

## 1.2 Introduction

*Dans ce chapitre nous nous intéressons à une lecture de l'histoire des modèles primaires en culture batch. Les modèles primaires décrivent l'évolution au cours du temps de la population microbienne dans un environnement spécifique. Ces modèles sont caractérisés par un ou plusieurs paramètres. Des modèles primaires simples sont disponibles comme le modèle exponentiel à deux paramètres, le modèle logistique à trois ou quatre paramètres, le modèle de Baranyi, le modèle logistique avec délai, le modèle de Gompertz à quatre paramètres, réécrit par Zwietering et al., le modèle de Richards, modifié par Dalgaard et Koutsoumanis...*

## 1.3 Modèles sans modélisation explicite de la limitation par le substrat

*La modélisation des fonctions de croissance est une des principales difficultés dans cette modélisation, car c'est une fonction complexe comprenant de nombreux facteurs physico-chimiques et biologiques. De plus elle est fortement dépendante du substrat et des espèces particulières. C'est dans un contexte expérimental que plusieurs expressions analytiques, pour la fonction de croissance, ont été obtenues, nous ne ferons ici qu'un rappel de quelques unes, les plus connues.*

*Avant de présenter les principaux modèles primaires de croissance à l'origine de la plupart des travaux de modélisation, nous rappelons ci-après les principales étapes de la croissance d'une population microbienne.*

### 1.3.1 Modèles descriptifs

*La croissance microbienne se traduit par une augmentation en taille ou en nombre des microorganismes. Pour provoquer une croissance microbienne dans une culture il faut fournir aux cellules initiales les nutriments nécessaires et des conditions environnementales favorables. Le schéma de la croissance d'une population microbienne en culture discontinue (c'est-à-dire milieu non renouvelé) établi par Buchanan se décompose alors traditionnellement en sept phases distinctes :*

- 1. La phase de latence : elle correspond à une phase de transition entre un état physiologique initial et un état de croissance à proprement parlé. Il s'agit d'une phase d'adaptation au nouvel environnement. Cette phase dépend soit de l'âge de l'inoculum, soit d'une adaptation enzymatique. Par ailleurs, dans certaines conditions, la concentration initiale en cellules est si faible qu'il est*

*difficile de quantifier l'augmentation du nombre d'individus. Ce phénomène est considéré comme une pseudo-latence. La phase de latence peut être limitée en utilisant comme inoculum une pré-culture prélevée en phase exponentielle.*

*Ils existent différentes façons pour déterminer une valeur de temps de latence à partir de la mesure de l'évolution de la population microbienne.*

- (a) Buchanan et Solberg (1972) ont défini le temps de latence  $\lambda$  comme le temps nécessaire pour augmenter deux fois la densité de la population initiale.*
- (b) Pirt (1975) a défini la latence comme la période de transition où la vitesse spécifique de croissance augmente jusqu'à sa valeur maximum  $\mu$ . Étant donné la forme typique d'une courbe sigmoïdale de croissance observée dans un environnement constant, la durée du temps de latence  $\lambda$  peut être obtenue par l'intersection de la courbe extrapolée de la tangente de la phase exponentielle de la courbe de croissance, et du niveau de population initiale  $x_0$ . Zwietering et al. (1992) ont recommandé que cette définition soit employée systématiquement pour calculer le temps de latence afin de faciliter la comparaison des valeurs de la littérature. Cette définition est de nos jours la plus répandue. Cependant, elle est parfois difficilement applicable lorsque les courbes de croissance n'ont pas l'allure d'une sigmoïde parfaite. Il est alors difficile de tracer la 'tangente évidente' en phase exponentielle et suivant le tracé de celle-ci les valeurs des temps de latence peuvent être très différentes pour de mêmes données expérimentales.*
- (c) Buchanan et Cygnarowicz (1990) ont proposé une définition alternative pour calculer le temps de latence de la croissance bactérienne. Ils ont estimé le temps de latence comme le temps où le changement de la vitesse spécifique de croissance est maximal. Ce temps correspond au premier point de la courbe de la troisième dérivé de  $\log(x)$  en fonction du temps qui s'annule.*

*Comme nous le voyons, déterminer un temps de latence peut être délicat. Suivant la définition choisie, les valeurs obtenues peuvent être significativement différentes. A ces différences de définition, un autre paramètre jouant sur la valeur obtenue semble être la méthode utilisée pour quantifier la biomasse. Deux méthodes sont généralement employées :*

- (a) La méthode standard est la mesure de comptage de cellules viables.*
- (b) La deuxième méthode est basée sur des mesures d'absorbance ou de densité optique (DO).*

Plusieurs auteurs (Hudson et Mott, 1994 ; Bréand et al., 1997) ont comparé l'influence des deux méthodes sur le temps de latence. Ils ont obtenu systématiquement de plus faibles temps de latence lorsqu'ils ont utilisé la méthode de densité optique (DO). Cette différence sur la mesure entre la DO et le comptage des cellules viables peut s'expliquer par une augmentation de la taille des cellules et non du nombre pendant le temps de latence. Les facteurs influençant la durée du temps de latence sont nombreux et variés : les variations de conditions environnementales ont une influence très importante mais la nature et le phénotype du microorganisme (Buchanan et Cygnarowicz, 1990), l'état physiologique des cellules (McMeekin et al. 1993), la taille de l'inoculum (Augustin et al. 2000) sont aussi des facteurs jouant un rôle important. Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'effet de variations de conditions environnementales telles que la température (Buchanan et Klawitter, 1992 ; Hudson, 1993 ; Zwietering et al., 1994 ; Whiting et Bagi, 2002), la vitesse de changement d'environnement (McKeekin et al., 2002), le pH et l'activité de l'eau (Cheroutre-Vialette et Lebert, 2002). Toutes ces études vont dans le même sens, plus les variations sont brusques et importantes plus les temps de latence sont longs.

2. La phase d'accélération : elle commence à partir de l'adaptation effective des cellules à leurs nouvelles conditions de culture. Durant cette période, la valeur du taux spécifique de croissance augmente, jusqu'à atteindre sa valeur maximale.
3. La phase de croissance maximale ou exponentielle : lorsque les concentrations microbiennes sont exprimées en coordonnées semi-logarithmiques en fonction du temps, la pente de la droite correspond au taux spécifique maximal de croissance.

Dans cette phase le taux de mortalité est nul, l'activité métabolique est maximale et le taux de croissance est constant. La croissance exponentielle peut être décrite par l'un des deux paramètres suivants : le temps de génération ou le taux de croissance exponentielle. Le temps de génération  $T_G$  est le temps de doublement de la population. Soit  $x_0$  la population initiale, soit  $t$  le temps et en faisant abstraction du temps de latence, la taille de la population à l'instant  $t$  est donnée par :

$$x = x_0 2^{\frac{t - \lambda}{T_G}}$$

On peut calculer facilement le temps de génération à partir d'une courbe de croissance expérimentale tracée sur une échelle semi-logarithmique. Selon le principe de scissiparité des bactéries,

on a :

$$x = x_0 2^n$$

où  $n$  est le nombre de générations. On en déduit :

$$n = \frac{\log\left(\frac{x}{x_0}\right)}{\log(2)}$$

On peut également estimer le taux de croissance exponentiel  $\mu$  en posant l'équation suivante :

$$\log(x) = \log(x_0) + \mu (t - \lambda),$$

où  $\log$  est le logarithme népérien. On en déduit :  $\mu = \frac{\log\left(\frac{x}{x_0}\right)}{t - \lambda}$  d'où la relation suivante entre le taux de croissance exponentielle et le temps de génération :

$$\mu = \frac{\log(2)}{T_G}$$

4. La phase de décélération ou phase de freinage : elle intervient au fur et à mesure que le substrat s'épuise ou que des produits toxiques s'accumulent. La population continue à croître mais le temps de génération augmente.
5. La phase stationnaire maximale : au cours de cette phase, la population microbienne n'évolue plus ( $\mu = 0$ ) donc la population demeure stationnaire. Il y a un équilibre entre le nombre de nouvelles cellules et le nombre de cellules qui meurent. Cette phase peut durer plusieurs heures et même plusieurs jours.
6. La phase de début de décroissance : elle correspond à un début de disparition des cellules.
7. La phase de décroissance exponentielle de la population : cette phase apparaît lorsque le milieu devient fortement défavorable à la multiplication des micro-organismes et entraîne leur mort rapide.

Bien que la forme de la cinétique observée soit simple, la construction d'un modèle décrivant la globalité de la cinétique de croissance n'est pas un problème trivial. De nombreux modèles primaires ont été développés pour représenter les croissances de population microbienne. Les modèles les plus couramment utilisés en microbiologie prévisionnelle pour l'estimation des paramètres de croissance à partir de données observées sont le modèle exponentiel, le modèle logistique et le modèle de Monod qui sont à l'origine de la plupart des travaux de modélisation des 60 dernières années. De très nombreux modèles

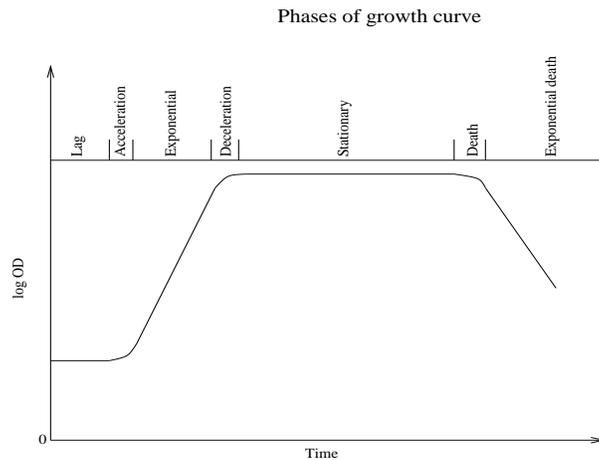


FIG. 1.1 – Les phases de croissance

non structurés existent. En grande majorité, ce sont en fait de simples adaptations de ces trois modèles. Les courbes de croissance sont ajustées par des modèles de croissance pour extraire les paramètres cinétiques (par exemple temps de latence, taux de croissance, etc.).

### 1.3.2 Modèles mécanistes

#### Modèle exponentiel (1798)

La première théorie sur la croissance de populations remonte au XVIII<sup>ème</sup> siècle avec l'essai de Malthus intitulé "An essay on the principle of population" (Malthus, 1798). Son modèle est le plus simple. Il suppose que la variation de densité bactérienne est décrite par l'équation différentielle linéaire suivante :

$$\dot{x} = \mu x$$

où  $x$  est l'effectif de la population considérée à l'instant  $t$ ,  $\mu$  est le taux de croissance constante. En supposant la condition initiale  $x(0) = x_0$ , la solution de l'équation différentielle est :

$$x = x_0 e^{\mu t}$$

Ce modèle ajuste bien la phase de croissance exponentielle, mais il est mal adapté pour décrire les croissances que l'on observe dans la nature et qui sont généralement limitées. Les autres modèles que nous allons présenter vont permettre de généraliser le modèle exponentiel en intégrant les phases de croissance stationnaire et les transitions entre les différentes phases de croissance.

### Extension du modèle exponentiel

Zamora et Zaritzky ont proposé en 1985 une extension simple du modèle exponentiel permettant de tenir compte de la phase de latence :

$$x(t) = \begin{cases} x_0 & \text{si } t \leq \lambda \\ x_0 e^{\mu(t-\lambda)} & \text{si } t > \lambda \end{cases}$$

où  $\lambda$  est le temps de latence. Ce modèle suppose que le démarrage de la croissance exponentielle se fait brutalement sans phase de transition et ne prend en compte ni la saturation du milieu ni la décroissance.

### Généralisation du modèle exponentiel

La généralisation du modèle exponentiel peut être faite de la façon suivante :

$$\dot{x} = \mu f(t) g(x) x$$

où  $f$  est une fonction décrivant l'évolution du taux de croissance durant la phase de latence et  $g$  est une fonction de freinage aboutissant à la phase de saturation du milieu (équilibre naturel entre le milieu et la population microbienne).

### Le modèle en trois phases linéaires (Buchanan, 1968)

Le modèle de Buchanan est un modèle très simple qui peut être décrit par trois phases : la phase de latence, la phase exponentielle de croissance et la phase stationnaire. La formulation mathématique de ce modèle figure ci-dessous :

$$x(t) = \begin{cases} x_0 & \text{si } t \leq \lambda \\ x_0 e^{\mu(t-\lambda)} & \text{si } \lambda \leq t < t_{max} \\ x_{max} & \text{si } t_{max} \leq t \end{cases}$$

$x$  est la densité bactérienne au temps  $t$  ;  $x_0$ , la densité bactérienne initiale ;  $\mu$ , le taux spécifique de croissance maximum,  $x_{max}$ , la densité bactérienne maximale et  $t_{max}$ , le temps auquel débute la phase stationnaire (i.e. temps pour lequel la densité bactérienne est maximale,  $x_{max}$ ).

Le modèle de Buchanan en 3 phases linéaires est utilisé plus récemment dans l'ajustement de données de croissance de *E. coli* O157:H7 (Buchanan et al., 1997).

Quand on considère une culture de bactéries, peu nombreuses au départ, sur un milieu riche, l'expérience montre que ce modèle exponentiel est correct tant que la nourriture est assez abondante. Pourtant

on comprend bien que les ressources vont venir à manquer et la population ne pourra pas grandir indéfiniment. Il n'existe pas, pour une raison évidente de limitation de l'espace, de population pour laquelle le modèle exponentiel soit valable jusqu'à la fin du temps ! C'est pourquoi on a rapidement cherché à modifier ce modèle de façon à 'freiner' sa croissance quand la taille de la population augmente. L'idée est de remplacer la constante  $\mu$  par une fonction  $\mu(x)$  qui décroît quand  $x$  augmente et qui finit par devenir négative. La population a un taux de croissance de moins en moins fort au fur et à mesure qu'elle croît (les cellules ont de plus en plus de mal à se reproduire) au point de devenir négatif (pour une population trop abondante les cellules commencent à mourir). Plusieurs auteurs ont travaillé sur ce sujet, souvent avec des différentes hypothèses sur la fonction  $\mu(x)$ .

Historiquement ces modèles ont été introduits par Verhulst en 1838.

### Le modèle Logistique (1838)

En 1838, Verhulst propose une équation différentielle, afin de modéliser la croissance d'une population animale se stabilisant au cours du temps. Cette équation est connue sous le nom de loi Logistique. Elle repose sur l'hypothèse que l'accroissement relatif de la variable  $x$  modélisée décroît de façon linéaire avec elle.

$$\dot{x} = \mu_{\max} \left(1 - \frac{x}{K}\right) x$$

la capacité limite du milieu (Carrying capacity)  $K$  étant proportionnelle au nombre de proies. A ce jour, les applications de cette loi sont généralisées, et couvrent à la fois les descriptions de croissance de cellules, d'organes ou d'organismes. En particulier, dans le cas de la description d'une cinétique de croissance de micro-organismes, elle prend la forme suivante, pour laquelle  $x$  représente la population microbienne et  $\mu$  la vitesse spécifique de croissance :

$$\dot{x} = \mu(x) x = \mu_{\max} \left(1 - \frac{x}{K}\right) x \quad (1.1)$$

Le paramètre  $\mu_{\max}$  est la vitesse spécifique de croissance maximale supposée atteinte dès le début de la culture.  $K$  est la capacité limite du milieu. Cette capacité limite correspond à la population maximale qui est obtenue en fin de croissance, lors de la phase stationnaire. Pour une condition initiale  $x(0) = x_0$ , la solution est donnée par :

$$x = \frac{x_0 e^{\mu_{\max} t}}{1 - \frac{x_0}{K} \left(1 - e^{\mu_{\max} t}\right)}$$

Ce modèle simule la vitesse de croissance par des équations qui font intervenir uniquement le temps et la concentration en biomasse. Le modèle Logistique a été largement utilisé pour modéliser la croissance de micro-organismes tels que : *Xantamonas campestris* (Garcia-Ochoa et al., 1990 ; Chin-Hang et Shang-Tian, 1990), *Pseudomans aeruginosa* (Venkata et al., 1991), *Stresptococcus lactis* et *Streptococcus cremoris* en co-culture (Ramon-Portugal, 1991), (Ravaz, 1992), *Gluconobacter suboxydans* (Chandrashekar et al., 1999), *Megasphaera elsdenii* (Soto- Cruz et al., 2002).

### Modèle logistique généralisé

Comme le montre le modèle logistique, le taux de croissance spécifique diminue linéairement avec une augmentation de la concentration de la biomasse, quand  $x$  approche  $K$ , le taux de croissance spécifique approche zéro. Un rapport linéaire entre le taux de croissance spécifique et la concentration de la biomasse pourrait être considéré comme cas spécifique et il peut ne pas être valide pour toutes les contraintes. Une forme modifiée d'équation logistique a été employée pour décrire la cinétique de croissance de cellules en présentant un index de l'effet inhibiteur 'r' qui explique la déviation de la croissance du rapport exponentiel

$$\dot{x} = \mu(x) x = \mu_{\max} \left(1 - \left(\frac{x}{K}\right)^r\right) x, \quad r > 0 \quad (1.2)$$

donc si  $r = 0$ , on n'aura pas de croissance et si  $r = 1$ , c'est le modèle logistique standard. Quand  $r$  varie entre 0 et 1, le modèle décrit un degré plus élevé d'inhibition comparé à la croissance logistique. Quand  $r > 1$  la croissance se trouve entre les modèles exponentiels et logistiques.

Pour une condition initiale  $x(0) = x_0$ , la solution est donnée par :

$$x(t) = \frac{K}{\left[1 + \left(\left(\frac{K}{x_0}\right)^r - 1\right) e^{-r \mu_{\max} t}\right]^{\frac{1}{r}}}$$

### Modèle logistique avec délai de rupture

Kono, en 1968, a proposé un modèle plus simple (repris par Rosso et al. en 1995) : le modèle logistique avec délai de rupture. Il suppose l'absence de croissance durant la phase de latence et de transition entre cette phase et la phase de croissance exponentielle (rupture). Le modèle prend l'expression suivante :

$$x(t) = \begin{cases} x_0 & \text{si } t \leq \lambda \\ \frac{x_0 e^{\mu_{\max} (t-\lambda)}}{1 - \frac{x_0}{K} \left(1 - e^{\mu_{\max} (t-\lambda)}\right)} & \text{si } t > \lambda \end{cases}$$

avec  $x$  est la concentration bactérienne au temps  $t$ ;  $x_0$ , la densité bactérienne initiale;  $\mu_{max}$ , le taux spécifique de croissance maximum et  $K$ , la densité bactérienne maximale.

### Modèle de Gompertz (1825)

Les adaptations essentielles des modèles exponentiels visent à prendre en compte le ralentissement de la croissance observé lors de la culture en réacteur batch de n'importe quel micro-organisme. Les modèles s'expriment donc comme des déclinaisons de la formule générale suivante :

$$\dot{x} = \mu x$$

Différentes approches ont été proposées. Tout d'abord, des aménagements de la loi logistique permettent notamment de modifier la courbure de la phase de ralentissement. Ce sont les modèles pour lesquels  $\mu = \mu(x)$ . Le modèle de Gompertz est une de ces approches défini par la relation suivante :

$$\dot{x} = \mu(x) x = \mu_{max} \log\left(\frac{K}{x}\right) x \quad (1.3)$$

dont la solution est donnée par :

$$x(t) = K e^{\left(\log\left(\frac{x_0}{K}\right) e^{-\mu_{max} t}\right)}.$$

### Modèle de Gompertz modifié

Gibson et al., 1987 ont proposé l'utilisation des modèles logistiques et de Gompertz. Les paramètres du modèle de Gompertz ne sont pas directement interprétables. Zwietering et al. [1990] ont, pour cette raison, proposé une simplification de ces deux modèles en faisant apparaître les paramètres classiques : concentration initiale  $x_0$ , concentration maximale  $K$ , temps de latence  $\lambda$  et taux de croissance maximale  $\mu_{max}$ . Le modèle de Gompertz modifié est un modèle purement empirique qui ajuste en général les données de croissance observées de manière satisfaisante. Néanmoins, il présente un certain nombre d'inconvénients mentionnés par divers auteurs (Dalgaard, 1995; Membre et al., 1999; Van Gerwen et Zwietering, 1998; Whiting et Cygnarowicz-Provost, 1992) :

1. Son utilisation conduit à une surestimation systématique du taux de croissance par rapport à sa définition classique (pente de la phase exponentielle de croissance en coordonnées logarithmiques);
2. Sa valeur au temps  $t = 0$  ne correspond pas au niveau initial  $x_0$ ;

3. Son ajustement ne peut pas être réalisé si la cinétique de croissance n'est pas suivie jusqu'à la phase stationnaire ;
4. Enfin, ce modèle n'est pas directement utilisable pour simuler des croissances en conditions environnementales variables dans le temps.

La formulation mathématique (forme analytique) de ce modèle figure ci-dessous :

$$y(t) = y_0 + (y_0 - K_L) e^{-e^{\left[\frac{\mu_{\max}(\lambda - t)}{y_0 - K_L} + 1\right]}}$$

avec  $y(t) = \log(x(t))$ ,  $K_L = \log(K)$  et  $y_0 = \log(x_0)$ .  $x(t)$  la densité bactérienne au temps  $t$ ;  $x_0$ , la densité bactérienne initiale;  $\mu_{\max}$ , le taux spécifique de croissance maximum et  $K$ , la densité bactérienne maximale.

Malgré sa forme, ce modèle suppose que la croissance est maximale dès la fin du temps de latence. Ce qui ne correspond pas forcément à la réalité. On peut en effet supposer que, lors de la phase de latence, le taux de croissance augmente progressivement pour atteindre à la fin de cette phase le taux de croissance exponentiel. Une autre extension des modèles primaire a consisté ainsi en l'introduction d'une fonction d'accroissement au cours du temps du taux de croissance  $\alpha(t)$ . Baranyi et al. [1993] ont proposé un modèle combinant la fonction de freinage logistique et une cinétique du passage des cellules de la phase de latence à la phase de croissance exponentielle :

$$y(t) = y_0 + \mu_{\max} A(t) - \log \left( 1 + \frac{e^{\mu_{\max} A(t) - 1}}{e^{(K_L - y_0)}} \right)$$

où

$$A(t) = t + \frac{1}{\mu_{\max}} \log \left( e^{-\mu_{\max} t} + e^{-\mu_{\max} \lambda} - e^{-\mu_{\max} (t + \lambda)} \right).$$

Ce modèle reste très complexe et est très peu utilisé.

### Modèle de Baranyi

Le modèle de Baranyi est un modèle un peu moins empirique et qui ne présente pas les inconvénients cités précédemment. Il est basé sur des hypothèses dynamiques qui peuvent certes être discutées, mais vu comme un modèle descriptif, il convient mieux à l'ajustement de cinétiques de croissance microbienne que le modèle de Gompertz modifié (Baranyi et Roberts, 1994; Membre et al., 1999; Van Gerwen et Zwietering, 1998). De plus, sa formulation dynamique permet son utilisation directe pour simuler des

croissances en conditions environnementales variables dans le temps, utilisation qui a déjà été validée par plusieurs auteurs en conditions thermiques variables (Alavi et al., 1999; Baranyi et al., 1995; Bovill et al., 2000; Bovill et al., 2001). La forme analytique du modèle de Baranyi est décrite ci-après :

$$y(t) = K_L + \log \frac{-1 + e^{\lambda \mu_{\max}} + e^{\mu_{\max} t}}{e^{\mu_{\max} t} - 1 + 10^{(K_L - y_0)} e^{\lambda \mu_{\max}}} \quad (1.4)$$

avec  $y(t) = \log(x(t))$ ,  $K_L = \log(K)$  et  $y_0 = \log(x_0)$ .

## 1.4 Modèles avec limitation par le substrat

Soit  $x(t)$  la concentration de bactéries à l'instant  $t$  et  $s(t)$  la concentration disponible de nourriture au même instant. Les bactéries et les molécules de nourriture sont assimilées à des particules agitées d'un mouvement brownien et que tout  $k$  molécules de nourriture rencontrées par une bactérie sont transformées en une bactérie. Dans ces conditions, la loi d'action de masse, utilisée par les chimistes, est validé. On a :

$$\begin{cases} \dot{s} = -\frac{\mu}{k} s x \\ \dot{x} = \mu s x, \end{cases}$$

qui possède clairement la propriété :

$$x(t) + k s(t) = x(0) + k s(0)$$

et, si nous remplaçons dans la deuxième équation  $s$  par sa valeur en fonction de  $x$ , nous obtenons :

$$\dot{x} = \mu \left( x(0) + k s(0) \right) \left( 1 - \frac{x}{x(0) + k s(0)} \right) x,$$

c'est à dire une équation logistique. Toute fois ce modèle est critiquable. En effet il stipule que le taux de transformation du substrat  $s$  en population de bactéries est strictement proportionnel à la croissance ce qui est impossible. Le taux de transformation en fonction de  $s$  est certainement une fonction  $\mu(s)$  bornée, un organisme ayant forcément une limite dans sa capacité à absorber du substrat. Plusieurs auteurs ont travaillé sur se sujet, souvent avec des différentes hypothèses sur la fonction  $\mu(s)$ . Historiquement, les premiers modèles ont été introduits par Monod en 1941.

### 1.4.1 Modèle de Monod

Le modèle de Monod est décrit par le système suivant

$$\begin{cases} \dot{s} = -\frac{\mu(s)}{k} x, \\ \dot{x} = \mu(s) x. \end{cases} \quad (1.5)$$

où  $s$  le substrat,  $x$  la biomasse et  $\mu$  le taux de croissance spécifique de la biomasse  $x$ .

En étudiant les aspects quantitatifs de la croissance des cultures bactériennes en fonction de la concentration du substrat limitant, Monod présente [71, 72] des résultats expérimentaux relatifs à la croissance de *E. coli* pour trois types différents de substrat limitant : glucose, mannite et lactose. Pour ces résultats, Monod propose une relation entre la vitesse spécifique de croissance d'un microorganisme,  $\mu$ , et la concentration en substrat limitant,  $s$  donnée par :

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

Cette équation dépend de deux paramètres :

1. la vitesse spécifique de croissance maximale  $\mu_{max}$ .
2.  $k_s$ , définie comme l'affinité que le micro-organisme a pour le substrat limitant. Sa valeur numérique correspond à la concentration en substrat nécessaire pour obtenir  $\frac{1}{2} \mu_{max}$ .

Le modèle de Monod représente la base en matière de modélisation de la croissance microbienne. Beaucoup d'adaptations ont été faites, sur ce modèle, dont nous citons quelques-unes ci dessous, où le taux de croissance dépend uniquement du substrat.

Auteurs	Taux de croissance
Moser (1958)	$\mu_{max} \frac{s^n}{k_s + s^n}$
Hanson et Tsao (1972)	$\mu_{max} \frac{s}{k_s - s}$
Konak (1974)	$\mu_{max} \frac{s}{\frac{1}{k \mu_{max}} + s}$
Kargi (1977)	$\mu_{max} \frac{s^a}{k_s + s^a}$
Sokol et Howell (1981)	$\frac{k_1 s}{k_2 + s^{k_3}}$
Teissier	$\mu_{max} \left( 1 - e^{-\frac{s}{k_s}} \right)$

FIG. 1.2 – Cas de croissance limité par le substrat

### 1.4.2 Limitation et inhibition par le substrat

En étudiant les données expérimentales sur la croissance de *Nitrobacter winogradski* avec du nitrate comme substrat limitant, B. Boon et H. Laudelot (1962) suggèrent que la fonction proposée par

Monod ne pourrait pas être valable pour certains substrats qui sont limitant à concentrations modérées mais qui à forte concentration s'avèrent inhibiteurs pour la croissance des espèces. L'utilisation des fonctions monotones devrait être en conséquence un cas spécial d'une relation fonctionnelle entre le substrat limitant et la fonction de croissance. Pour le cas avec inhibition, ils proposent une courbe d'interpolation définie par la fonction suivante (plus connue sous le nom "modèle de Haldane") :

$$\mu(s) = \mu_{\max} \frac{s}{k_s + s + \frac{s^2}{k_i}}$$

La constante  $k_i$  est la constante d'inhibition qui représente la concentration en substrat à partir de laquelle, le substrat devient inhibiteur pour la croissance de la biomasse. Il faut noter que si  $k_i$  est assez grand, le modèle est équivalente à celui de Monod.

Ci dessous quelques modèles adaptés dont le but est de décrire l'inhibition par le substrat lui même.

Auteurs	Taux de croissance
Andrews (1968)	$\mu_{\max} \frac{s}{(k_s + s) \left( \frac{s}{k_i} + 1 \right)}$
Edwards (1970)	$\mu_{\max} \frac{s}{k_s + s + \frac{s^2}{k_i} \left( 1 + \frac{s}{k} \right)}$ $\mu_{\max} \frac{s}{k_s + s + \frac{s^2}{k_i} \left( 1 + \frac{s}{k} \right)^n}$
Luong (1987)	$\mu_{\max} \frac{s}{s + k_s} \left( 1 + \frac{s}{s_c} \right)^n$
Han et Levenspiel (1988)	$\mu_{\max} \frac{s}{s + k_s} \left( 1 - \frac{s}{s_c} \right)^m \left( 1 - \frac{s}{s_c} \right)^n$
Aiba et al.	$\mu_{\max} \frac{s}{k_s + s} e^{-\frac{s}{k_i}}$
Teissier	$\mu_{\max} \left( e^{-\frac{s}{k_i}} - e^{-\frac{s}{k_s}} \right)$
Wayman et Tseng	$\mu_{\max} \frac{s}{k_s + s^*}$ si $s \leq s^*$ $\mu_{\max} \frac{s}{k_s + s^*} - k_i(s - s^*)$ si $s \geq s^*$

FIG. 1.3 – Limitation et inhibition par le substrat

### 1.4.3 Modèles densité-dépendants

En 1989, Arditi et Ginzburg [1], dans le contexte de l'étude de la relation «proie-prédateur» ont proposé de remplacer la réponse fonctionnelle  $s \rightarrow \mu(s)$  par une fonction «densité-dépendante», c'est-à-dire de la forme  $s \rightarrow \mu(s/x)$ . Cette approche a été très fructueuse pour l'amélioration de la compréhension de la relation proie-prédateur et des chaînes trophiques, et elle a été explorée dans le cadre de l'étude de la compétition en culture continue (chemostat) mais elle ne semble pas avoir été explorée dans le cadre des cultures batch (sans entrée-sortie).

La croissance de la biomasse et la consommation du substrat dépend non seulement du substrat disponible, mais aussi de l'état courant de la population.

$$\begin{cases} \dot{s} = -\frac{\mu\left(\frac{s}{x}\right)}{k}x, \\ \dot{x} = \mu\left(\frac{s}{x}\right)x. \end{cases}$$

où  $s$  désigne la concentration du substrat à l'instant  $t$ .  $x$  désigne la biomasse au même instant.

### 1.4.4 Modèles tenant compte du retard de consommation du substrat

Dans certains cas, le substrat capturé n'est pas immédiatement assimilé par les bactéries. Ci après plusieurs approches qui permettent d'expliquer ce phénomène ainsi que les comportements oscillants.

#### Modèles à mémoire

Pour définir la croissance spécifique et les modèles de taux de consommation capables de prévoir les comportement oscillants, la croissance spécifique et le taux de consommation sont supposés des fonctions non-linéaires de l'instant  $t$  et des valeurs passées des variables biologiques  $x$  et  $s$ . On considère deux approches différentes pour l'incorporation de la fonction mémoire. Le premier suppose que la fonction mémoire représentant les effets de mémoire (les valeurs passées des variables biologiques),  $K_r(t)$ , participe directement à la formation du taux de croissance spécifique :

$$\mu(t) = \int_{-\infty}^t \mu_s(x(h), s(h)) K_r(t-h) dh,$$

où  $\mu(t)$  - est la valeur actuellement observée du taux de croissance spécifique ;  $\mu_s(x(h), s(h))$  - le taux de croissance spécifique qui aurait été compris si le système exploité à un état stable caractérisé par la valeur correspondante  $x$  et  $s$  pendant une période prolongée de temps. La deuxième approche suppose

que la fonction mémoire  $K_r(t)$  participe au taux de croissance spécifique indirectement en formant une moyenne pondérée des concentrations de substrat précédentes  $z(t)$  :

$$\mu(t) = \mu_s(x(t), z(t)),$$

où

$$z(t) = \int_{-\infty}^t s(h) K_r(t-h) dh.$$

Dans le cas où  $\mu(t) = \mu(s(t))$ , les deux approches sont identiques.

Supposons que le taux de croissance spécifique incorporé dans l'équation de biomasse,  $\mu_1(t)$  et ceux fusionnés dans l'équation de substrat,  $\mu_2(t)$ , peut être calculé par l'une de ces deux approches. Les fonctions mémoire d'ordre zéro exponentielles suivantes :

$$\begin{aligned} K_r^1(t) &= a_1 e^{-a_1 t}, \\ K_r^2(t) &= a_2 e^{-a_2 t}, \end{aligned}$$

où  $a_1$  et  $a_2$  sont des paramètres d'adaptabilité présentés pour la biomasse et le substrat, respectivement. On considère deux cas différents correspondant aux approches de modélisation présentées ci-dessus.

Premier cas - Le taux de croissance spécifique et le taux de consommation spécifique sont définis par la première approche avec deux fonctions mémoires différentes  $K_r^1$  et  $K_r^2$  données ci-dessus, respectivement. On obtient ainsi le modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{s} = -\frac{\mu_1}{k} x, \\ \dot{x} = \mu_2 x, \\ \dot{\mu}_1 = a_1 (\mu(s) - \mu_1), \\ \dot{\mu}_2 = a_2 (\mu(s) - \mu_2). \end{cases}$$

Deuxième cas - Le taux de croissance spécifique et le taux de consommation spécifique sont définis par la deuxième approche avec deux fonctions mémoires différentes  $K_r^1$  et  $K_r^2$  définies ci-dessus, respectivement. On obtient ainsi le modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{s} = -\frac{\mu(s_1, x)}{k} x, \\ \dot{x} = \mu(s_2, x) x, \\ \dot{s}_1 = a_1 (s - s_1), \\ \dot{s}_2 = a_2 (s - s_1). \end{cases}$$

### Modèles à retard

Le modèle incorpore le retard de temps discret de la conversion de substrat consommé à la biomasse viable et inclut le retard simultanément dans le substrat  $s(t)$  et dans la biomasse  $x(t)$  à l'instant  $t$ . Étant donné que  $\tau > 0$  est le temps suffisant pour que le substrat soit converti en biomasse. Ainsi  $x(t - \tau)$  représente la biomasse des micro-organismes, parmi les espèces  $x$ , qui consomment le substrat et le modèle est donc donné par :

$$\begin{cases} \dot{s} = -\frac{\mu(s(t))}{k}x, \\ \dot{x} = \mu(s(t - \tau))x(t - \tau). \end{cases}$$

## 1.5 Croissance en présence de produits

### 1.5.1 Modèle de Luedeking et Piret

L'intervention d'un produit dans l'équation de description de la croissance microbienne nécessite l'expression de la dynamique propre de ces constituants. Ainsi, il est nécessaire d'écrire un système différentiel dans lequel sont décrites les évolutions de toutes les variables d'état qui interviennent dans l'équation de la vitesse de croissance. On obtient alors des systèmes dynamiques qui ont les formes suivants :

$$\begin{cases} \dot{s} = f(s, x, p) \\ \dot{x} = g(s, x, p) \\ \dot{p} = h(s, x, p) \end{cases}$$

Où  $s$  représente la concentration de substrat,  $x$  représente la concentration de biomasse et  $p$  la concentration de produit formé au cours de la culture.

En 1959 Luedeking et Piret [67], ont proposé une expression mathématique pour décrire la cinétique de production de métabolites au cours de la croissance. La forme générale de cette expression est la suivante :

$$\dot{p} = \alpha \dot{x} + \beta x. \quad (1.6)$$

Si on se ramène à l'unité de biomasse et en notant  $v_p = \frac{\dot{p}}{x}$  et  $\mu = \frac{\dot{x}}{x}$ , l'équation (1.6) est donc :

$$v_p = \alpha\mu + \beta$$

Les cinétiques de formation des produits microbiens peuvent être alors divisées en trois groupes (Schügerl, 1985), qui correspondent chacun à un comportement métabolique différent. Ainsi, l'apparition d'un produit peut être :

1. Liée à la croissance quand le produit est formé simultanément à la biomasse. Dans ce cas, les vitesses spécifiques de formation du produit et de croissance sont proportionnelles.

$$\frac{\dot{p}}{x} = v_p = \alpha \mu.$$

Un exemple de ce type de cinétique est la production d'acide gluconique par *Gluconobacter oxydans* (Schügerl, 1990).

2. Dissociée de la croissance quand un métabolite est produit lors de la phase stationnaire alors que la vitesse de croissance est nulle. Cette fois, la vitesse spécifique de formation du produit est constante.

$$\frac{\dot{p}}{x} = v_p = \beta.$$

En particulier, les antibiotiques sont des exemples classiques de dissociation de ces deux activités métaboliques. Par exemple, la production de pristinamycines par *Streptomyces pristinaespiralis*. (Maung, 1987).

3. Partiellement associée à la croissance quand la formation du produit est présente lors de la phase de croissance et lors de la phase stationnaire. Ainsi, la vitesse spécifique de production peut être exprimée selon le formalisme mathématique complet proposé par Luedeking et Piret (1959).

$$v_p = \alpha \mu + \beta.$$

La fermentation lactique par *Lactobacillus lactis* (Béal et coll., 1994), la production de gomme xanthane par *Xanthomonas campestris* (Chin-Han et Shang-Tian, 1990) la production d'acides gras volatils par *Megasphaera elsdenii* (Soto-Cruz et coll., 2002), sont représentatifs de l'association partielle croissance-production.

La cinétique d'utilisation de substrat donnée ci-dessous était une forme modifiée du modèle de Luedeking-Piret. La consommation de substrat dépend de l'importance de trois termes, le taux de croissance des cellules, le taux instantané de formation de produit et d'une fonction d'entretien de la masse de cellules. La cinétique d'utilisation de substrat est une combinaison linéaire de ces termes (Weis et Ollis, 1980) :

$$\dot{s} = -\frac{\dot{x}}{k} - \frac{\dot{p}}{k_p} - k_e x. \quad (1.7)$$

En combinant (1.6) et (1.7), on obtient

$$\dot{s} = -\left(\frac{1}{k} + \frac{\alpha}{k_p}\right) \dot{x} - \left(\frac{\beta}{k_p} + k_e\right) x. \quad (1.8)$$

### 1.5.2 Applications du modèle Luedeking et Piret

#### Modèle de Luedeking et Piret combiné avec le modèle logistique

Le modèle de Luedeking et Piret combiné avec le modèle logistique (Weis et Ollis, 1980) est développé en combinant les deux systèmes (1.1) et (1.6) on obtient

$$\frac{dp}{dx} = \alpha + \frac{\beta}{\mu_{max} \left(1 - \frac{x}{K}\right)}.$$

En intégrant cette équation on obtient

$$p = p_0 + \alpha x_0 \left[ \frac{e^{\mu_{max} t}}{1 - \frac{x}{K} (1 - e^{\mu_{max} t})} - 1 \right] + \beta \frac{K}{\mu_{max}} \log \left[ 1 - \frac{x_0}{K} (1 - e^{\mu_{max} t}) \right].$$

Maintenant en réécrivant (1.8), on obtient

$$\frac{ds}{dx} = -\left(\frac{1}{k} + \frac{\alpha}{k_p}\right) - \frac{\left(\frac{\beta}{k_p} + k_e\right)}{\mu_{max} \left(1 - \frac{x}{K}\right)}.$$

En intégrant on obtient

$$s = s_0 - \left(\frac{1}{k} + \frac{\alpha}{k_p}\right) x_0 \left[ \frac{e^{\mu_{max} t}}{1 - \frac{x_0}{K} (1 - e^{\mu_{max} t})} - 1 \right] - \frac{\left(\frac{\beta}{k_p} + k_e\right) K}{\mu_{max}} \log \left[ 1 - \frac{x_0}{K} (1 - e^{\mu_{max} t}) \right].$$

#### Modèle de Luedeking et Piret combiné avec le modèle logistique modifié

Ce modèle est développé en combinant les deux systèmes (1.2) et (1.6) on obtient

$$\frac{dp}{dx} = \alpha + \frac{\beta}{\mu_{max} \left(1 - \left(\frac{x}{K}\right)^r\right)}.$$

En intégrant cette équation, on obtient

$$p = p_0 + \alpha \left[ \frac{x_0^r e^{r \mu_{max} t}}{1 - \frac{x_0^r}{x_{rmax}^r} (1 - e^{r \mu_{max} t})} - x_0 \right] + \beta \frac{x_{rmax}^r}{\mu_{max}} \log \left[ 1 - \frac{x_0^r}{x_{rmax}^r} (1 - e^{r \mu_{max} t}) \right].$$

Réécrivant (1.8), on obtient

$$\frac{ds}{dx} = -\left(\frac{1}{k} + \frac{\alpha}{k_p}\right) - \frac{\left(\frac{\beta}{k_p} + k_e\right)}{\mu_{max} \left(1 - \frac{x^r}{x_{rmax}^r}\right)}.$$

En intégrant, on obtient

$$s = s_0 - \left( \frac{1}{k} + \frac{\alpha}{k_p} \right) x_0^r \left[ \frac{e^{r\mu_{max}t}}{1 - \frac{x_0^r}{x_{max}^r} (1 - e^{r\mu_{max}t})} - 1 \right] - \frac{\left( \frac{\beta}{k_p} + k_e \right) x_{max}^r}{\mu_{max}} \log \left[ 1 - \frac{x_0^r}{x_{max}^r} (1 - e^{r\mu_{max}t}) \right].$$

### Application du modèle Luedeking et Piret (2005)

Burhan et al. [15] ont proposé un modèle mathématique, basé sur des données expérimentales et approprié à la description et à la prévision du processus de la synthèse microbienne de CGTase par les cellules bactériennes immobilisées. Le modèle prend en considération la croissance microbienne, l'inhibition du substrat, l'affaiblissement de la culture microbienne en fonction du temps et la dégradation de produit. Le modèle convient à l'évaluation des taux de croissance spécifiques et des coefficients de rendement pour la croissance libre et l'immobilisation des cellules. Le modèle est employé pour évaluer des constantes cinétiques à partir des données expérimentales pour la production microbienne de CGTase par des cellules du Bacille Circulans ATCC 21783 dans un bio-réacteur colonne à bulle.

$$\begin{cases} \dot{s} = -\frac{\mu(s)}{k}x, \\ \dot{x} = (\mu(s) - m)x, \\ \dot{p} = (\alpha\mu(s) + \beta)x. \end{cases} \quad (1.9)$$

$s$  représente le substrat,  $x$  la biomasse et  $p$  est la concentration du produit présenté comme étant l'activité de la CGTase.  $m$  la mortalité,  $k$  est le coefficient de rendement.  $\alpha$  est le taux constant de production de CGTase dans la phase de croissance et  $\beta$  est le taux constant de production de CGTase dans la phase stationnaire.  $\mu$  est le taux de croissance spécifique de la biomasse  $x$ .

$$\mu(s) = \begin{cases} \mu_{max} \frac{s}{k_s + s + k_1 s^2}, & \text{Modèle de Andrews} \\ \mu_{max} e^{-k_e s} \frac{s}{k_s + s}, & \text{Modèle de Aiba} \end{cases}$$

où  $\mu_{max}$  est le taux maximum de croissance,  $k_s$  est la constante de saturation de l'équation de Monod.

### Modèles tenant compte des inhibitions

Nous donnons quelques modèles, du taux de croissance, tenant compte d'une inhibition par au moins une des trois variables du modèle.

Auteurs	Taux de croissance
Comtois (1959)	$\mu_{max} \frac{s}{Bx + s}$
Aiba et al. (1968)	$\mu_{max} \frac{s}{k_s + s} \frac{p}{k_p + p}$ $\mu_{max} \frac{s}{s + k_s} e^{-kp}$
Aborhey et Williamson (1977)	$\mu_{max} \frac{s}{k_s + s} \frac{k_p}{s + k_p p}$
Kishimoto et al. (1983)	$\mu_{max} \frac{s}{k_s + s} \frac{1}{1 + p^2}$
Tayeb et al. (1984)	$\mu_{max} \frac{k_p}{k_p + p}$
Taniguchi et al. (1987)	$\mu_{max} e^{(-ap+b)}$
Luong (1987)	$\mu_{max} \frac{s}{s + k_s} (1 - kp)$
Han et Levenspiel (1988)	$\mu_{max} \frac{s}{s + k_s} \left(1 - \frac{x}{x^*}\right)^m \left(1 - \frac{x}{x^*}\right)^n$ $\mu_{max} \frac{s}{s + k_s} \left(1 - \frac{p}{p_c}\right)^m \left(1 - \frac{p}{p_c}\right)^n$
Leh et Charles (1989)	$\mu_{max} \frac{s}{s + k_s \left(1 + \frac{p}{k_p}\right)^2}$
Ishizaki et al. (1989)	$\mu_{max} \frac{s}{k_s + s + spk_p}$
Béal (1991)	$\mu_{max} \frac{s}{k_s + s + \frac{sp^2}{k_p}}$

FIG. 1.4 – Modèles tenant compte des inhibitions

## 1.6 Culture mixte

Les cultures mixtes de micro-organismes sont très fréquentes dans les procédés fermentaires. Paradoxalement, les études sur ces fermentations mixtes sont assez rares ; alors que de nombreux travaux analysent et mettent en équations les cinétiques de croissance microbienne en culture pure, très peu s'intéressent aux interactions au sein de co-cultures impliquant plusieurs micro-organismes. Ce retard s'explique essentiellement par des difficultés d'ordre expérimental, les plus importantes concernant le dénombrement et surtout la caractérisation des différentes souches partageant le même milieu. Ainsi les cultures mixtes ne font que très rarement l'objet d'une modélisation, contrairement aux cultures pures. Ceci peut paraître étonnant au vu de la place des systèmes à multiples agents de bio-transformation rencontrés, dans le domaine agro-alimentaire en particulier. Le développement de modèles mathéma-

tiques tenant compte de la diversité des micro-organismes impliqués et de leurs interactions devient de grand intérêt.

Pour prendre en compte les interactions en cultures mixtes, il faut exprimer le taux de croissance instantané de chaque population non seulement en fonction du temps  $t$  et de sa densité bactérienne mais aussi en fonction de la densité bactérienne de l'autre population. Il s'agit donc d'une modification au niveau du modèle de dynamique. De façon générale, ces équations peuvent s'écrire :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 = g(x_1, x_2). \end{cases}$$

On présente dans ce paragraphe quelques-uns des rares exemples de modèles de croissance en culture mixte. Ces modèles sont, généralement, limités à des systèmes binaires.

### 1.6.1 Les systèmes de Lotka et Volterra pour les compétitions

Nous nous plaçons dans la ligne des travaux d'écologie mathématique initiée dans les années 1920 par les travaux de Lotka et Volterra, travaux dans lesquels a été introduite la représentation des interactions entre espèces par des systèmes d'équations différentielles.

Lotka et Volterra ont proposé en 1920 le premier modèle de croissance décrivant une interaction entre deux populations (Bailey et Ollis, 1986). Il est basé sur l'hypothèse que la croissance des deux populations dépend linéairement des effectifs des deux populations, notés  $x_1$  et  $x_2$ . Il s'agit d'un couplage de deux modèles logistiques. Ceci se traduit formellement par les relations suivantes :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_{max}^1 \left( 1 - \frac{x_1 + \alpha_{12}x_2}{K_1} \right) x_1, \\ \dot{x}_2 = \mu_{max}^2 \left( 1 - \frac{x_2 + \alpha_{21}x_1}{K_2} \right) x_2. \end{cases}$$

La relation d'ordre entre les deux coefficients de compétitions  $\alpha_{12}$  et  $\alpha_{21}$  permet à elle seule de connaître l'issue de la confrontation des deux populations :

1. Si  $\alpha_{12} = \alpha_{21}$ , les deux espèces sont équivalentes.
2. Si  $\alpha_{12} > 1 > \alpha_{21}$  ou  $\alpha_{12} < 1 < \alpha_{21}$ , on aura une exclusion par l'espèce dominante.
3. Si  $\alpha_{12} > 1$  et  $\alpha_{21} > 1$ , on aura une exclusion compétitive selon les conditions initiales.
4. Si  $\alpha_{12} < 1$  et  $\alpha_{21} < 1$ , on aura la coexistence des deux populations.

On observe donc une coexistence des deux espèces seulement si leurs coefficients de compétition sont faibles (i.e. l'impact réciproque de l'une sur l'autre est faible), mais notons que la coexistence est tout de même possible. Cependant, ces coefficients de compétition dépendent forcément de l'utilisation que fait chaque population des ressources qui leur sont communes. Comme ces ressources ne sont pas spécifiées par le modèle, les valeurs des coefficients de compétition entre deux populations ne peuvent être estimées a priori. Elles ne peuvent être connues que suite à une première confrontation. Ce modèle a donc peu de caractère prédictif. Seul un modèle prenant en compte explicitement la relation entre les populations et leurs ressources peut pallier à ce défaut.

Volterra (1931) a étudié la "coexistence de deux espèces se disputant la même nourriture". Il suppose que la quantité de nourriture disponible est une fonction du nombre d'individus de chaque espèce et que la vitesse de développement en dépend.

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_{max}^1 \left( 1 - \frac{\gamma_1}{K_1} f(x_1, x_2) \right) x_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_{max}^2 \left( 1 - \frac{\gamma_2}{K_2} f(x_1, x_2) \right) x_2 \end{cases}$$

Avec  $x_1$  (resp.  $x_2$ ) : nombre d'individus de l'espèce 1 (resp. 2);  $f(x_1, x_2)$  : nourriture disponible;  $\mu_{max}^1$  (resp.  $\mu_{max}^2$ ) : taux de croissance de l'espèce 1 (resp. 2) et  $\gamma_1$  (resp.  $\gamma_2$ ) : constante positive correspondant au besoin de nourriture de l'espèce 1 (resp. 2). Indépendamment, Lotka a proposé un système d'équations très proches. Actuellement, les deux modèles sont rassemblés sous l'expression "équations de Lotka-Volterra". Le modèle de Lotka-Volterra est aujourd'hui repris sous diverses formes.

Ce modèle a par la suite donné lieu à diverses adaptations dont on peut citer celle de Gomatam en 1974, qui s'appuie sur un descriptif de croissance du même type que Gompertz à la place d'une description de type logistique (Lebreton et Millier, 1982) :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_{max}^1 \left( 1 - \frac{b_1 \log(x_1) + c_1 \log(x_2)}{K_1} \right) x_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_{max}^2 \left( 1 - \frac{b_2 \log(x_2) + c_2 \log(x_1)}{K_2} \right) x_2. \end{cases}$$

### 1.6.2 Applications du modèle de Lotka Volterra

#### Effet killer chez les levures (Ravaz, 1992)

Une approche similaire a également été retenue lors des premiers travaux de modélisation de l'effet killer chez les levures (Ravaz, 1992). Le modèle proposé à l'époque comptait 3 variables d'état : la

population en levures sensibles viables  $x_1$ , la population en levures killer viables  $x_2$  et la population en levures mortes totales  $x_3$ . L'évolution de ces variables d'état était basée sur le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_{max}^1 \left( \frac{1 - x_1 + x_2 + bx_3}{K_1} \right) x_1 - \dot{x}_3 \\ \dot{x}_2 = \mu_{max}^2 \left( \frac{1 - x_1 + x_2 + bx_3}{K_2} \right) x_2 \\ \dot{x}_3 = \alpha \dot{x}_2. \end{cases}$$

### Modèle de Brown et Rothery (1993)

La formulation de Brown et Rothery permet la comparaison de ce système d'équations avec un modèle primaire à équation de freinage logistique.

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_{max}^1 \left( 1 - \frac{x_1 + \alpha_{12}x_2}{K_1} \right) x_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_{max}^2 \left( 1 - \frac{x_2 + \alpha_{21}x_1}{K_2} \right) x_2 \end{cases}$$

Avec  $x_1$  (resp.  $x_2$ ) : population de la souche 1 (resp. 2);  $K_1$  (resp.  $K_2$ ) : capacité maximale du milieu, de l'espèce 1 (resp. 2),  $\mu_{max}^1$  (resp.  $\mu_{max}^2$ ) : taux de croissance maximal de l'espèce 1 (resp. 2) et  $\alpha_{12}$  et  $\alpha_{21}$  : coefficients d'interaction. Dans les équations de Lotka-Volterra, la croissance de chaque souche est freinée par son propre développement selon la fonction de freinage classique et par un effet de l'autre population.

En 1934, Gause a utilisé ces équations pour modéliser la compétition entre deux levures : *Saccharomyces cerevisiae* et *Schizosaccharomyces kephir*. Les valeurs de  $\mu_{max}^i$  et  $K_i$  ont été estimés par ajustement à des données issues de cultures pures. Puis les valeurs de  $\alpha_{12}$  et  $\alpha_{21}$  ont été estimés à partir de cultures mixtes. Depuis les travaux de Gause, les équations de Lotka-Volterra ont été très peu appliquées à la modélisation des interactions bactériennes.

### Modèle de Dens (1999)

Dens et al. (1999) ont proposé un nouveau modèle en combinant le modèle de Lotka Volterra et le modèle de dynamique de croissance de Baranyi. L'évolution des populations  $x_1$  et  $x_2$  suit dans ce cas la dynamique suivante, pour laquelle  $q_1$  et  $q_2$  représentent l'état physiologique des souches 1 et 2

respectivement :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_{max}^1 \frac{q_1}{1+q_1} \left(1 - \frac{x_1 + \alpha_{12}x_2}{K_1}\right) x_1, \\ \dot{x}_2 = \mu_{max}^2 \frac{q_2}{1+q_2} \left(1 - \frac{x_2 + \alpha_{21}x_1}{K_2}\right) x_2, \\ \dot{q}_1 = \mu_{max}^1 q_1, \\ \dot{q}_2 = \mu_{max}^2 q_2. \end{cases} \quad (1.10)$$

Les deux dernières équations peuvent s'écrire :

$$q_1 = q_0^1 e^{\mu_{max}^1 t} \quad \text{et} \quad q_2 = q_0^2 e^{\mu_{max}^2 t}.$$

Le système (1.10) s'écrit alors comme un système de deux équations :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_{max}^1 \frac{q_1}{1+q_1} \left(1 - \frac{x_1 + \alpha_{12}x_2}{K_1}\right) x_1, \\ \dot{x}_2 = \mu_{max}^2 \frac{q_2}{1+q_2} \left(1 - \frac{x_2 + \alpha_{21}x_1}{K_2}\right) x_2. \end{cases}$$

Un équilibre stable avec coexistence des deux populations (noeud stable) est possible. Dans ce cas, les concentrations à l'équilibre des deux populations sont :

$$\begin{cases} x_1^* = \frac{K_1 - \alpha_{12}K_2}{1 - \alpha_{12}\alpha_{21}} \\ x_2^* = \frac{K_2 - \alpha_{21}K_1}{1 - \alpha_{21}\alpha_{12}} \end{cases}$$

Les concentrations à l'équilibre des deux populations ne dépendent donc pas des concentrations initiales. Enfin, Dens et al. (1999) ont envisagé de nombreuses extensions à ce modèle de base, en particulier un effet de l'interaction sur le temps de latence et une prise en compte de l'hétérogénéité spatiale.

### Compétition entre deux souches de *Listeria*

Un autre exemple d'application du modèle de Lotka et Volterra est donné par Cornu pour l'étude de la compétition entre deux souches de *Listeria* : *Listeria monocytogenes* et *Listeria innocua* (Cornu et al., 2002). Le modèle s'appuie sur une expression du taux de croissance de chacune des souches de type logistique, pour laquelle la fonction de freinage dépend de la population totale,  $K$ . La latence est introduite par une translation temporelle de la forme  $t - \lambda_i$  pour  $i = 1, 2$ .  $x_1$  désigne la population de *Listeria monocytogenes*, et  $x_2$  celle de *Listeria innocua*. La dynamique en culture mixte est donnée par

le système suivant :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \begin{cases} 0 & \text{si } t \leq \lambda_1 \\ \mu_{max}^1 \left(1 - \frac{x_1 + x_2}{K}\right) x_1 & \text{si } t > \lambda_1 \end{cases} \\ \dot{x}_2 &= \begin{cases} 0 & \text{si } t \leq \lambda_2 \\ \mu_{max}^2 \left(1 - \frac{x_1 + x_2}{K}\right) x_2 & \text{si } t > \lambda_2. \end{cases} \end{aligned}$$

### 1.6.3 Interaction en inhibitions et en limitations

Les modèles de type Lotka et Voltera considèrent les interactions entre micro-organismes d'une manière globale, en faisant apparaître la population qui cohabite dans l'expression de la dynamique d'évolution de chaque population. D'autres modèles entrent plus dans les détails des mécanismes en jeu et introduisent les variables d'état associées aux composés intervenant dans ces mécanismes. Une sélection d'exemples jugés significatifs fait l'objet du paragraphe suivant.

#### Croissance à transition diauxique de deux bactéries sur deux substrats

En 1987, Kim décrit la croissance en co-culture discontinue de deux bactéries évoluant sur deux substrats (glucose :  $s_1$ , et acide citrique :  $s_2$ ), chacun ayant la préférence de l'une des souches (Kim et al., 1987). Le modèle propose une limitation de type Monod pour les deux souches (*Klebsiella oxytoca* :  $x_1$ ; *Pseudomonas aeruginosa* :  $x_2$ ) et les deux substrats. Le substrat secondaire (c'est-à-dire non préféré) de chaque souche est limité par le niveau d'expression d'une enzyme clé :  $e_1$  pour la consommation de  $s_2$  par  $x_1$  et  $e_2$  pour la consommation de  $s_1$  par  $x_2$ . De plus, *K. oxytoca* produit un composé,  $c$ , qui inhibe la croissance de *P. aeruginosa*. Le système est représenté par le jeu d'équations différentielles suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = (\mu_A^1 + \mu_B^1) x_1 \\ \dot{x}_2 = (\mu_A^2 + \mu_B^2) x_2 \\ \dot{e}_1 = k_1 \left( \frac{s_2}{k_e^1 + s_2} \frac{k_R^1}{k_R^1 + s_1} - e_1 \right) \\ \dot{e}_2 = k_2 \left( \frac{s_1}{k_e^2 + s_1} \frac{k_R^2}{k_R^2 + s_2} - e_2 \right) \\ \dot{s}_1 = -\mu_A^1 \left( \frac{1}{Y_{s_1}^1} + \frac{\alpha}{Y_I} \right) x_1 - \frac{\mu_A^2}{Y_{s_1}^2} x_2 \\ \dot{s}_2 = -\frac{\mu_B^2}{Y_{s_2}^2} x_2 - \frac{\mu_B^1}{Y_{s_2}^1} x_1 \\ \dot{c} = \alpha \mu_A^1 x_1 - \beta x_1 \end{array} \right. \quad \text{avec} \quad \left\{ \begin{array}{l} \mu_A^1 = \mu_{\max,A}^1 \frac{s_1}{k_{s_1}^1 + s_1} \\ \mu_B^1 = \mu_{\max,B}^1 \frac{s_2}{k_{s_2}^1 + s_2} e_1 \\ \mu_A^2 = \mu_{\max,A}^2 \frac{s_1}{k_{s_2}^2 + s_1} e_2 \\ \mu_B^2 = \mu_{\max,B}^2 \frac{s_2}{k_{s_2}^2 + s_2} \frac{K_c}{K_c + c} \end{array} \right.$$

### Modèle des interactions non trophiques avec bactériocine

Dans le cas des interactions non trophiques avec bactériocine, les dynamiques de la population productrice et de la population sensible sont modélisé par un système à trois variables :  $x$ , la densité cellulaires de la souche productrice,  $s$ , la densité cellulaire de la souche sensible et  $x_d$ , la concentration de la bactériocine, qui est considérée comme une molécule diffusible

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = \mu_{\max} \left[ 1 - \frac{(1-\alpha)x+s}{K} - \alpha \right] x \\ \dot{s} = \mu_{\max} \left[ 1 - \frac{(1-\alpha)x+s}{K} - \beta x \right] s \\ \dot{x}_d = \alpha x - \rho x_d \end{array} \right.$$

avec  $\mu_{\max}$  le taux de croissance maximal des deux souches,  $\alpha$  : le coût de la production de bactériocine,  $K$  : la capacité maximale du milieu,  $\beta$  : la vitesse individuelle de production de bactériocine,  $\rho$  : le taux de disparition de la bactériocine et  $\delta$  : le taux d'efficacité létale de la bactériocine.

L'issue dépend des trois valeurs initiales,  $x(0)$ ,  $s(0)$  et  $x_d(0)$  et de trois paramètres  $\alpha$  : le coût de la production de bactériocine,  $b = \frac{\rho}{\mu_{\max}}$  et  $g = \frac{\delta}{\mu_{\max}} \frac{\beta}{\mu_{\max}} K$ .

Globalement, le système aurait tendance à évoluer vers une culture pure de productrices de bactériocines (élimination des sensibles) si les cellules  $x$  sont initialement abondantes (et les  $S$  rares) et inversement vers une culture pure de sensibles (élimination des productrices de bactériocine) si les cellules  $s$  sont initialement abondantes (et les  $x$  rares). Mais, si  $b\alpha < g$ , il y a aussi un équilibre mixte (point selle).

Frank a aussi proposé un modèle sans molécule diffusible, dans lequel la mortalité d'une cellule sensible se fait suite à un contact physique direct avec une cellule toxique. Le système devient :

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu_{max} \left[ 1 - \frac{(1-\alpha)x+s}{K} - \alpha \right] x \\ \dot{s} = \mu_{max} \left[ 1 - \frac{(1-\alpha)x+s}{K} - \delta x \right] s. \end{cases}$$

Ce modèle présente peu d'intérêt dans le cadre d'une étude des cultures mixtes bactériennes puisque les interactions directes bactérie-bactérie sont rares. Frank a également proposé un modèle en milieu structuré hétérogène (avec prise en compte de l'espace), qui présente peu d'intérêt dans le cadre d'une étude des cultures en batch.

### Interaction killer entre deux levures (1997)

Ce type de cultures mixtes font intervenir deux souches de levures présentant une interaction de type killer. Deux modèles ont été proposés pour simuler la dynamique de population dans de tels systèmes. Ils ont été proposés d'abord par Ravaz (1992) avec une approche de type Lotka et Voltera qui a été présentée précédemment, puis par Ramon-Portugal et al. en 1997. Ils ont développé un modèle faisant intervenir la toxine à l'origine du phénomène létal observé. Il s'agit d'une approche descriptive du mode d'action de la protéine killer, basée sur la formation d'un complexe levure-toxine.

Soient  $x_1$  la population killer viable,  $x_2$  la population sensible viable,  $x_3$  la population killer morte et  $x_4$  la population sensible morte.  $z$  la concentration en toxine dans le milieu et  $c$  la concentration en inhibiteur de croissance. Le modèle est donné par :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \left( \mu_{max}^1 (1 - a_1 c) - \mu_d^1 \right) x_1, \\ \dot{x}_2 = \left( \mu_{max}^2 (1 - a_2 c) - \mu_d^2 - m z \right) x_2, \\ \dot{x}_3 = \mu_d^1 x_1, \\ \dot{x}_4 = \mu_d^2 x_2 + m z x_2, \\ \dot{z} = \alpha \mu_{max}^1 (1 - a_1 c) x_1 - w x_2 z, \\ \dot{c} = a \left( \mu_{max}^1 (1 - a_1 c) x_1 + \mu_{max}^2 (1 - a_2 c) x_2 \right) x_2. \end{cases}$$

$\mu_{max}^1$  est le taux spécifique de croissance maximal (souche killer),  $\mu_{max}^2$  est le taux spécifique de croissance maximal (souche sensible),  $\mu_d^1$  est le taux spécifique de mortalité naturelle (souche killer),  $\mu_d^2$  est le taux spécifique de mortalité naturelle (souche sensible),  $a_1$  est un paramètre de freinage de la croissance de la souche killer par inhibition intrinsèque,  $a_2$  est un paramètre de freinage de la croissance

de la souche sensible par inhibition intrinsèque,  $\alpha$  est une constante de couplage entre production de toxine et croissance de la souche killer,  $a$  est une constante de couplage entre production d'inhibiteur intrinsèque et croissance des souches killer et sensible,  $m$  est une constante cinétique de mortalité des cellules sensibles sous l'effet de la protéine killer.  $w$  est une constante cinétique de fixation de la toxine sur les cellules sensibles.

### Modèle de production de bactériocines (1998)

Il semble utile de présenter des travaux sur la modélisation de cinétiques de production de bactériocines. Même si ces travaux ont été effectués en cultures pures, l'intérêt de leur application ultérieure à la modélisation de cultures mixtes est évident. Le modèle de Lejeune et al. repose sur des hypothèses métaboliques et les paramètres ont été ajustés à partir de données expérimentales. La croissance de *Lactobacillus amylovorus* est modélisée par une croissance exponentielle, avec freinage logistique, sans latence.

$$\dot{x} = \mu_{\max} \left(1 - \frac{x}{K}\right) x.$$

La consommation de glucose par *Lactobacillus Amylovorus* est décrite par le modèle avec maintenance de Pirt.

$$\dot{s} = -\frac{\dot{x}}{k} - k_e x.$$

Avec  $s$  la concentration de lactose,  $k$  le rendement et  $k_e$  le coefficient de maintenance.

La production d'acide lactique est décrite par :

$$\dot{p} = -\frac{\dot{s}}{k_p}.$$

La production de bactériocine est décrite par une double équation. Tant qu'une certaine biomasse critique n'est pas atteinte, la bactériocine est produite comme un métabolite primaire. Ensuite, la production est stoppée, et l'activité décroît selon une cinétique du premier ordre.

$$\begin{cases} \dot{c} = k_b \dot{x} & \text{si } x < \bar{x} \\ \dot{p} = -\bar{k} & \text{si } x > \bar{x} \text{ ou si } s = 0. \end{cases}$$

Avec  $c$  le titre en bactériocine,  $k_b$  le taux de production,  $\bar{k}$  le taux de dégradation et  $\bar{x}$  la biomasse critique. Les valeurs numériques des coefficients ont été ajustés d'après des cinétiques expérimentales.

### Modèle de croissance de *Lactococcus lactis* et *Listeria monocytogenes*

Breidt et Fleming ont proposé, en 1998, un modèle théorique fondé sur cinq équations différentielles autonomes et ont déterminé les valeurs des paramètres par ajustement sur des cinétiques expérimentales de *Lactococcus lactis* et *Listeria monocytogenes*. Au contraire des modèles présentés ci-dessus, celui-ci repose sur une interaction indirecte sans bactériocine : une modification physicochimique de l'environnement. En effet *Lactococcus lactis* inhibe la croissance de *Listeria monocytogenes* en produisant de l'acide lactique et en abaissant le pH. Les variables d'état sont :  $x_1$  : la concentration de *L. lactis*,  $x_2$  : la concentration de *L. monocytogenes*,  $c$  : la concentration en acide lactique,  $p$  : la concentration en ion hydrogène (qui correspondait au pH), et  $m$  : la concentration en acide lactique (pris en compte car sa fermentation par *L. lactis* augmenterait le pH).

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_1(c, p, \mu_{max}^1) x_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_2(c, p, \mu_{max}^2) x_2 \\ \dot{c} = \sigma_1 \left(1 - \frac{c}{p_1}\right) x_1 + \sigma_2 \left(1 - \frac{c}{p_2}\right) x_2 \\ \dot{p} = \gamma \left(1 - \frac{p}{p_{11}}\right) c - \alpha \beta m x_1 \\ \dot{m} = -\alpha m x_1 \end{cases}$$

tel que

$$\mu_1(c, p, \mu_{max}^1) = \mu_{max}^1 \text{Min} \left( 1 - \frac{c}{H_1(c, p_3, p_4)}, 1 - \frac{p}{H_2(p, p_5, p_6)} \right)$$

$$\mu_2(c, p, \mu_{max}^2) = \mu_{max}^2 \text{Min} \left( 1 - \frac{c}{H_3(c, p_7, p_8)}, 1 - \frac{p}{H_4(p, p_9, p_{10})} \right).$$

Avec  $p_3$  : concentration minimale d'acide inhibitrice pour la croissance de 1,  $p_4$  : concentration minimale d'acide inhibitrice pour le métabolisme de 1,  $p_5$  : concentration minimale en ions hydrogène libres pour la croissance de 1,  $p_6$ . (concentration minimale en ions hydrogène libres pour le métabolisme de 1,  $p_7$  : concentration minimale d'acide inhibitrice pour la croissance de 2,  $p_8$  : concentration minimale d'acide inhibitrice pour le métabolisme de 2,  $p_9$  : concentration minimale en ions hydrogène libres pour la croissance de 2 et  $p_{10}$ . concentration minimale en ions hydrogène libres pour le métabolisme de 2.

Breidt et Fleming ont associé les cultures pures et les cultures mixtes pour pouvoir ajuster les paramètres du modèle.

### Modèle de sécurité alimentaire

La culture mixte, de *Lactobacillus curvatus* notée  $x_{Lc}$  et de *Enterobacter cloacae* notée  $x_{Ec}$ , a été étudiée en tant que système modèle pour la contamination et la préservation des aliments (Malakar et al., 1999, Martens et al., 1999). Le modèle proposé est basé sur une limitation par le substrat  $s$  de la croissance de chaque souche et sur une inhibition de la croissance de *Lactobacillus curvatus* sous l'action de l'acide lactique  $p$  produit par cette souche. Les performances relatives de croissance de chacune des souches en culture mixte sont principalement déterminées par l'influence du pH. Leur approche est assez similaire à celle de Breidt et Fleming (1998) mais ils ont pris en compte la compétition pour le substrat limitant et ont clairement séparé d'une part l'estimation des paramètres à partir de cultures pures (Martens et al., 1999) et d'autre part l'utilisation du modèle en prédiction (Malakar et al., 1999). La dynamique du système est modélisée de la manière suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_1 x_1 & \text{si } t > \lambda_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_2 x_2 & \text{si } t > \lambda_2 \\ \dot{s} = -\left(\frac{\mu_1}{k_1} + m_1\right)x_1 - \left(\frac{\mu_2}{k_2} + m_2\right)x_2 \\ \dot{p} = \left(\frac{\mu_1}{k_1} + m_3\right)x_1 \end{cases}$$

avec

$$\begin{cases} \mu_1 = \mu_{max}^1 \frac{s}{k_s^1 + s} \frac{4(pH - pH_{min}^1)(pH_{max}^1 - pH)}{(pH_{max}^1 - pH_{min}^1)^2} - ap \\ \mu_2 = \mu_{max}^2 \frac{s}{k_s^2 + s} \frac{4(pH - pH_{min}^2)(pH_{max}^2 - pH)}{(pH_{max}^2 - pH_{min}^2)^2} \\ pH = \frac{pH_0 + bp}{1 + cp} \end{cases}$$

où  $a, b$  et  $c$  sont les paramètres de régression. L'adéquation entre cinétiques prédites d'après les cultures pures et cinétiques expérimentales obtenues en cultures mixtes est satisfaisante. Cette approche présente donc des potentialités intéressantes pour une utilisation en prédiction, ce que ne permettrait aucun des modèles empiriques envisagés. D'après les auteurs, l'approche mécaniste déployée ici conduirait à un modèle plus simple qu'une approche empirique. Le développement de méthodes pour le suivi et la modélisation des cultures mixtes est donc actuellement en cours dans de nombreuses équipes travaillant sur la dynamique des populations bactériennes.

### Production de CGTase en fixant des cellules

Le modèle mathématique proposé par Burhan et al. [16] est adapté pour le cas des cellules attachées à un support solide. Burhan et al. supposent que les cellules immobilisées  $x_2$  peuvent se développer, mais avec un taux de croissance  $\mu_2$  différent du celui des cellules libres et deux coefficients de rendement différents. Elles peuvent aussi produire de GCTase. C'est pourquoi, l'équation cinétique pour les cellules immobilisées ont la même forme que celle des cellules libres. La possibilité de fuite des cellules immobilisées des membranes est prise en considération via un coefficient  $k_m$ . On aura donc le modèle mathématique suivant avec des conditions initiales associées :

$$\begin{cases} \dot{s} &= -\frac{\mu_1(s)}{k_1}x_1 - \frac{\mu_2(s)}{k_2}x_2, \\ \dot{x}_1 &= \left(\mu_1(s) - m_1\right)x_1 + k_mx_2, \\ \dot{x}_2 &= \left(\mu_2(s) - m_2\right)x_2 - k_mx_2, \\ \dot{p} &= \alpha\left(\mu_1(s)x_1 + \mu_2(s)x_2\right) + \beta\left(x_1 + x_2\right) - \delta p. \end{cases}$$

$$x_1(0) = x_{10} \geq 0, \quad x_2(0) = x_{20} \geq 0, \quad s(0) = s_0 \geq 0, \quad p(0) = 0.$$

#### 1.6.4 Écologie microbienne : Chaîne trophique

Un autre problème qui peut se poser, dans la culture en batch, est le devenir d'une chaîne trophique. On sait, par exemple, qu'un système prédateur-proie s'éteint, dans le cas d'une ressource non renouvelée (la disparition de la proie entraînant celle du prédateur). Le renouvellement du substrat permet-elle la survie d'une chaîne alimentaire ? C'est à ce type de question que répondent les auteurs travaillant sur ce sujet. Une chaîne-trophique en culture batch est décrite par le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{s} &= -\mu_1(s)\frac{x_1}{y_1}, \\ \dot{x}_1 &= x_1\left(\mu_1(s) - m_1\right) - H_2(x_1)\frac{x_2}{y_2}, \\ \dot{x}_i &= x_i\left(H_i(x_{i-1}) - m_i\right) - H_{i+1}(x_i)\frac{x_{i+1}}{y_{i+1}}, \quad i = 2 \dots n, \\ \dot{x}_n &= x_n\left(H_n(x_{n-1}) - m_n\right). \end{cases}$$

La variable  $x_i$  désigne l'espèce du  $i$ -ème niveau trophique. Le coefficients  $m_i$  représente le taux de mortalité de la  $i$ -ème espèce. Les fonctions  $H_i : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$  (avec  $i = 2, \dots, n$ ) décrivent la croissance du prédateur  $x_{i+1}$  sur la proie  $x_i$ . L'espèce  $x_i$  est dans le  $i$ -ème niveau trophique. Il est en même temps le prédateur de l'espèce du  $(i-1)$ -ème niveau trophique et la proie pour l'espèce du  $(i+1)$ -ème niveau trophique. En ce qui concerne la modélisation des fonctions de prédation  $H_i$ , dans le cadre de l'écologie

théorique, il y a une classification fournie par C. S. Holling dans une série de travaux [21,49–51] relatifs à la modélisation des systèmes du type proie-prédateur, dans lesquels on propose une classification des différents types de prédation. On considère le mouvement d'un prédateur comme la trajectoire d'un disque dans le plan. Ce disque a un rayon  $r$  dépendant du nombre  $p$  des proies existantes (i.e.  $r = r(p)$ ) et est centré au prédateur. De plus, le prédateur a une vitesse constante  $v$ . L'aire parcourue par le disque dans un temps  $T_v$  est donnée par  $2\pi r(p)vT_v$ . On suppose que le prédateur n'est pas capable de repérer toutes les proies de la région parcourue : il existe un coefficient de détectabilité  $k \in [0, 1]$  qui correspond au quotient (Espèces repérées/Total d'espèces). Si  $p$  le nombre de proies existantes dans l'aire parcourue par le prédateur alors le nombre des proies rencontrées  $p_a$  est donné par :  $p_a = a(p)T_v p$  avec  $a(p) = 2\pi k r(p)v$ . Le prédateur essaie de capturer toutes les proies détectées. De plus, il existe un coefficient de capturabilité  $v \in [0, 1]$ . Alors, le nombre des proies capturées est donné par l'équation :

$$p_c = v p_a = v a(p)T_v p.$$

Le temps  $T_v$  parcouru par le prédateur est décomposé de la façon suivante :

$$T_v = \underbrace{T_t}_{\text{Consommation}} \quad \underbrace{-T_c p_a}_{\text{Chasse}} \quad \underbrace{-vT_m p_a}_{\text{Manipulation}}.$$

Si on suppose que le rayon du cercle est constant (i.e.  $a(p) = a$ ) et  $T_c = T_m = 0$ , c'est-à-dire, le temps de chasse et manipulation de la proie est négligeable par rapport à la consommation, on en déduit d'après les équations que le nombre des proies capturées est donné par la fonction du type I :

$$H(p) = aT_t p.$$

Néanmoins, Holling suggère que cette fonction ne fournit un modèle valable que dans un intervalle des proies  $p \in [0, p^*]$  qui détermine la phase de croissance de la population des prédateurs. En s'appuyant sur des données expérimentales, il suggère une fonction du type I généralisée :

$$H(p) = \begin{cases} aT_t p & \text{si } p \in [0, p^*] \\ aT_t p^* & \text{si } p \geq p^*. \end{cases}$$

Si on suppose que le rayon du cercle est constant (i.e.  $a(p) = a$ ), mais  $T_c > 0$  et  $T_m > 0$ , on en déduit d'après les équations que le nombre des proies est donné par la fonction du type II :

$$H(p) = \frac{aT_t p}{ap + [T_c + vT_m]}.$$

Si on suppose que le rayon du cercle est une fonction du type  $r(p) = rp^n$  avec  $n > 0$  (i.e.  $a(p) = ap^n$ ), mais  $T_c > 0$  et  $T_m > 0$ , on en déduit que le nombre des proies est donné par la fonction du type III :

$$H(p) = \frac{aT_i p^n}{ap^n + [T_c + vT_m]}.$$

## 1.7 Conclusion

*Nous avons vu au cours de cette étude bibliographique, que les cultures mixtes de micro-organismes sont extrêmement fréquentes et sont au coeur de la majorité des procédés agro-industriels fermentaires. Paradoxalement les avancées concernant la compréhension et la maîtrise des interactions qui entrent en jeu dans de tels systèmes complexes sont assez récentes et restent limitées.*