaient aussi des systèmes à interactions monotones. Or pour ce genre de système en boucle, il existe aussi une généralisation du théorème de Poincaré-Bendixson qui permet de montrer l'existence d'une orbite périodique.

Les systèmes à interactions monotones en boucle sont définis tels que:

$$\dot{x}_i = f_i(x_i, x_{i-1}) \text{ pour } i = 1, \dots, n \quad \text{mod } (n) \quad (\text{B.2})$$

On note  $\Delta = \delta_1 \delta_2 \dots \delta_n$  où les  $\delta_i$  sont définis tels que:  $\delta_i \frac{\partial f_i}{\partial x_{i-1}} > 0$  On remarque que  $\Delta = -1$  si et seulement si le système (B.2) est compétitif.

#### Théorème B.6

(a) Soit le système (B.2) un système monotone en boucle dans  $\mathbb{R}_+^n$ . Supposons que  $\mathbb{R}_+^n$  est positivement invariant pour (B.2) et qu'il contient un unique point d'équilibre  $x^*$ . Si  $\gamma^+(x_0)$  est bornée alors:

(i) soit  $\omega(x_0) = x^*$ ;

(ii) soit  $\omega(x_0)$  est une orbite périodique non triviale;

(iii) soit  $\omega(x_0)$  est le point  $x^*$  et un ensemble d'orbites homoclines issues de  $x^*$ .

Si  $\Delta \det(-J^*) < 0$  alors le point (iii) ne peut pas se produire.

(b) Supposons que  $\Delta = -1$  c'est à dire que le système (B.2) est compétitif. Alors on se reportera au théorème B.5 pour les systèmes en dimension 3.

**Preuve :** [63] □

# *Principaux articles*



## C. Principaux articles

Différents articles ont été présentés lors de conférences internationales.

Le premier article a été présenté lors d'un exposé de la conférence CAB8 (avec comité de lecture) qui s'est tenu en 2001 à Québec au Canada; le sujet principal était l'estimateur de dimension 1 avec un gain constant (voir chapitre 8).

- V. Lemesle and J. L. Gouzé, *A bounded error observer for a class of bioreactor models*, Proceedings of CAB8, Québec, 24-27 June 2001, p.1-6.

Un second a été présenté lors d'un exposé de la conférence ECC01 (avec comité de lecture) qui s'est tenu à Porto au Portugal en 2001. Le sujet traitait aussi de l'estimateur de dimension 1 mais pour un gain variable.

- J. L. Gouzé and V. Lemesle, *A bounded error observer for a class of bioreactor models*, Proceedings of ECC01, Porto, September 4-7 2001, CDROM.

Le troisième article a fait l'objet d'une présentation lors de plusieurs conférences: ESMTB02 (exposé) qui s'est tenue à Milan en Italie et AMAM03 qui s'est tenue à Nice en France (poster).

La première conférence a donné lieu à une publication (avec comité de lecture) en 2003 dans un volume de la collection MIRIAM, *Mathematical Modelling and Computing in Medicine*. Le sujet était la construction des deux modèles structurés de croissance cellulaire en chemostat comptés en biomasse ou en nombre évoqués dans le chapitre 3.

- V. Lemesle and J-L. Gouzé, *Structured cell growth models in a chemostat*, Mathematical Modelling and Computing in Biology and Medicine, MIRIAM, V.Capasso Editor, pages 186-192, 2003.

Le quatrième article a été présenté lors de la conférence d'ECC03 qui s'est tenue à Cambridge en Angleterre et donnera lieu prochainement à une publication dans le journal "*Bioprocess and Biosystems Engineering*". Le sujet principal est la construction de l'estimateur de dimension 2 évoqué dans le chapitre 8.

- V. Lemesle and J. L. Gouzé, *A two dimensional bounded error observer for a class of bioreactor models*, Proceedings of ECC03, Cambridge, September 1-4 2003, CDROM.
- V. Lemesle and J-L. Gouzé, *An hybrid bounded error observer for uncertain bioreactor models*, Bioprocess and Biosystems Engineering, (à paraître).

Enfin, le sixième article a été présenté lors d'un exposé de la conférence ALCALA03, qui s'est tenu à Alcalá en Espagne en 2003. Le sujet en est la construction et l'étude du modèle de croissance cellulaire

avec prise en compte des réserves (voir 4).

- V. Lemesle and J. L. Gouzé, *A structured model of phytoplankton growth in the chemostat*, Proceedings of ALCALA03, Alcalá, September 5-9 2003, (*accepté à Ecological Complexity*).

Nous joindrons l'article à paraître dans *Bioprocess and Biosystems Engineering* et l'article paru lors de la conférence de ESMTB02.

## An hybrid bounded error observer for uncertain bioreactor models

V. Lemesle <sup>\*</sup>, J.L. Gouzé <sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> COMORE, INRIA, BP 93, 06902 Sophia-Antipolis cedex, France  
e-mail: Valerie.Lemesle, Jean-Luc.Gouze@sophia.inria.fr

The date of receipt and acceptance will be inserted by the editor

**Key words** Uncertainty modeling, Nonlinear observers, Bioreactor models.

**Abstract** In this paper, we build bounded error observers for a common class of partially known bioreactor models in two dimensions. The main idea is to build hybrid bounded observers “between” the high gain observer, which has an adjustable convergence rate but requires a perfect knowledge of the model, and the asymptotic observer which is very robust towards uncertainty but with a fixed convergence rate. We build an hybrid bounded error observer which reconstructs the two states variables in two steps : the first step gives a fast convergence rate but an error depending on the knowledge of the model; the second step gives the switch to an observer similar to the asymptotic one, converging at a fixed convergence rate towards an error as small as we want. Thus, we obtain a better convergence rate for the estimated states than the classical asymptotic observer.

An observer for (1) is a dynamical system

$$\dot{\hat{x}} = \hat{F}(\hat{x}, u, y)$$

whose task is state estimation. It is expected to provide an estimated state  $\hat{x}$  of the state  $x$  of the original system. One usually requires at least that  $\|\hat{x} - x\|$  goes to zero as  $t$  tends to  $\infty$  ; in some cases, exponential convergence is required [11].

Often, it happens that some functions of the state variables are partially known in the dynamical model [9]. Then, we define a bounded error observer giving  $\hat{x}$  with  $\|\hat{x} - x\|$  bounded by a “reasonable” constant; “reasonable” meaning that it is small enough to have a good approximation of the unmeasured state.

In the following, we will consider a class of bioreactor models, [1], described by:

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu(s)x - dx \\ \dot{s} = -\alpha\mu(s)x + ds_{in} - ds \end{cases} \quad (2)$$

where  $d = \frac{q}{V}$  is the dilution rate with  $V$  the volume of the bioreactor and  $q$  the constant flow passing through the bioreactor,  $\alpha$  the growth yield,  $s_{in}$  is the input substrate concentration,  $\mu(s)$  is the specific growth rate per unit of biomass. Different models exist in the literature; for example, the Monod model  $\mu(s) = \frac{\mu_m s}{k + s}$  is often used ( $\mu_m$  the maximum growth rate and  $k$  the half saturation constant).

We suppose, moreover, that the output is:

$$y = s$$

We propose to adapt the observer design to the available knowledge of the growth rate  $\mu(s)$ . We first recall the classical observers built for the bioreactor model. When the growth rate  $\mu(s)$  is perfectly known, a high gain observer which have an adjustable convergence rate is built; if  $\mu(s)$  is unknown, then an asymptotic observer which have a constant rate of convergence is considered. Then, we propose an intermediate approach to deal with

### 1 Introduction

The bioreactor is a continuous device where microorganisms consume a nutrient to grow. This nutrient is provided by a constant inflow  $q$ , and a blend of nutrient and of microorganisms is retrieved in the outflow  $q$  [1]. Generally, no reliable biological sensors for each variable of a biological system exist. In this context, the principle of observers is very interesting, in order to estimate the concentration of the main chemical or biological species in the bioreactor.

First of all we recall the general definition of observers. Consider a dynamical system:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= F(x, u) \\ y &= h(x) \end{aligned} \quad (1)$$

with  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$   $m \leq n$ ,  $y \in \mathbb{R}$ .

a partial knowledge of  $\mu(s)$  where we obtain a bound on the error depending on the knowledge we have on the model, and where it can be adjusted in some way as in [4]. We build hybrid observers evolving between the two limit cases: the high gain observer and the asymptotic one as the asymptotic-Kalman observer proposed by [3]. We recall the one dimensional bounded observer already obtained in [7] then we propose a two dimensional bounded observer to improve the first one. It can be seen in some way as a switch between the high gain observer and the asymptotic one. Finally, we illustrate all the results by simulation studies.

## 2 Classical observers for the bioreactor model

We recall some facts about the high gain observer and the asymptotic one for the classical bioreactor model (2).

### 2.1 The high gain observer

First, we recall briefly the notion of a high gain observer for general system. Consider the differential system defined on a domain  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ y = h(x) \end{cases} \quad (3)$$

where  $f, g: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  and the observation function  $h: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  are smooth. Moreover if we assume that some hypotheses hold [5], we can design high gain observers.

#### Hypotheses 21

(i) The system (3) is observable.

$$\text{rank}(dy, d\dot{y}, \dots, dy^{(n-1)}) = n.$$

(ii) The map  $\Phi$  defined such that:

$$\Phi: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$$

$$x \mapsto \begin{pmatrix} y = z_1 \\ \dot{y} = z_2 \\ \vdots \\ y^{(n-1)} = z_n \end{pmatrix}$$

is a diffeomorphism of  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  on  $\Phi(\Omega)$ .

Under the hypothesis (ii), the system (3) becomes:

$$\begin{cases} \dot{z} = \begin{pmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \\ \vdots \\ \dot{z}_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} z_2 \\ z_3 \\ \vdots \\ \varphi(z) \end{pmatrix} = F(z) \\ y = z_1 \end{cases} \quad (4)$$

(iii)  $\varphi$  can be extended to  $\mathbb{R}^n$  in a map  $C^\infty$  global Lipschitz on  $\mathbb{R}^n$ .

Notice that for biological system, these hypotheses are often verified [2]. Then, we recall the high gain observer definition.

**Proposition 22** For  $\theta$  large enough, the following differential system (5) is an exponential observer for (3)

$$\dot{\hat{z}} = F(\hat{z}) + S^{-1}C^t(y - C\hat{z}) \quad (5)$$

with  $S$  the solution of the equation

$$\theta S + A^t S + SA = C^t C$$

where  $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$  with  $a_{i,i+1} = 1$  and  $a_{i,j} = 0$  for all  $i, j = 1, \dots, n-1$  and  $C = (1 \ 0 \dots \ 0)$

$S = (s_{i,j}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$  can be analytically computed

$$s_{i,j} = \frac{(-1)^{i+j}}{\theta^{i+j-1}} \frac{(i+j-2)!}{(i-1)!(j-1)!}$$

In particular, assuming that the rate of growth is given by the ‘‘Monod model’’, we get the differential standard equations for the model (2):

$$\begin{cases} \dot{s} = -\alpha \frac{\mu_m s x}{k+s} - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \frac{\mu_m s x}{k+s} - dx \\ y = s \end{cases} \quad (6)$$

We obtain the following high gain observer for the system (6) applying the Proposition 22 [5]:

$$\begin{cases} \dot{\hat{s}} = \frac{-\alpha \mu_m \hat{x} \hat{s}}{k+\hat{s}} + d(s_{in} - \hat{s}) - 2\theta(\hat{s} - y) \\ \dot{\hat{x}} = \frac{\mu_m \hat{s} \hat{x}}{\hat{s}+k} - d\hat{x} + (2\theta \frac{k\hat{x}}{(k+\hat{s})\hat{s}} + \theta^2 \frac{\hat{s}+k}{\alpha \mu_m \hat{s}})(\hat{s} - y) \end{cases}$$

### 2.2 Simulations

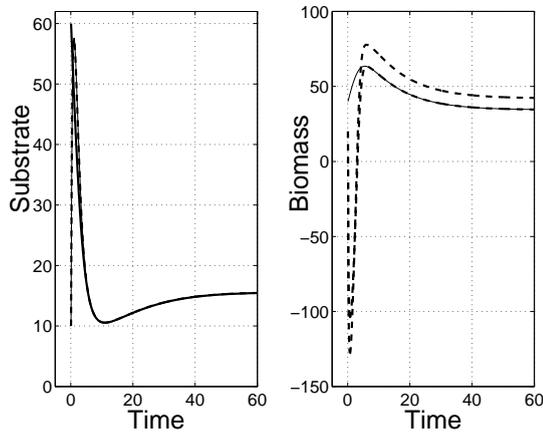
We make two simulations: one when the model is well known and one when the model is partially known (*i.e.* we take  $\hat{\mu}(s)$  instead of  $\mu(s)$  in the high gain observer).

We take for our parameters values:  $s_{in} = 50$ ,  $d = 0.1$ ,  $\alpha = 1$ ,  $\theta = 3$ .

In the model, we take  $\mu(s) = \frac{s}{140+s}$  and when the model is not well known we take  $\hat{\mu}(s) = \frac{0.8s}{140+s}$ .

In the two following simulations,  $\theta$  is fixed and  $s$  is measured. In dash bold line, we can see the high gain observer when the growth rate is partially known, and in dash line when the model is perfectly known, in plain line the model. Moreover, we take  $\hat{s}(0) = 10$ ,  $\hat{x}(0) = 20$ .

A very strong peak (giving negative values for the biomass observer) appears at the beginning of the simulations. The large value of the gain  $\theta$  and the large initial output error are the causes of this phenomenon. Moreover, to obtain this exponential observer, the model must be perfectly known: we can see that the observer converges



**Fig. 1** In dash line the high gain observer when the growth rate is partially known (bold) and when the model is perfectly known, in plain line the model.

towards the model rapidly. If we don't know the model ( $\mu(s)$  is replaced by  $\hat{\mu}(s)$  in the observer equation), we can see that the error does not go to zero.

Therefore, in some cases, we want to obtain a better bound for this error.

### 2.3 The asymptotic observer

The main idea of the asymptotic observer is to eliminate the unknown function.

Consider the dynamical system (2) and take  $z = \alpha x + s$ . We suppose that  $s$  is exactly measured and the function  $\mu(s)$  is unknown [1].

The dynamics of  $z$  is given by the following equation :

$$\dot{z} = ds_{in} - dz \quad (7)$$

An asymptotic observer for (7) is given by

$$\dot{\hat{z}} = ds_{in} - d\hat{z}$$

If we consider the error  $e = \hat{z} - z$ , we can immediately conclude that  $\dot{e} = -de$  that is to say the asymptotic observer converges towards  $z$  with a constant convergence rate given by  $e^{-dt}$ .

We can, moreover, reconstruct  $x$  considering  $\hat{x} = \frac{\hat{z} - s}{\alpha}$ .

The advantage of this kind of observer is its robustness in comparison with the high gain observer but its convergence rate is fixed by the model.

## 3 Bounded error observers

We define a bounded error observer as an observer such that we don't require anymore the error between the estimated state and the original model to converge to zero

but to be bounded by a "reasonable" constant; "reasonable" meaning that this constant is small with respect to the measurement errors; we impose that this bound is zero if the model is perfectly known.

**Definition 31** A bounded error observer of (1) will be a dynamical system

$$\dot{\hat{x}} = \hat{F}(\hat{x}, u, y) \text{ with } \lim_{t \rightarrow \infty} \|\hat{x} - x\| \leq m$$

$m$  a positive real constant depending on the knowledge of  $F$  such that  $m = 0$  if  $F$  is perfectly known.

In this paper, we suppose that  $\mu(s)$  is partially known ( $\mu(0) = 0$ ) and that  $\hat{\mu}(s)$  is perfectly known ( $\hat{\mu}(0) = 0$ ) and defined such that:

$$|\hat{\mu}(s) - \mu(s)| < a$$

with  $a$  a positive real constant. In this case,  $m$  depends on  $a$ .

### 3.1 A bounded error observer in one dimension

First, we build a one dimensional bounded error observer. We suppose that  $s$  is measured exactly. Then, we only want to reconstruct the biomass variable  $x$ .

Consider the system:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu(s)x - dx \\ y = s \end{cases}$$

and make the change of variable  $(s, x) \rightarrow (s, z)$  with

$$z = \alpha x + \theta s$$

where  $\theta$  is a fixed real constant. The dynamics of  $z$  is:

$$\dot{z} = (1 - \theta)\mu(s)\alpha x - dz + \theta ds_{in} \quad (8)$$

**Proposition 32** The system

$$\dot{\hat{z}} = (1 - \theta)\hat{\mu}(s)\alpha\hat{x} - d\hat{z} + \theta ds_{in}$$

is a bounded error observer of (8) where  $\hat{\mu}(s)$  is chosen such as  $|\hat{\mu}(s) - \mu(s)| < a$  with  $a \in \mathbb{R}^{*+}$  and  $\theta$  is a gain ( $\theta > 1$ ).

**Proof** See [7].

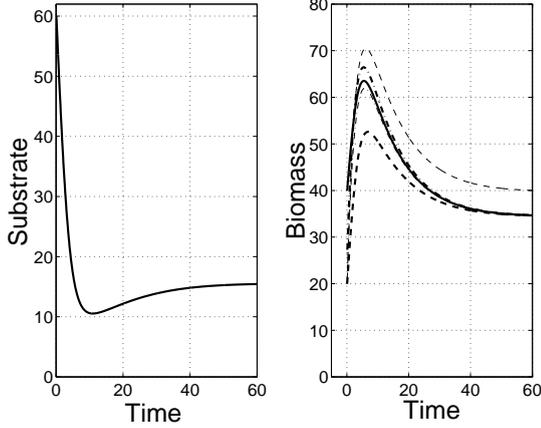
This bounded observer has a constant error depending on  $\theta$ . The error is equal to zero if  $\theta = 1$  and is fixed if  $\theta$  is large.

Then, a good idea seems to choose  $\theta$  time dependent (large at the beginning of the integration and equal to 1 at the end). Thus, this bounded observer can be seen as a switch between the high gain observer and the asymptotic one.

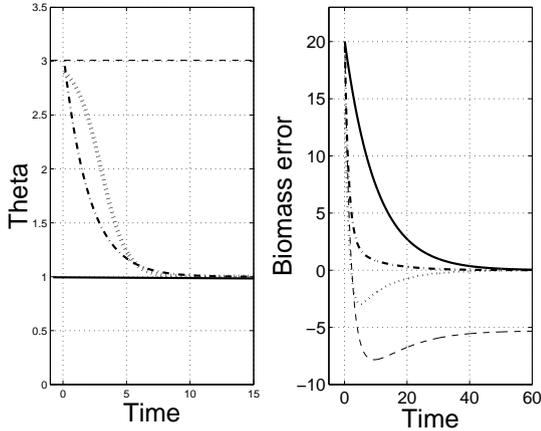
A proof of the convergence when  $\theta$  is time dependent can be seen in [10].

### 3.2 Simulations

We take for our parameters values:  $s_{in} = 50$ ,  $d = 0.1$ , and the difference  $a$  between  $\mu(s)$  and  $\hat{\mu}(s)$  equal to 0.2. Moreover, we take  $\theta = 1$ ,  $\theta = 2$  and  $\theta$  time dependent (sigmoidal or exponential).



**Fig. 2** In dash line the one dimensional bounded observer for  $\theta = 1$  and  $\theta = 3$ , in dash dot line for  $\theta$  time dependent, in plain line the model.



**Fig. 3**  $\theta$  values and biomass error for  $\theta = 1$  in plain line, for  $\theta = 3$  in dash line, for  $\theta$  time dependent in dotted line and in dash dotted line.

We can see in this simulations that we obtain a better convergence rate by taking a bounded observer with  $\theta$  time dependent rather than by taking an asymptotic observer with  $\theta = 1$ . Moreover, the bounded observer with  $\theta$  time dependent converges towards 0 whereas the bounded observer with  $\theta = 3$  converges towards a fixed bound.

### 3.3 Comments

The major problem of this bounded observer is that it is difficult to adjust the gain to have a better convergence rate: the time of the switch between a large gain and a gain equal to 1 is hard to obtain. Indeed, as we don't reconstruct the measured variable we cannot use the output error (*i.e.* the difference between the measured and the estimated state) as a control parameter.

To avoid this problem, we construct an hybrid bounded error observer in two dimensions (*i.e.* the measured variable is reconstructed) with the following view: when the error between the measurement and the observed variable is large, a kind of high gain observer is considered; when the error is small enough, a kind of asymptotic observer is considered.

### 3.4 An hybrid bounded error observer in two dimensions

Then, we build an hybrid bounded error observer in two dimensions. We suppose that  $s$  is measured and we reconstruct the biomass variable  $x$  and the substrate variable  $s$ . We consider the system:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} \\ \dot{x} = \mu(s)x - dx \\ y = s \end{cases}$$

We only have a partial knowledge on  $\mu(s)$  that is to say we know  $\hat{\mu}(s)$  such that

$$|\hat{\mu}(s) - \mu(s)| \leq a$$

We make the change of variables  $(s, x) \rightarrow (s, z)$  with  $z = \alpha x + s$ . We obtain the new dynamical system:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\hat{\mu}(s)(z - s) - ds + ds_{in} + (\hat{\mu} - \mu)(z - s) \\ \dot{z} = -dz + ds_{in} \\ y = s \end{cases} \quad (9)$$

We suppose that the hypotheses 2.1 are verified.

**Proposition 33** *The dynamical system*

$$\begin{cases} \dot{\hat{s}} = -\hat{\mu}(\hat{s})(\hat{z} - \hat{s}) - d\hat{s} + ds_{in} - k_1\theta(\hat{s} - s) \\ \dot{\hat{z}} = -d\hat{z} + ds_{in} - k_2\theta^2(\hat{s} - s) \end{cases} \quad (10)$$

with  $\theta$  a positive constant gain,  $k_1$  and  $k_2$  constant gains verifying (11),  $k_2$  depends on the error  $\hat{s} - s$  such that  $k_2 = 0$  when  $\hat{s} - s < \epsilon$  ( $\epsilon$  a fixed small constant), is a bounded error observer for (9) where  $\hat{\mu}(s)$  is chosen such that:  $|\hat{\mu}(s) - \mu(s)| \leq a$  with  $a \in \mathbb{R}^{+*}$ .

First of all, we suppose that the hypotheses in [6] hold. To prove the proposition, we need the following lemma.

**Lemma 34** *There exists a constant  $\epsilon > 0$ , such that  $s(0) > \epsilon$  implies  $s(t) > \epsilon$  and  $\mu(s(t)) > \mu(\epsilon)$  for all  $t$ .*

The proof is easy using standard techniques for invariant regions [8].

Thanks to this lemma, we can always choose  $\epsilon$  such that  $\hat{\mu}(s) > \hat{\mu}(\epsilon) = l$ . We recall also that it is well known that the variables  $s$  and  $x$  are bounded.

### Proof

The ideas are the same as in [6] for the high gain observer. The main steps of the proof are:

**First step** (kind of high gain observer)

- Consider the error  $e$  between the state variables and the estimated variables.
- Consider the change of variable  $e_1 = \Delta_\theta^{-1}e$ .
- Show that the positive definite function  $V = \frac{1}{2}e_1^t S e_1$  is bounded.
- Then, come back to the initial variable  $e$  and show that  $e$  is bounded. More precisely, the limit of the bound, when  $t$  tends to  $\infty$  and  $\theta$  is fixed (large), does not depend on  $\theta$ .

**Second step** (kind of asymptotic observer)

- Switch to the asymptotic observer taking  $k_2 = 0$ .
- Inject  $e_z(t)$  in  $\dot{e}_s$ .
- Show that  $e_s$  is as small as we want with a fixed convergence rate.

**Third step** (conclusion)

- Conclude that  $e$  is as small as we want.

In the following, we detail these steps.

**First step**

- Consider  $e$  the error in  $s$ , and  $z$  such that

$$e = \begin{pmatrix} e_s = \hat{s} - s \\ e_z = \hat{z} - z \end{pmatrix}$$

It verifies the following equation:

$$\dot{e} = \begin{pmatrix} -k_1\theta & -\hat{\mu}(s) \\ -k_2\theta^2 & 0 \end{pmatrix} e + \begin{pmatrix} \hat{\mu}(s) - d & 0 \\ 0 & -d \end{pmatrix} e + (\mu(s) - \hat{\mu}(s))(z - s) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

- Taking  $e_1 = \Delta_\theta^{-1}e = \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta}e_s \\ \frac{1}{\theta^2}e_z \end{pmatrix}$  with  $\Delta_\theta = \begin{pmatrix} \theta & 0 \\ 0 & \theta^2 \end{pmatrix}$ ,

we obtain the following equation for  $e_1$ :

$$\begin{aligned} \dot{e}_1 &= \Delta_\theta^{-1} \begin{pmatrix} -k_1\theta & -\hat{\mu}(s) \\ -k_2\theta^2 & 0 \end{pmatrix} \Delta_\theta e_1 \\ &+ \Delta_\theta^{-1} \begin{pmatrix} \hat{\mu}(s) - d & 0 \\ 0 & -d \end{pmatrix} \Delta_\theta e_1 \\ &+ \Delta_\theta^{-1} (\mu(s) - \hat{\mu}(s))(z - s) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

That is to say:

$$\begin{aligned} \dot{e}_1 &= \theta \begin{pmatrix} -k_1 & -\hat{\mu}(s) \\ -k_2 & 0 \end{pmatrix} e_1 + \begin{pmatrix} \hat{\mu}(s) - d & 0 \\ 0 & -d \end{pmatrix} e_1 \\ &+ (\mu(s) - \hat{\mu}(s))(z - s) \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta} \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Consider the matrix  $A = \begin{pmatrix} 0 & -\hat{\mu}(s) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$ ,  $C = (1 \ 0)$ .

Then, there are a real constant  $\lambda > 0$ , a vector  $K \in \mathbb{R}^2$ ,  $K^t = (k_1 \ k_2)$  and a symmetric, positive definite  $2 \times 2$  matrix  $S$  depending the bounds of  $\hat{\mu}(s)$  only such that:

$$S(A - KC) + (A - KC)^t S \leq -\lambda Id \quad (11)$$

A proof of this lemma can be found in [6].

We can notice that  $A - KC$  is stable, that is to say  $k_1 > 0$  and  $k_2 < 0$ .

With matrix notation, we obtain the equation for  $e_1$ :

$$\dot{e}_1 = \theta(A - KC)e_1 + B e_1 + (\mu(s) - \hat{\mu}(s))(z - s) \begin{pmatrix} \frac{1}{\theta} \\ 0 \end{pmatrix}$$

with  $B = \begin{pmatrix} \hat{\mu}(s) - d & 0 \\ 0 & -d \end{pmatrix}$ .

- Consider the positive definite function

$$V = \frac{1}{2}e_1^t S e_1 = \frac{1}{2}\|e_1\|_S^2$$

We want to prove that  $V$  is bounded. We have:

$$\begin{aligned} \dot{V} &< -\theta \frac{\lambda}{2} \|e_1\|_2^2 + N(S).N(B).\|e_1\|_2^2 \\ &+ \frac{1}{\theta} \|e_1\|_2.N(S).\|\mu(s) - \hat{\mu}(s)\|.|z - s| \end{aligned}$$

where  $N(S)$ ,  $N(B)$  are the induced matrix norm corresponding to the Euclidean one that is to say

$$N(M) = \max\{\sqrt{\lambda}, \lambda \in \text{Spect}(M^*M)\}$$

We can remark that in our case  $N(B)$  is equal to  $\hat{\mu}(s) - d$  which is between  $\hat{\mu}(\epsilon) - d$  and  $\hat{\mu}_{max} - d$  using lemma 34. Moreover, the states variables are bounded:

$$\dot{V} < \left(-\frac{\theta\lambda}{2} + N(S).N(B)\right)\|e_1\|_2^2 + \frac{\alpha\alpha x_{max}N(S)}{\theta}\|e_1\|_2$$

As all the norms are equivalent in  $\mathbb{R}^n$ , we have

$$\gamma_1 \|e_1\|_S \leq \|e_1\|_2 \leq \gamma_2 \|e_1\|_S$$

Hence:

$$\dot{V} < 2\Gamma_1 V + 2\Gamma_2 \sqrt{V}$$

with  $\Gamma_1 = \gamma_1^2 \left(-\frac{\theta\lambda}{2} + N(S).N(B)\right)$  and  $\Gamma_2 = \gamma_2 \frac{\alpha\alpha x_{max}N(S)}{\theta}$ .

Thus:

$$\frac{\dot{V}}{2\sqrt{V}} = \frac{d\sqrt{V}}{dt} < \Gamma_1 \sqrt{V} + \Gamma_2$$

Using the Gronwall lemma:

$$\sqrt{V} < \left( \sqrt{V(0)} + \frac{\Gamma_2}{\Gamma_1} \right) e^{\Gamma_1 t} - \frac{\Gamma_2}{\Gamma_1}$$

We can easily see that for  $t \rightarrow \infty$ ,  $\sqrt{V}$  is bounded.

• We come back to the initial variable  $e$  and we conclude on the convergence.

We can prove by a simple computation that

$$\frac{m^2}{\theta^4} e^t < V < \frac{M^2}{\theta^4} e^t e$$

with  $m, M$  positive real constants chosen such that

$$\Delta_\theta^{-1} S \Delta_\theta^{-1} - \frac{m^2}{\theta^4} Id \text{ positive}$$

$$\Delta_\theta^{-1} S \Delta_\theta^{-1} - \frac{M^2}{\theta^4} Id \text{ negative}$$

Finally we conclude:

$$\sqrt{e^t e} < \left( \frac{M}{m} \sqrt{e^t(0)e(0)} + \frac{\theta^2 \Gamma_2}{\Gamma_1} \right) e^{\Gamma_1 t} - \frac{\theta^2 \Gamma_2}{\Gamma_1} \quad (12)$$

When  $t \rightarrow \infty$ , we can easily see that  $\|e\|$  is bounded; more precisely, the limit of the bound:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left( \frac{M}{m} \sqrt{e^t(0)e(0)} + \frac{\theta^2 \Gamma_2}{\Gamma_1} \right) e^{\Gamma_1 t} - \frac{\theta^2 \Gamma_2}{\Gamma_1} = -\frac{\theta^2 \Gamma_2}{\Gamma_1}$$

does not depend on  $\theta$  when we focus on the expressions of  $\Gamma_1$  and  $\Gamma_2$  (*i.e.*  $\frac{\Gamma_2}{\Gamma_1} \sim \frac{K}{\theta^2}$ ).

### Second step

• We switch to an asymptotic like observer taking  $k_2 = 0$  when  $(\hat{s} - s)$  stays during some time less or equal than  $\epsilon, \epsilon$  a fixed small constant.

We obtain the new bounded error observer:

$$\begin{aligned} \dot{\hat{s}} &= -\hat{\mu}(s)(\hat{z} - \hat{s}) - d\hat{s} + ds_{in} - k_1\theta(\hat{s} - s) \\ \dot{\hat{z}} &= -d\hat{z} + ds_{in} \end{aligned} \quad (13)$$

The equation of the error become:

$$\begin{aligned} \dot{e} &= \begin{pmatrix} -k_1\theta - \hat{\mu}(s) & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} e + \begin{pmatrix} \hat{\mu}(s) - d & 0 \\ 0 & -d \end{pmatrix} e \\ &+ (\mu(s) - \hat{\mu}(s))(z - s) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

• Thus solving the second equation and injecting it in the first one, we obtain:

$$\begin{aligned} \dot{e}_s &= -k_1\theta e_s - \hat{\mu}(s)e_z(0)e^{-dt} \\ &+ (\hat{\mu}(s) - d)e_s + (\mu(s) - \hat{\mu}(s))(z - s) \end{aligned}$$

$$e_z = e_z(0)e^{-dt}$$

We call this observer an asymptotic like one because the convergence rate of  $e_z$  is fixed by the model and is equal to  $e^{-dt}$ ; moreover,  $e_z$  goes asymptotically to zero.

• Let us considered  $|e_s|$ . Its dynamics is given by

$$|\dot{e}_s| = sgn(e_s)\dot{e}_s$$

That is:

$$\begin{aligned} |\dot{e}_s| &= sgn(e_s)(\mu(s) - \hat{\mu}(s))(z - s) \\ &+ (\hat{\mu}(s) - d - k_1\theta)|e_s| - sgn(e_s)\hat{\mu}(s)e_z(0)e^{-dt} \end{aligned}$$

But  $sgn(e_s) \leq 1$  and for all  $s$ ,  $\hat{\mu}(s) - d - k_1\theta < 0$  for  $\theta$  fixed (large) and  $k_1 > 0$ ; thus, we obtain:

$$|\dot{e}_s| \leq a\alpha x_{max} + (\hat{\mu}_{max} - d - k_1\theta)|e_s| + \hat{\mu}_{max}|e_z(0)|e^{-dt}$$

Hence, by Gronwall lemma:

$$\begin{aligned} |e_s| &\leq (|e_s(0)| + \frac{\hat{\mu}_{max}|e_z(0)|}{\hat{\mu}_{max} - d - k_1\theta})e^{(\hat{\mu}_{max} - d - k_1\theta)t} \\ &+ \frac{a\alpha x_{max}}{-\hat{\mu}_{max} + d + k_1\theta}e^{(\hat{\mu}_{max} - d - k_1\theta)t} \\ &+ \frac{\hat{\mu}_{max}|e_z(0)|}{-\hat{\mu}_{max} + d + k_1\theta}e^{-dt} \\ &+ \frac{a\alpha x_{max}}{-\hat{\mu}_{max} + d + k_1\theta} \end{aligned} \quad (14)$$

The bound of  $|e_s|$  (14) depends on  $k_1\theta$  meaning that as  $k_1\theta$  increases as the bound decreases.

Thus, the error  $e_s$  is as small as we want with a fixed convergence rate of order  $\frac{e^{-dt}}{-\hat{\mu}_{max} + d + k_1\theta}$ .

### Third step

• Finally, the global error  $e$  is as small as we want (*i.e.*  $e_z$  tends to 0 and  $e_s$  is as small as we want) with a large convergence rate at the beginning of the integration and with a fixed convergence rate at the end. ■

Before the switch between the two different observers, one can see that the error of the first converges, when  $t \rightarrow \infty$ , towards a bound independent of the gain  $\theta$  (12).

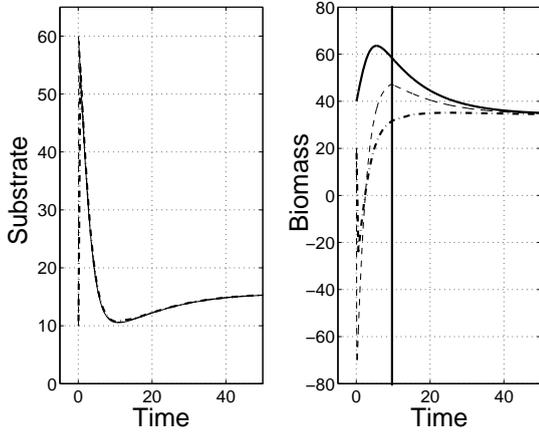
To obtain a faster convergence rate than the asymptotic one, the initial error on the unmeasured variable must be bigger than the limit error on this variable (related to (12)). Under this condition, the first step, which can be seen as a high gain observer, goes rapidly towards the bound (12); then, when the output error (*i.e.* the difference between the measured and the observed variable) is small enough, we switch to the asymptotic like observer. Let us remark that the switch take place rapidly because the output error reaches a low value very fast.

One can notice that the final error bound (14) depend on  $\theta$ , that is to say if  $\theta$  is large this bound goes to zero, and we go as near as we want: it is the idea of "practical observer" [4].

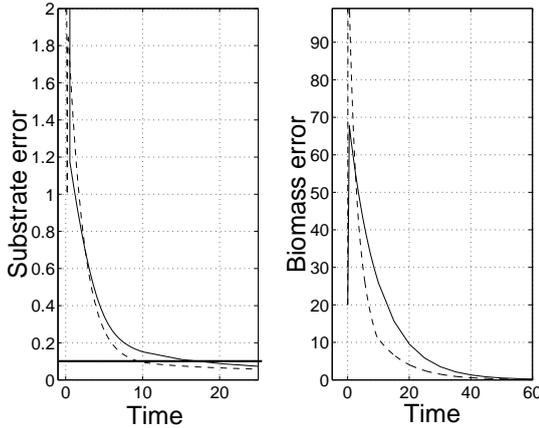
### 3.5 Simulations

We take for our parameters values:  $s_{in} = 50$ ,  $d = 0.1$ , and the difference  $a$  between  $\mu(s)$  and  $\hat{\mu}(s)$  equal to 0.2. Moreover, we take  $k_2 = -1.5$  when the absolute value error between the observation and the model of the substrate is bigger than 0.1 else we take  $k_2 = 0$ . The other gains are  $\theta = 3$  and  $k_1 = 5$ .

We take for initial conditions  $\hat{s}(0) = 10$ ,  $\hat{z}(0) = 30$  that is to say  $\hat{x}(0) = 20$ .



**Fig. 4** In dash line the hybrid bounded observer, in dash-dotted line the asymptotic one, in plain line the model.



**Fig. 5** In plain line the biomass error and the substrate error of the asymptotic observer; in dash line of the hybrid bounded observer.

The peak which appears at the beginning of the simulations gives non positive observer variables; it is the same phenomenon as for the high gain observer when the gain and the output error are large.

We can see that the hybrid observer converges faster than the asymptotic one; indeed, if we choose  $s - \hat{s} = 0.1$  (see the first part of Figure 5), we can see that the hybrid observer reaches this bound for  $t \simeq 10$ , the asymptotic observer reaches this bound for  $t \simeq 20$  and after this bound the hybrid bounded observer is always below the asymptotic one (see the second part of Figure 4).

## 4 Conclusion

The purpose of bounded observers is simply to provide a tool allowing the state variable estimation when the model is poorly known, that is usually the case in biology.

We build observers reconstructing variables with a reasonable error. In one dimension, the convergence rate of this observer cannot be improved because we cannot consider the output error as a control parameter. Thus, we build a two dimensional observer and we obtain a faster convergence rate than the asymptotic observer if the initial error is large enough.

A way to improve the convergence seems to build a more adaptive version of the hybrid observer taking a smooth gain  $k_2$  (depending on a differential equation for example). Some simulation studies seem to support this idea; a theoretical proof is currently under study.

In this paper, we only consider two dimensional systems, a generalization to higher dynamical system is evidently possible. For example, we can show that for the 4-dimensional system in the canonical form, defined by the following equations, an hybrid observer can be built. Consider the system:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2, x_3) \\ \dot{x}_3 = \hat{f}_3(x, z) + (f_3(x, z) - \hat{f}_3(x, z)) \\ z = -Kz + u \\ y = x_1 \end{cases} \quad (15)$$

with  $x_i \in \mathbb{R}$   $i = 1, 2, 3$ ,  $z \in \mathbb{R}$  and  $K, u \in \mathbb{R}^+$  fixed constants, and  $z$  defined such that:

$$z = \sum_{i=1}^4 c_i x_i \Leftrightarrow x_4 = \frac{1}{c_4} (z - c_1 x_1 - c_2 x_2 - c_3 x_3)$$

with  $c_i$  positive fixed constants.

We assume that  $f_3(x, z)$  is partially known and that  $\hat{f}_3(x, z)$  is defined such that:

$$|f_3(x, z) - \hat{f}_3(x, z)| < a \text{ with } a > 0$$

An hybrid observer can be built:

$$\begin{cases} \dot{\hat{x}}_1 = f_1(\hat{x}_1, \hat{x}_2) - k_1 \theta (\hat{x}_1 - x_1) \\ \dot{\hat{x}}_2 = f_2(\hat{x}_1, \hat{x}_2, \hat{x}_3) - k_2 \theta^2 (\hat{x}_1 - x_1) \\ \dot{\hat{x}}_3 = \hat{f}_3(\hat{x}_1, \hat{x}_2, \hat{x}_3, \hat{z}) - k_3 \theta^3 (\hat{x}_1 - x_1) \\ \dot{\hat{z}} = -K \hat{z} + u - k_4 \theta^4 (\hat{x}_1 - x_1) \\ y = x_1 \end{cases} \quad (16)$$

The main hypotheses are that the error of the model is on the penultimate unmeasured variables ( $x_3$ ) and the last variable  $z$  is a linear combination of the state variables verifying a linear differential equation.

First, in the hybrid bounded observer, we take  $k_4 \neq 0$ , we have a kind of high gain observer with a partially known model; then, the bounded observer converges towards a fixed bound with a large convergence rate.

Moreover, when we take  $k_4 = 0$ , we have a kind of high gain observer with a bounded error on the penultimate unmeasured variable ( $x_3$ ) and an asymptotic observer for the last state ( $z$ ); we can prove using the results of Farza and al. [4] that the hybrid observer converges towards an error as small as we want with a fixed convergence rate (because of the asymptotic observer).

We obtain a better convergence rate than the asymptotic observer. A more precise proof is currently under study.

*Acknowledgements* We thank E. Busvelle (Bourgogne University) for several very interesting discussions on the subject.

## References

1. G. Bastin and D. Dochain, *On-line estimation and adaptive control of bioreactors*, vol. 1, (Elsevier, Amsterdam, 1990).
2. O. Bernard, G. Sallet, and A. Sciandra, Nonlinear Observers for a Class of Biological Systems Application to Validation of Phytoplanktonic Growth Model, *IEEE Transactions on Automatic Control* **43** (1998), 1056–1065.
3. Ph. Bogaerts, A Hybrid Asymptotic-Kalman Observer for Bioprocesses, *Bioprocess Engineering* **20** (1999), no. 3, 101–113.
4. M. Farza, K. Busawon, and H. Hammouri, Simple Nonlinear Observers for On-line Estimation of Kinetics Rates in Bioreactors, *Automatica* **34** (1998), 301–318.
5. J.P. Gauthier, H. Hammouri, and S. Othman, A simple Observer for Nonlinear Systems . Applications to Bioreactors, *IEEE Transactions on Automatic Control* **37** (1992), 875–880.
6. J.P. Gauthier and I.A.K. Kupka, Observability and Observers for nonlinear systems, *SIAM Journal of Control and Optimization* **32** (1994), 975–994.
7. J. L. Gouzé and V. Lemesle, A bounded error observer for a class of bioreactor models, *Proceedings of ECC01, Porto, September 4-7 2001, 2001*.
8. M. Z. Hadj-Sadok and J. L. Gouzé, Interval Observers for Uncertain Models of Wastewater treatment processes, *CONTROLO'98 3<sup>rd</sup> Portuguese Conference on Automatic Control, Coimbra, Portugal, p.673–678, 1998*.
9. ———, Estimation of uncertain models of activated sludge process with interval observers, *Journal of Process Control* **11** (2001), no. 3, 299–310.
10. V. Lemesle and J. L. Gouzé, A bounded error observer for a class of bioreactor models, *Proceedings of CAB8, Quebec, 24-27 June 2001, 2001*.
11. D.G. Luenberger, *Introduction to Dynamic Systems. Theory, Models, and Applications*, (John Wiley and Sons, New York, 1979).

# Structured cell growth models in a chemostat

Valérie Lemesle<sup>1</sup> and Jean-Luc Gouzé<sup>1</sup>

INRIA, COMORE Project, Sophia-Antipolis, FRANCE

**Abstract** In this paper, we want to describe the growth of the cell during its cycle; we construct some structured ODE models in low dimension. The structuration in ODE models takes account of the different stages in the cell evolution. This kind of modelisation allows richer mathematical behavior than classical unstructured models. As oscillatory behaviors can be observed in biological experiences [3], we construct systems where limit cycle can appear. To prove the existence of closed orbit or not for our models, we use the properties of competitive systems, and the Bendixson criterion.

## 1 The chemostat

The chemostat is a continuous device where microorganisms consume a nutrient to grow. This nutrient is provided by a constant inflow, and a blend of nutrient and of microorganisms is retrieved in the constant outflow. In this paper, we denote by  $x$  the microorganisms concentration,  $s$  the nutrient concentration,  $V$  the volume of the chemostat,  $s_{in}$  the limiting nutrient inflow,  $q$  the constant flow passing through the chemostat and the dilution rate  $d = \frac{q}{V}$ .

This description leads to the mass balance model :

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu(s)x - dx \\ \dot{s} = -\alpha\mu(s)x - ds + ds_{in} \end{cases} \quad (1)$$

where  $\mu(s)$  is the specific growth rate function,  $\alpha$  the growth yield coefficient. Different kinds of functions exist in the literature; the Monod function  $\mu(s) = \frac{\mu_m s}{s+k}$  is the most classical one. This classical model is not structured in a sense that it doesn't take account of the cell cycle stage. Its mathematical behavior is simple in the sense that closed orbit can not appear.

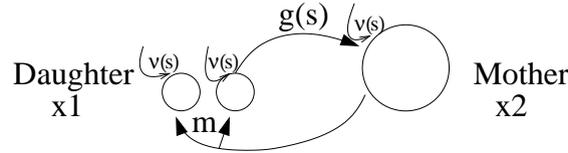
## 2 A non conservative size structured model

In the sequel, we will construct structured models : we consider two stages in the microorganisms evolution. Here, we consider the numbers of cells in each stage. We call this two stages the mother cells, and the daughter cells.

### 2.1 Description of the model

The mother cells and the daughter cells consume both a nutrient with the same rate. As the variables are numbers, we consider that one mother

cell gives two daughter cells by its own division. This division is done at a constant rate. The growth and the transfer between the daughter and the mother is modelised by a rate nutrient dependent.



**Figure1.** DESCRIPTION OF THE MODEL

That leads to the model :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -g(s)x_1 + 2mx_2 - dx_1 \\ \dot{x}_2 = g(s)x_1 - mx_2 - dx_2 \\ \dot{s} = -\nu(s)(x_1 + x_2) - ds + ds_{in} \end{cases} \quad (2)$$

where  $x_1$  is the number of daughter cells,  $x_2$  the number of mother cells;  $m > 0$  is the division rate,  $g(s)$  the growth rate function,  $\nu(s)$  the intake rate function.

*Hypothesis (H)*

$g(s) \neq \nu(s)$  and  $\lim_{s \rightarrow \infty} g(s) = 1$

$g(s)$  and  $\nu(s)$  positive increasing  $C^1$  functions with  $g(0) = \nu(0) = 0$

$g'(s)$  large for  $s = s^*$  the normal steady state.

## 2.2 Study of the model

Two steady states exist for this model : the washout steady state defined by  $x_1 = 0, x_2 = 0, s = s_{in}$ , the normal steady state defined by  $x_1^* > 0, x_2^* > 0, 0 < s^* < s_{in}$ . The washout steady state corresponds to the microorganisms disappearance of the chemostat.

**Proposition 1.** *A non trivial periodic orbit exists for (2).*

*Proof* First, we need to prove the following lemma.

**Lemma 1.** *The positive orthant  $\mathbb{R}^{3+}$  is invariant for the system (2).*

*Proof*

We can prove the repulsivity of the faces of the orthant  $\mathbb{R}^{3+}$  without  $(0, 0, s_{in})$  evaluating  $\dot{x}_i$  at  $x_i = 0$  for  $i = 1, 2$ , and  $\dot{s}$  at  $s = 0$ . When  $x_1 = 0$ , then  $\dot{x}_1 = 2mx_2 > 0$  using the biological hypothesis and  $s > 0$ . In the same way, when  $x_2 = 0$  then  $\dot{x}_2 = g(s)x_1 > 0$  and  $s = 0$  then  $\dot{s} = ds_{in} > 0$ .

Considering  $x_1 = 0, x_2 = 0, s = s_{in}$ , we must prove the repulsivity meaning the instability of the washout steady state. We analyze the stability

of the linearized model at the steady state; that is to evaluate the jacobian matrix eigenvalues at the washout point.

We obtain:

$$J_{wo} = \begin{pmatrix} -g(s_{in}) - d & 2m & 0 \\ g(s_{in}) & -m - d & 0 \\ -\nu(s_{in}) & -\nu(s_{in}) & -d \end{pmatrix}$$

We can prove under the hypothesis (H) and using the existence of the normal steady state ( $g(s^*) = \frac{d(m+d)}{m-d} < g(s_{in})$ ) the local instability of the washout point. Indeed,  $-d$  is a trivial eigenvalue. Let us consider  $A$  the sub matrix of  $J_{wo}$ ,  $2 \times 2$  defined such as

$$A = \begin{pmatrix} -g(s_{in}) - d & 2m \\ g(s_{in}) & -m - d \end{pmatrix}$$

Then, the other eigenvalues of the system are the eigenvalues of  $A$ . As  $tr(A) = -g(s_{in}) - d - m - d < 0$  and  $det(A) = g(s_{in})(-m - d) + d(d + m) < 0$  using  $\frac{d(m+d)}{m-d} < g(s_{in})$ ,  $A$  has a positive eigenvalue and a negative one. The positive eigenvalue provide the instability of the washout point.

Then, we use the following theorem.

**Theorem 1.** *Let  $\dot{x} = f(x)$  a competitive system in an open subset  $D \subset \mathbb{R}^3$  and suppose that  $D$  contains a unique equilibrium point  $p$  which is hyperbolic. Suppose further that the stable manifold  $W^s(p)$  is one dimensional and tangent at  $p$  to a vector  $v \gg 0$ . If  $q \in D \setminus W^s(p)$  and the positive orbit  $\gamma^+(q)$  has compact closure in  $D$  then the omega limit set  $\omega(q)$  is a nontrivial periodic orbit.*

*Proof* See [7]

We make the changes of variables :  $z = x_1 + x_2$ ,  $u = \frac{x_1}{x_1 + x_2}$ ,  $s = s$ .

We obtain the new dynamical system :

$$\begin{cases} \dot{z} = m(1 - u)z - dz \\ \dot{u} = -g(s)u + 2m(1 - u)^2 + m(1 - u)u \\ \dot{s} = -\nu(s)z - ds + ds_{in} \end{cases} \quad (3)$$

with the associated jacobian matrix :

$$J = \begin{pmatrix} m(1 - u) - d & -mz & 0 \\ 0 & -g(s) - 3m + 2mu & -g'(s)u \\ -\nu(s) & 0 & -\nu'(s)z - d \end{pmatrix}$$

This system is competitive since  $J$  has non positive off-diagonal elements. Evaluating the jacobian at the normal steady state denoted  $p = (z^*, u^*, s^*)$  and using the Routh criterion [6], we can prove the existence of two eigenvalues with positive real part for  $g'(s^*)$  very large that is checked by the hypothesis (H). Indeed,  $a_1 = -tr(J^*) > 0$ ,  $a_2 = (g(s^*) + m + 2d)(\nu'(s^*)z^* + d) > 0$ ,  $a_2$  is the

sum of the principal minors  $2 \times 2$  of  $J^*$ ,  $a_3 = -\det(J^*) = g'(s^*)u^*\nu(s^*)mz^* > 0$ ,  $a_1a_2 - a_3 < 0$  if  $g'(s^*)$  is large.

The first column of the Routh table is given by  $1, a_1, \frac{a_1a_2 - a_3}{a_1}, a_3$ . The number of sign changes gives the number of positive eigenvalues. We have two sign changes in this table that is to say two positive eigenvalues; thus the stable manifold  $W^s(p)$  is one dimensional and tangent to  $p$  with a positive vector  $v$ . Moreover considering  $D$  an open subset in  $\mathbb{R}^3$  without  $(0, 0, s_{in})$  and which contains  $p$ , the positive orbit of  $q \in D \setminus W^s(p)$  has a compact closure because of the Lemma 1.

Thus, as all the hypothesis of the Theorem 1 are verified ( $p$  is hyperbolic because  $\det(J^*) > 0$  then eigenvalues are not equal to zero), we have shown the existence of a non trivial periodic orbit for system (2). ■

One can verified that taking  $g(s) = \frac{s^{18}}{1+s^{18}}$ ,  $\nu(s) = \frac{s}{1+s}$  for example, the hypothesis (H) is verified and oscillations can be observed.

### 3 A conservative size structured model

As in the previous section, we consider two stages in the cell cycle. Here, we consider the biomass concentration of the two stages. We call this two stages as in the previous section, the mother cells and the daughter cells.

#### 3.1 Description of the model

The mother cells and the daughter cells consume both a nutrient with a different intake function nutrient dependent. The growth and the transfer between the daughter and the mother is modelised by a function nutrient dependent. In the same way, the division and the transfer between the mother and the daughter is modelised by a different function nutrient dependent.

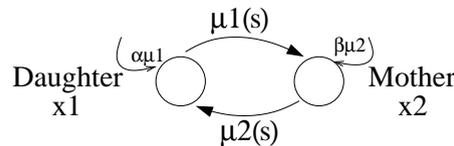


Figure2. DESCRIPTION OF THE MODEL

That leads to the dynamical system :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -\mu_1(s)x_1 + (1 + \beta)\mu_2(s)x_2 - dx_1 \\ \dot{x}_2 = (1 + \alpha)\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 - dx_2 \\ \dot{s} = -\alpha\mu_1(s)x_1 - \beta\mu_2(s)x_2 - ds + ds_{in} \end{cases} \quad (4)$$

where  $x_1$  is the biomass concentration of the daughter cells,  $x_2$  the biomass concentration of the mother cells;  $\mu_1(s)$  is the growth rate function,  $\mu_2(s)$

where  $x_1$  is the biomass concentration of the daughter cells,  $x_2$  the biomass concentration of the mother cells;  $\mu_1(s)$  is the growth rate function,  $\mu_2(s)$  the division rate function;  $\alpha\mu_1(s)$ ,  $\beta\mu_2(s)$  the intake rates of  $x_1$  and  $x_2$ , respectively.

*Hypothesis (H')*

$$\mu_1(s) \neq \mu_2(s)$$

$\mu_1(s)$  and  $\mu_2(s)$  positive increasing  $C^1$  functions with  $\mu_1(0) = \mu_2(0) = 0$

### 3.2 Study of the model

Two steady states exist for this model : the washout steady state  $x_1 = 0$ ,  $x_2 = 0$ ,  $s = s_{in}$  and the normal steady state  $x_1^* > 0$ ,  $x_2^* > 0$ ,  $0 < s^* < s_{in}$ .

**Proposition 2.** *The system (4) has no periodic orbit.*

*Proof* First, we prove the following lemma.

**Lemma 2.** *The positive orthant  $\mathbb{R}^{3+}$  is invariant for the system (4).*

*Sketch of the proof*

The ideas are the same that in Lemma 1. First we prove the repulsivity of the faces of the orthant  $\mathbb{R}^{3+}$ , without  $(0, 0, s_{in})$ . Then, we prove the instability of the washout steady state considering the evaluated jacobian matrix :

$$J_{w_o} = \begin{pmatrix} -\mu_1(s_{in}) - d & (1 + \beta)\mu_2(s_{in}) & 0 \\ (1 + \alpha)\mu_1(s_{in}) & -\mu_2(s_{in}) - d & 0 \\ -\alpha\mu_1(s_{in}) & -\beta\mu_2(s_{in}) & -d \end{pmatrix}$$

and using the hypothesis (H') and the existence of the normal steady state  $(d^2 + d(\mu_1(s^*) + \mu_2(s^*)) - \mu_1(s^*)\mu_2(s^*)(\alpha + \beta + \alpha\beta) = 0$  and  $\mu_i(s^*) < \mu_i(s_{in})$  for  $i = 1, 2$ ).

Moreover, we need this lemma.

**Lemma 3.** *The mass conservation principle is verified :  $x_1 + x_2 + s$  tends to  $s_{in}$  when  $t$  tends to infinity.*

*Proof*

Let us considered the variable  $z = x_1 + x_2 + s$ . Then we obtain the equation :  $\dot{z} = -dz + ds_{in}$  Thus, we get the result.

As we want to study the asymptotic behavior of the system, only two variables are needed to describe the model using the Lemma 3. Then, we can apply the Bendixson criterion.

**Theorem 2.** *If on a simply connected region  $D \subseteq \mathbb{R}^2$  the trace of the associated jacobian matrix is not identically zero and does not change sign, then the dynamical system has not closed orbit lying entirely in  $D$ .*

*Proof* See [5].

Thus, we study the sub-system in  $\mathbb{R}^2$  :

$$\begin{cases} \dot{x}_2 = (1 + \alpha)\mu_1(s)(s_{in} - s - x_2) - \mu_2(s)x_2 - dx_2 = f_1(x_2, s) \\ \dot{s} = -\alpha\mu_1(s)(s_{in} - s - x_2) - \beta\mu_2(s)x_2 - ds + ds_{in} = f_2(x_2, s) \end{cases} \quad (5)$$

with the associated jacobian matrix

$$J = \begin{pmatrix} -(1 + \alpha)\mu_1(s) - \mu_2(s) - d & -(1 + \alpha)\mu_1(s) + (1 + \alpha)\mu_1'(s)(s_{in} - s - x_2) \\ \alpha\mu_1(s) - \beta\mu_2(s) & \alpha\mu_1(s) - \alpha\mu_1'(s)(s_{in} - s - x_2) - \beta\mu_2'(s)x_2 - d \end{pmatrix}$$

As the trace of the jacobian is negative and does not change sign in a simply connected region, we can conclude that there is no closed orbit for the system (4). ■

#### 4 Comments and Conclusion

In [2], the author choose to take two different functions : a growth function and a transfer one. In this case, oscillatory behavior can appear. Moreover, this ODE models are based on the same biological hypothesis than PDE models [1]. Indeed, these PDE models have a richest behavior but their study is difficult. Thus, the simplicity of the proposed models and their easy mathematical study are advantages. These two kinds of models which describe the structuration in two evolution stages, the growth and the transfer between the two stages, don't give similar results. Thus, oscillations provide useful criterion for model validation with experimental data. Moreover, they can be used to study higher dimensional slow-fast systems that give a more detailed description of the cell cycle.

#### References

1. M.Pascual and H. Caswell, From the Cell Cycle to Population Cycles in Phytoplankton-Nutrient Interactions, Ecology, vol.3, p897-912, 1997.
2. L. Cazzador, Analysis of Oscillations in yeast Continuous Cultures by a New Simplified Model, Bulletin of Mathematical Biology, vol.53, p685-700, 1991.
3. R.M. Nisbet and W.S.C. Gurney, Modelling Fluctuating Populations, John Wiley and Sons, 1982
4. J.A.J. Metz and O. Diekmann, The Dynamics of Physiologically Structured Populations, Springer-Verlag, 1986.
5. J.Guckenheimer and P. Holmes, Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields, Springer-Verlag, 1983.
6. J.Hofbauer and K. Sigmund, The Theory of Evolution and Dynamical Systems, London Mathematical Society, 1984.
7. H.L. Smith, Monotone Dynamical Systems : An Introduction to the Theory of Competitive and Cooperative Systems, AMS, 1995.



## Résumé

L'objet de cette thèse est la formulation, l'étude de modèles structurés de croissance cellulaire dans un chemostat, appareil de culture de micro-organismes en laboratoire, et l'estimation de certaines variables d'état pour ces modèles. Après de bref rappels sur la biologie des espèces considérées et la présentation du dispositif expérimental, nous introduisons les modèles classiques utilisés pour décrire le chemostat ainsi que les modèles structurés prenant en compte la division cellulaire notamment. Nous construirons et étudierons alors deux modèles en équations différentielles ordinaires de dimension 3 mettant en valeur la croissance et la division d'une cellule. Nous terminerons cette partie par la construction et l'étude d'un modèle basé sur des réactions biochimiques décrivant le stockage d'une cellule. La deuxième partie de cette thèse concerne l'estimation de certaines variables d'état. Ainsi, les notions d'observabilité et d'observateur seront introduites. Des observateurs classiques seront construits pour les modèles de croissance décrits dans la première partie. Enfin, comme en biologie les modèles sont souvent mal connus, nous construirons des estimateurs hybrides, donnant les variables d'états non mesurables en utilisant les variables mesurées et la connaissance partielle du modèle. Nous terminerons ces deux parties par d'autres applications possibles.

**Mots-clés :** dynamique des populations, cycle cellulaire, chemostat, modèles structurés, observateurs, modèles mal connus, estimateur hybride.

## Structured cell growth models in the chemostat: analysis and estimation.

## Abstract

This thesis deals with the formulation, the analysis of structured models of growth in a chemostat, an experimental device used for microorganisms growth in idealized conditions, and the estimate of non measured variables. After a brief description of the species and the experimental apparatus, we introduce the classical models used for the chemostat and the structured population models with emphasis on cellular division description. Then, two models described by ordinary differential equation, modeling the growth and the division, are built and studied. To end this part, a model, based on biological mechanisms, describing the storage of the cell (e.g. micro algae) is built and studied. The second part of this thesis deals with the estimate of variables. Then, observability and observers are introduced. Classical observers are built for the structured models described previously. Finally, since in biology a lot of models are badly known, hybrid observers using the measured variables and the knowledge on the model, are built. Other possible applications conclude this thesis.

**Keywords:** population dynamics, cell cycle, chemostat, structured models, observers, partially known models, hybrid observers.