

Etude d'un modèle de croissance tumorale

Raphaël Madeleine

octobre 2009 - février 2010

Projet encadré par :

Jean-Luc Gouzé et Frédéric Dayan

Table des matières

1	Introduction	3
2	Description du modèle	4
2.1	Cadre biologique	4
	Dégradation du glucose par les cellules	4
	L'effet Warburg	4
2.2	Modèle mathématique	5
	Le modèle initiale	5
	Le modèle étudié	6
3	Étude du modèle	8
3.1	Modèle simplifié	8
	Simplification des notations	8
	Cohérence du modèle	8
	Calcul des équilibres	9
	Stabilité des équilibres	9
	Interprétation biologique	10
	Simulation numérique	11
3.2	Modèle avec deux populations de cellules	12
	Calcul des équilibres	12
	Stabilité des équilibres	12
	Simulation numérique	14
4	Conclusion	15

1 Introduction

Le cancer est une maladie génétique grave qui se traduit par un déséquilibre entre division et mort cellulaire. L'équilibre entre ces deux procédés régule le nombre de cellules dans le tissu, et la rupture de cet équilibre engendre le développement d'amas de cellules cancéreuses (appelés tumeurs) qui échappent aux règles de fonctionnement du corps. La cellule cancéreuse est une cellule dérégulée qui se multiplie sans contrôle.

En se multipliant de façon anarchique, les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent (organes). Les cellules cancéreuses peuvent également essaimer à distance d'un organe pour former une nouvelle tumeur, ou circuler sous forme libre. En détruisant son environnement, le cancer peut devenir un réel danger pour la survie de l'être vivant. [3]

En France, on a répertorié environ 150 000 personnes mortes suite à un cancer dans l'année 2005 (chiffres provenant de la Ligue Nationale Contre le Cancer [2]). De plus cette maladie touche toutes les catégories de notre société.

Ce stage consiste à la paramétrisation et à l'étude d'un nouveau modèle de croissance tumorale. La spécificité de ce modèle est de considérer un ensemble de cellules regroupées dans un organe et d'étudier l'évolution au sein de corps. Le modèle initial a été créé en collaboration par Jean-Luc Gouzé et Frédéric Dayan et se base sur le modèle d'un chimostat.

2 Description du modèle

2.1 Cadre biologique

Dégradation du glucose par les cellules

En présence d'oxygène, la plupart des cellules différenciées métabolisent le glucose en dioxyde de carbone au cours du cycle de Krebs. Cette réaction permet une production maximale d'ATP (Nucléotide servant à emmagasiner et à transporter de l'énergie) avec une production limitée de lactates (forme ionisée de l'acide lactique). Cette transformation appelée transformation aérobie n'est possible qu'en présence d'oxygène. Il existe pourtant un autre moyen de métaboliser le glucose, la transformation anaérobie. Lors de cette réaction, la cellule produit de grandes quantités de lactate et peu d'ATP. [4]

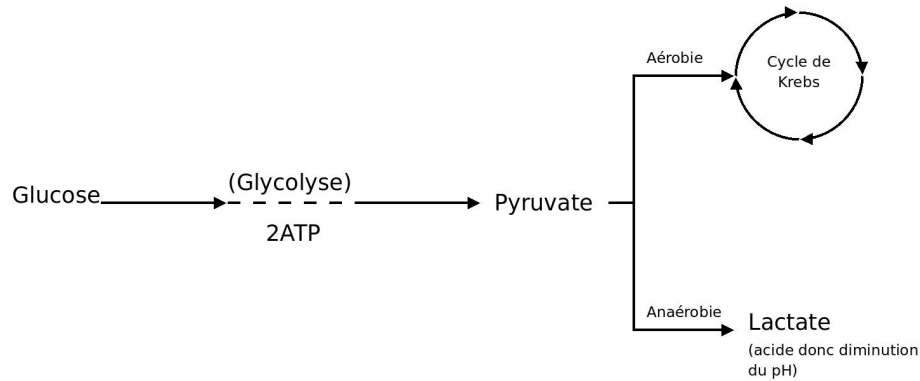


Figure 1 : Cycle de transformation du glucose

L'effet Warburg

L'effet Warburg se base sur l'observation suivante : au contraire des cellules non dégénérées, la plupart des cellules cancéreuses utilisent préférentiellement la glycolyse pour produire l'énergie dont elles ont besoin, créant ainsi de grandes quantités de lactate et cela même en présence d'oxygène. En fait, les cellules cancéreuses se multiplient en utilisant un processus de fermentation du glucose. [5]

2.2 Modèle mathématique

Le modèle initiale

Nous nous proposons d'étudier un modèle de développement de cellules cancéreuses basé sur l'effet Warburg. Pour cela nous comparons un tissu de cellules à un chémostat. En effet on considère un organe comme un bioréacteur dans lequel évoluent des cellules. Cet organe est approvisionné en glucose et en oxygène par les artères. Par les veines sortent le glucose et l'oxygène non consommés ainsi qu'une quantité infime de cellules. Nous prendrons en compte la mort cellulaire ainsi que le développement des cellules au sein de l'organe dépendant du taux en glucose et en oxygène mais aussi de la valeur du pH.

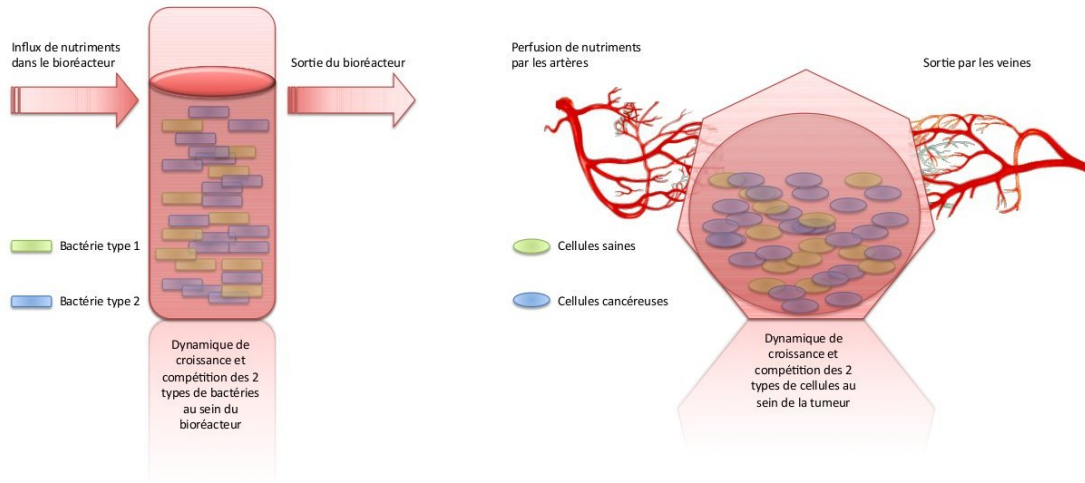


Figure 2 : Représentation d'un organe basée sur un chémostat

On considère les concentrations de chaque élément en présence pour écrire l'équation régissant ce modèle :

$$\begin{cases} \dot{X}_1 = -\alpha_1 D X_1 - m_1 X_1 + \mu_1(S_{Glc}, S_{O_2}, h) X_1 \\ \dot{X}_2 = -\alpha_2 D X_2 - m_2 X_2 + \mu_2(S_{Glc}, S_{O_2}, h) X_2 \\ \dot{S}_{Glc} = D S_{Glc, in} - D S_{Glc} - \frac{1}{y_{Glc}} (\mu_1(S_{Glc}, S_{O_2}, h) + \mu_2(S_{Glc}, S_{O_2}, h)) X \\ \dot{S}_{O_2} = D S_{O_2, in} - D S_{O_2} - \frac{1}{y_{O_2}} (\mu_1(S_{Glc}, S_{O_2}, h) + \mu_2(S_{Glc}, S_{O_2}, h)) X \\ h = h_0 + \gamma X_1 + \delta X_2 \end{cases}$$

avec les variables :

- X_1 et X_2 sont respectivement le taux de cellules saines et celui de cellules cancéreuses
- S_{Glc} est la concentration en glucose
- S_{O_2} est la concentration en oxygène

– h est la concentration en H^+ . $h = 10^{-pH}$ est une fonction linéaire en X_1 et X_2 .
avec les constantes :

- α_1 et α_2 sont les taux de cellules s'échappant par les veines $\alpha \ll 1$
- D est le débit artériel et veineux supposés égaux
- m_1 et m_2 sont les taux de mortalité des cellules
- γ et δ sont les contributions à la variation de pH des cellules.

avec les fonction :

- μ_1 et μ_2 sont les taux de croissance des cellules

Le modèle étudié

Durant ce projet, nous n'avons considéré qu'un modèle simplifié sans prendre en compte l'évolution et la dépendance de l'oxygène.

$$\begin{cases} \dot{X}_1 = -\alpha_1 D X_1 - m_1 X_1 + \mu_1(S, h) X_1 \\ \dot{X}_2 = -\alpha_2 D X_2 - m_2 X_2 + \mu_2(S, h) X_2 \\ \dot{S} = D S_{in} - D S - \frac{1}{y_1} \mu_1(S, h) X_1 - \frac{1}{y_2} \mu_2(S, h) X_2 \\ h = h_0 + \gamma X_1 + \delta X_2 \end{cases}$$

Nous considérons le modèle de Monod comme base pour représenter le développement des cellules. Nous cherchons donc une fonction μ sous la forme :

$$\begin{aligned} \mu : \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ &\longrightarrow \mathbb{R}^+ \\ S, h &\longrightarrow \mu(S, h) = \beta f(h) l g(S) \end{aligned}$$

avec $g(S) = \frac{S}{k+S}$ et $f(h(X)) = \frac{1}{K^2+h^2(X)}$.

La fonction $g(\cdot)$ est strictement croissante. Elle correspond à la croissance des cellules en fonction du taux de glucose. Pour $S = 0$ (pas de glucose), le nombre de cellules ne peut pas croître, on a bien $g(0) = 0$. Quand $S \rightarrow \infty$ (un taux très élevé de glucose), la fonction $g(\cdot)$ tend vers 1 traduisant le caractère limité de la consommation de glucose par les cellules.

La fonction $f(\cdot)$ est décroissante. Elle est maximum quand $X = 0$ (pas de cellule) favorisant ainsi le développement de ces dernières, et décroît rapidement lorsque le nombre de cellule devient trop important.

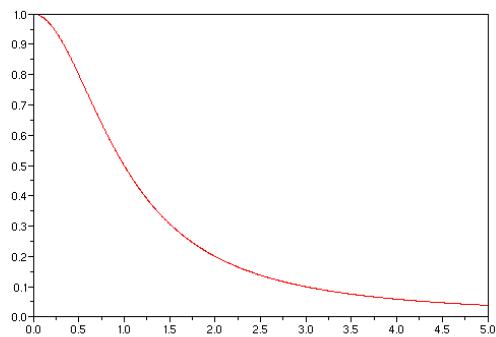


Figure 3 : Graphe de $f(h) = \frac{1}{1+h^2}$

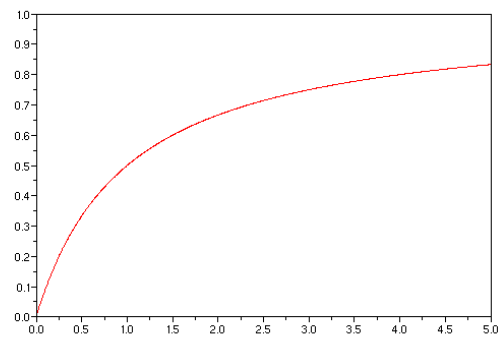


Figure 4 : Graphe de $g(S) = \frac{S}{1+S}$

3 Étude du modèle

Revenons à présent au modèle qui nous intéresse.

$$\begin{cases} \dot{X}_1 = -\alpha_1 DX_1 - m_1 X_1 + \mu_1(S, h) X_1 \\ \dot{X}_2 = -\alpha_2 DX_2 - m_2 X_2 + \mu_2(S, h) X_2 \\ \dot{S} = DS_{in} - DS - \frac{1}{y_1} \mu_1(S, h) X_1 - \frac{1}{y_2} \mu_2(S, h) X_2 \\ h = h_0 + \gamma X_1 + \delta X_2 \end{cases}$$

Dans cette partie nous étudions en premier lieu un modèle simplifié avec une seule espèce de cellule, avant de revenir sur ce modèle. Après simplification des notations, et regroupement des paramètres, nous chercherons les différents équilibres puis nous appliquerons la méthode de Lyapunov afin de déterminer leur domaine de stabilité.

3.1 Modèle simplifié

Le modèle simplifié s'écrit donc.

$$\begin{cases} \dot{X} = -\alpha DX - mX + \frac{\beta}{K^2+h^2} \frac{lS}{k+S} X \\ \dot{S} = DS_{in} - DS - \frac{1}{y} \frac{\beta}{K^2+h^2} \frac{lS}{k+S} X \\ h = h_0 + \gamma X \end{cases}$$

Simplification des notations

Nous regroupons les différentes constantes du modèle de manière à avoir le moins de paramètres possible.

$$A = \alpha D + m, B = \beta l \text{ et } C = \frac{C}{y}$$

L'équation différentielle à étudier se ramène donc à

$$\begin{cases} \dot{X} = -AX + Bf(h)g(S)X \\ \dot{S} = D(S_{in} - S) - Cf(h)g(S)X \\ h = h_0 + \gamma X \end{cases}$$

Nous avons maintenant les paramètres $A = m + \alpha D$, facteur de décroissance du taux de cellules, $B = \beta l$, taux de croissance des cellules, $C = \frac{\beta l}{y}$, taux de décroissance du glucose, la variation du taux de croissance des cellules en fonction du pH $f(h(X)) = \frac{1}{K^2+h^2(X)}$, et $g(S) = \frac{S}{k+S}$ la variation du taux de croissance des cellules en fonction du taux de glucose.

Cohérence du modèle

Nous pouvons vérifier que si $X = 0$ alors $\dot{X} = 0$ et $S \longrightarrow S_{in}$: en l'absence de cellules au départ le modèle converge vers un état stable sans dégradation du glucose, il n'y a pas de d'apparition spontanée de cellules. De plus si $S = 0$ alors $\dot{S} \geq 0$. Cela correspond bien à la réalité car nous travaillons avec

des grandeurs biologiques qui doivent rester positives.

Nous pouvons aussi remarquer si nous considérons h constant (c'est à dire $\gamma = 0$ et $h(X) = h_0$) que nous retrouvons le modèle de Monod d'un chémostat simple (Voir en annexe).

Calcul des équilibres

Les équilibres sont les intersections des isoclines $\dot{S} = 0$ et $\dot{X} = 0$.

$$\begin{cases} -AX + Bf(h)g(S)X = 0 & (1) \\ D(S_{in} - S) - Cf(h)g(S)X = 0 & (2) \end{cases}$$

Nous avons deux équilibres, le premier évident $X^* = 0$ et $S^* = S_{in}$ et le second intersection entre $S = \frac{Ak}{Bf(h(X))-A}$ et $S = S_{in} - \frac{AC}{BD}X$.

$$\begin{cases} (1) & -AX + Bf(h)g(S)X = 0 \Rightarrow X = 0 \text{ ou } S = \frac{Ak}{Bf(h(X))-A} \\ C(1) + B(2) & -ACX + DB(S_{in} - S) = 0 \Rightarrow S = S_{in} - \frac{AC}{BD}X \end{cases}$$

Le second équilibre n'existe que si $\begin{cases} Bf(h_0) > A \\ S_{in} > \frac{Ak}{Bf(h_0)-A} \end{cases} \Leftrightarrow g(S_{in}) > \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$.

$S = \frac{Ak}{Bf(h(X))-A}$ est une fonction croissante variant de $S = \frac{Ak}{Bf(h_0)-A}$ pour $X = 0$ à $S \rightarrow \infty$ pour $f(h) \rightarrow \frac{A}{B}$ et $S = S_{in} - \frac{AC}{BD}X$ est une fonction linéaire décroissante allant de $S = S_{in}$ pour $X = 0$ à $S = 0$ pour $X = \frac{BD}{AC}S_{in}$. Elles ont donc une seule intersection à condition que $g(S_{in}) > \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$.

Stabilité des équilibres

Nous calculons la jacobienne pour appliquer la méthode de Lyapunov

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial \dot{X}}{\partial X} & \frac{\partial \dot{X}}{\partial S} \\ \frac{\partial \dot{S}}{\partial X} & \frac{\partial \dot{S}}{\partial S} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -A + Bg(S)(f(h) - 2\gamma hf^2(h)X) & Bf(h)\frac{k}{(k+S)^2}X \\ -Cg(S)(f(h) - 2\gamma hf^2(h)X) & -D - Cf(h)\frac{k}{(k+S)^2}X \end{bmatrix}$$

Soit l'équilibre $(0, S_{in})$, nous avons

$$J(0, S_{in}) = \begin{bmatrix} -A + Bg(S_{in})f(h_0) & 0 \\ -Cg(S_{in})f(h_0) & -D \end{bmatrix}$$

$$\det(Jac(0, S_{in})) = D(A - Bf(h_0)g(S_{in})) \begin{cases} > 0 & \text{si } g(S_{in}) < \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2) \\ < 0 & \text{si } g(S_{in}) > \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2) \end{cases}$$

$$\text{tr}(Jac(0, S_{in})) = -A + Bf(h_0)g(S_{in}) - D \begin{cases} > 0 & \text{si } g(S_{in}) > \frac{A+D}{B}(K^2 + h_0^2) \\ < 0 & \text{si } g(S_{in}) < \frac{A+D}{B}(K^2 + h_0^2) \end{cases}$$

Pour que cet équilibre soit exponentiellement stable, il faut que $g(S_{in}) < \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$. Nous remarquons aussi que si $Bf(h_0) < A$ alors $\det(J(0, S_{in})) > 0$ et $\text{tr}(J(0, S_{in})) < 0$ et donc cet équilibre est stable.

Soit le second équilibre (X^*, S^*) , nous avons

$$J(X^*, S^*) = \begin{bmatrix} -2\gamma h(X^*)Bg(S)f^2(h(X^*))X^* & Bf(h(X^*))\frac{k}{(k+S)^2}X^* \\ -Cg(S)(f(h(X^*)) - 2\gamma h(X^*)f^2(h(X^*))X^*) & -D - Cf(h(X^*))\frac{k}{(k+S)^2}X^* \end{bmatrix}$$

$$\det(Jac(X^*, S^*)) = Bg(S^*)f^2(h^*)X^*(2D\gamma h^* + C\frac{k}{(k+S^*)^2}) > 0$$

$$\text{tr}(Jac(X^*, S^*)) = -2\gamma h^*Bg(S^*)f^2(h^*)X^* - D - Cf(h^*)\frac{k}{(k+S^*)^2}X^* < 0$$

Donc l'équilibre est exponentiellement stable si il existe $g(S_{in}) > \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$.

Interprétation biologique

Nous remarquons qu'il n'y a que deux états possibles : Dans le premier cas ($g(S_{in}) < \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$), les cellules meurent malgré l'apport en glucose; dans le second cas ($g(S_{in}) > \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$) elles évoluent vers un nombre stable. Si par la suite la concentration de glucose en entrée vient à changer, elles adaptent leur population à ce nouveau taux de glucose.

Simulation numérique

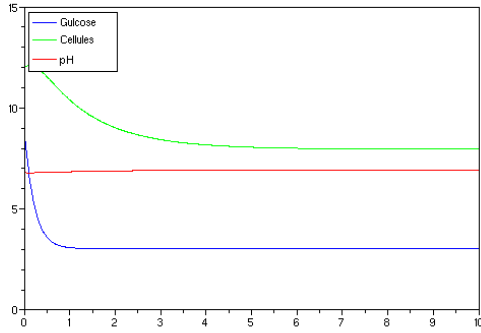


Figure 5 : Evolution $g(S_{in}) > \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$

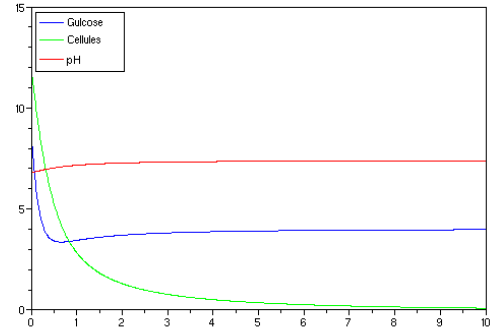


Figure 6 : Evolution $g(S_{in}) < \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$

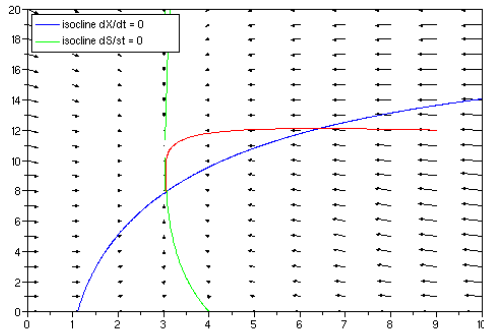


Figure 7 : Portrait de phase $g(S_{in}) > \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$

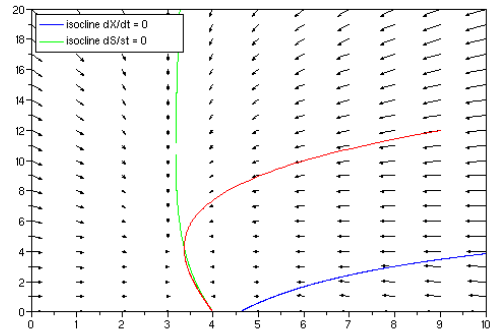


Figure 8 : Portrait de phase $g(S_{in}) < \frac{A}{B}(K^2 + h_0^2)$

3.2 Modèle avec deux populations de cellules

Nous mettons en compétition deux populations de cellules et nous cherchons à connaître les différentes évolutions possibles. Le système s'écrit donc :

$$\begin{cases} \dot{X}_1 = -A_1X_1 + B_1f_1(h)g_1(S)X_1 \\ \dot{X}_2 = -A_2X_2 + B_2f_2(h)g_2(S)X_2 \\ \dot{S} = D(S_{in} - S) - C_1f_1(h)g_1(S)X_1 - C_2f_2(h)g_2(S)X_2 \\ h = h_0 + \gamma X_1 + \delta X_2 \end{cases}$$

avec les mêmes notations que le modèle simplifié. Pour les mêmes raisons que le modèle précédent, ce modèle est cohérent avec une réalité biologique.

Calcul des équilibres

Les équilibres sont les intersections des courbes isoclines.

$$\begin{cases} -A_1X_1 + B_1f_1(h(X_1, X_2))g_1(S)X_1 = 0 & (1) \\ -A_2X_2 + B_2f_2(h(X_1, X_2))g_2(S)X_2 = 0 & (2) \\ D(S_{in} - S) - C_1f_1(h(X_1, X_2))g_1(S)X_1 - C_2f_2(h(X_1, X_2))g_2(S)X_2 = 0 & (3) \end{cases}$$

$$\begin{cases} (1) & -A_1X_1 + B_1f_1(h)g_1(S)X_1 = 0 \Rightarrow X_1 = 0 \text{ ou } S = \frac{A_1k_1}{B_1f_1(h(X_1, X_2)) - A_1} \\ (2) & -A_2X_2 + B_2f_2(h)g_2(S)X_2 = 0 \Rightarrow X_2 = 0 \text{ ou } S = \frac{A_2k_2}{B_2f_2(h(X_1, X_2)) - A_2} \\ (3) + \frac{C_1}{B_1}(1) + \frac{C_2}{B_2}(2) & -\frac{A_1C_1}{B_1}X_1 - \frac{A_2C_2}{B_2}X_2 + D(S_{in} - S) = 0 \Rightarrow S = S_{in} - \frac{A_1C_1}{B_1D}X_1 - \frac{A_2C_2}{B_2D}X_2 \end{cases}$$

Il existe 4 équilibres : le premier $(0, 0, S_{in})$ correspond à la disparition des deux types de cellules ; $(X_1^*, 0, S^*)$ et $(0, X_2^*, S^*)$ correspondent à la domination d'une population de cellules sur l'autre et (X_1^*, X_2^*, S^*) est la collaboration entre les deux populations de cellules.

Pour que l'équilibre $(X_1^*, 0, S^*)$ existe, il faut que $\begin{cases} B_1f_1(h_0) > A_1 \\ S_{in} > \frac{A_1k_1}{B_1f_1(h_0) - A_1} \end{cases} \Leftrightarrow g_1(S_{in}) > \frac{A_1}{B_1}(K_1^2 + h_0^2)$.

Symétriquement pour l'équilibre $(0, X_2^*, S^*)$.

Stabilité des équilibres

Pour déterminer la stabilité des équilibres nous calculons la jacobienne du système.

$$\frac{\partial}{\partial X_1} = \begin{pmatrix} -A_1 + B_1f_1(h)g_1(S) - 2\gamma B_1hX_1f_1^2(h)g_1(S) & -2\gamma B_2hX_2f_2^2(h)g_2(S) \\ -C_1f_1(h)g_1(S) + 2\gamma C_1hX_1f_1^2(h)g_1(S) + 2\gamma C_2hX_2f_2^2(h)g_2(S) & \end{pmatrix}$$

$$\frac{\partial}{\partial X_2} = \begin{pmatrix} -2\delta B_1hX_1f_1^2(h)g_1(S) & -A_2 + B_2f_2(h)g_2(S) - 2\delta B_2hX_2f_2^2(h)g_2(S) \\ 2\delta C_1hX_1f_1^2(h)g_1(S) - C_2f_2(h)g_2(S) + 2\delta C_2hX_2f_2^2(h)g_2(S) & \end{pmatrix}$$

$$\frac{\partial}{\partial S} = \begin{pmatrix} B_1 X_1 f_1(h) \frac{k_1}{(k_1+S)^2} & & \\ B_2 X_2 f_2(h) \frac{k_2}{(k_2+S)^2} & & \\ -D - C_1 X_1 f_1(h) \frac{k_1}{(k_1+S)^2} - C_2 X_2 f_2(h) \frac{k_2}{(k_2+S)^2} & & \end{pmatrix}$$

Pour l'équilibre $(0, 0, S_{in})$, nous avons :

$$J(0, 0, S_{in}) = \begin{pmatrix} -A_1 + B_1 f_1(h_0) g_1(S_{in}) & 0 & 0 \\ 0 & -A_2 + B_2 f_2(h_0) g_2(S_{in}) & 0 \\ -C_1 f_1(h_0) g_1(S_{in}) & C_2 f_2(h_0) g_2(S_{in}) & -D \end{pmatrix}$$

Cette matrice est triangulaire supérieur, donc ses valeurs propres sont : $-A_1 + B_1 f_1(h_0) g_1(S_{in})$, $-A_2 + B_2 f_2(h_0) g_2(S_{in})$ et $-D$. Si $-A_1 + B_1 f_1(h_0) g_1(S_{in})$ et $-A_2 + B_2 f_2(h_0) g_2(S_{in})$ sont négatifs alors cet équilibre est exponentiellement stable mais si une de ces deux valeurs est positives alors cet équilibre est instable. Les conditions de stabilité de cet équilibre $(0, 0, S_{in})$ sont donc $g_1(S_{in}) < \frac{A_1}{B_1} (K_1^2 + h_0^2)$ et $g_2(S_{in}) < \frac{A_2}{B_2} (K_2^2 + h_0^2)$.

Pour les équilibres $(X_1^*, 0, S^*)$ et $(0, X_2^*, S^*)$, nous retrouvons le modèle simplifié vu précédemment avec les mêmes conditions de stabilité. L'équilibre $(X_1^*, 0, S^*)$ est stable si $g_1(S_{in}) > \frac{A_1}{B_1} (K_1^2 + h_0^2)$ et $g_2(S_{in}) < \frac{A_2}{B_2} (K_2^2 + h_0^2)$. Symétriquement pour l'équilibre $(0, X_2^*, S^*)$.

Simulation numérique

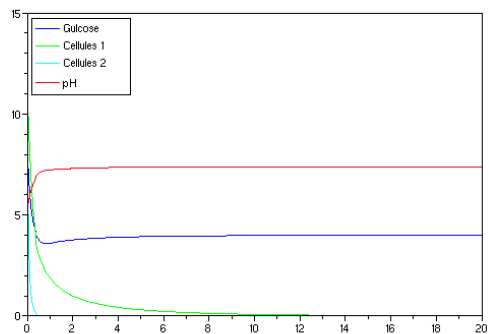


Figure 9 : Disparition des 2 populations

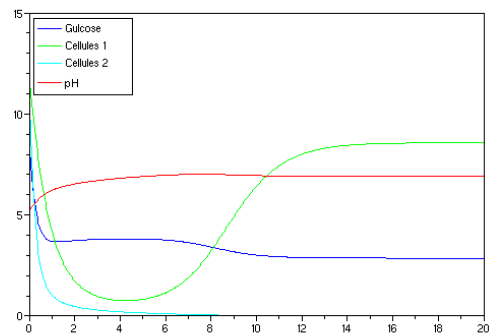


Figure 10 : Domination d'un population

4 Conclusion

Durant ce projet, nous avons étudié un modèle créé en collaboration par Jean-Luc Gouzé et Frédéric Dayan. Ce modèle se base sur l'étude du chémostat et tente de représenter le comportement cellulaire face à l'effet Warburg. Nous nous sommes concentrés sur une étude du problème simplifié sans prendre en compte la présence de l'oxygène. Après avoir travaillé sur un modèle avec une seule population de cellules, nous avons modélisé la compétition de deux populations cellulaires différentes, représentant des cellules saines et des cellules cancéreuses au sein d'un même tissu.

Nous avons découvert lors de l'étude du premier modèle (un seul type de cellule), qu'il avait deux équilibres à ce problème mais qu'un seul à la fois pouvait être stable. Ce caractère se retrouve bien en biologie où le nombre de cellule au sein d'un tissu est constant.

L'étude du second modèle (deux types de cellules) nous a permis de trouver trois types d'équilibres correspondant chacun à un fonctionnement particulier : il peut y avoir disparition des deux populations cellulaires, ou suppression d'une population au bénéfice de l'autre qui évolue vers un état stable, ou encore la cohabitation des deux populations.

Pour aller plus loin, nous pourrions étudier la stabilité de l'équilibre de cohabitation, puis nous pourrions nous intéresser au cas initial plus complexe, en prenant en compte la teneur en oxygène au sein du tissu ou regarder comment contrôler l'évolution d'une population au profit d'une autre.

Références

- [1] <http://www-sop.inria.fr/comore/Personnel/jarino/chemostat.html>
- [2] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer>
- [3] <http://www.ligue-cancer.net>
- [4] <http://www.oncoendo.com>
- [5] http://en.wikipedia.org/wiki/Warburg_effect

Annexe

Étude d'un chémostat

Un chémostat est un type particulier de bioréacteur dans lequel des micro-organismes (phytoplancton, zooplancton, bactéries, etc.) sont mis en présence d'un élément limitant et d'autres éléments en quantités non limitantes. On peut alors d'après les variations de l'élément limitant, toutes choses étant égales par ailleurs, quantifier l'influence de ce dernier sur la population cultivée. Ainsi le chémostat est un modèle d'écosystème contrôlé dans lequel on peut quantifier précisément les relations entre un élément et un organisme. [1]

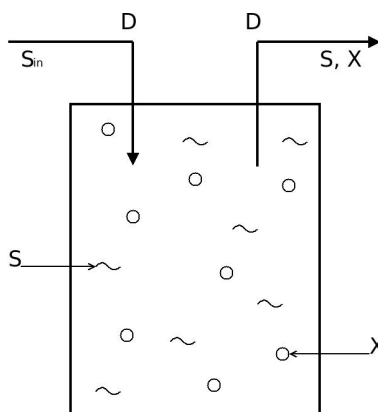


Figure : Représentation d'un chémostat

Le système de Monod est régi par l'équation :

$$\begin{cases} \dot{X} = -DX + \alpha \frac{S}{K+S} X \\ \dot{S} = DS_{in} - DS - \beta \frac{S}{K+S} X \end{cases}$$

Nous avons :

- S la concentration de substrat dans le chémostat
- X la concentration de bactérie dans le chémostat
- S_{in} la concentration de substrat en entrée
- D le débit d'entrée et de sortie
- α , β et K trois constantes représentant les caractéristiques du chémostat

Cohérence du modèle :

Si $S = 0$ alors $\dot{S} = DS_{in} > 0$

Si $X = 0$ alors $\dot{X} = 0$

le système évolue dans le quart de plan $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$

Recherche des équilibres :

Les équilibres sont solutions de $\dot{S} = 0$ et $\dot{X} = 0$.

$$\begin{cases} -DX^* + \alpha \frac{S^*}{K+S^*} X^* = 0 \\ DS_{in} - DS^* - \beta \frac{S^*}{K+S^*} X^* = 0 \end{cases}$$

Nous avons un premier équilibre évident pour $X^* = 0$ et $S^* = S_{in}$.

Le second équilibre correspond à $-D + \alpha \frac{S^*}{K+S^*} = 0$ et s'écrit donc $S^* = \frac{KD}{\alpha-D}$ et $X^* = \frac{\alpha}{\beta} (S_{in} - \frac{KD}{\alpha-D})$.

Cependant cet équilibre n'existe que quand $\begin{cases} \alpha > D \\ S_{in} \geq \frac{KD}{\alpha-D} \end{cases} \Leftrightarrow \frac{S_{in}}{K+S_{in}} > \frac{D}{\alpha}$.

Nous pouvons calculer les isoclines $\dot{X} = 0$ et $\dot{S} = 0$ et vérifier que leurs intersections correspondent bien aux équilibres trouvés.

$$\dot{X} = 0 \Rightarrow (-D + \alpha \frac{S}{K+S}) X = 0$$

Nous avons deux droites solutions : $X = 0$ et $S = \frac{KD}{\alpha-D}$

$$\dot{S} = 0 \Rightarrow D(S_{in} - S) - \beta \frac{S}{K+S} X = 0$$

Cela décrit la courbe solution : $X = \frac{D(S_{in}-S)(K+S)}{\beta S}$

L'intersection entre la droite $X = 0$ et la courbe $X = \frac{D(S_{in}-S)(K+S)}{\beta S}$ nous donne le premier équilibre ($X^* = 0$ et $S^* = S_{in}$), et l'intersection entre la droite $S = \frac{KD}{\alpha-D}$ et la courbe $X = \frac{D(S_{in}-S)(K+S)}{\beta S}$ nous donne le second équilibre ($S^* = \frac{KD}{\alpha-D}$ et $X^* = \frac{\alpha}{\beta} (S_{in} - \frac{KD}{\alpha-D})$).

Stabilité des équilibres

Nous calculons la jacobienne pour appliquer la méthode de Lyapunov

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial \dot{X}}{\partial X} & \frac{\partial \dot{X}}{\partial S} \\ \frac{\partial \dot{S}}{\partial X} & \frac{\partial \dot{S}}{\partial S} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -D + \alpha \frac{S}{K+S} & \alpha \frac{K}{(K+S)^2} X \\ -\beta \frac{S}{K+S} & -D - \beta \frac{K}{(K+S)^2} X \end{bmatrix}$$

Si toutes les valeurs propres de la matrice Jacobienne évaluées à l'équilibre ont une partie réelle strictement négative ($\forall i, Re(\lambda_i(J)) < 0$), cet équilibre est exponentiellement stable.

En deux dimensions, cela peut s'écrire :

$$\det(J(X^*, S^*)) > 0 \text{ et } \text{tr}(J(X^*, S^*)) < 0$$

Soit l'équilibre $(0, S_{in})$, nous avons :

$$J(X^*, S^*) = \begin{bmatrix} -D + \alpha \frac{S_{in}}{K+S_{in}} & 0 \\ -\beta \frac{S_{in}}{K+S_{in}} & -D \end{bmatrix}$$

$$\det(J(X^*, S^*)) = D(D - \alpha \frac{S_{in}}{K+S_{in}}) \begin{cases} > 0 \text{ si } S_{in} < \frac{KD}{\alpha-D} \\ < 0 \text{ si } S_{in} > \frac{KD}{\alpha-D} \end{cases}$$

$$\text{tr}(J(X^*, S^*)) = -2D + \alpha \frac{S_{in}}{K+S_{in}} \begin{cases} > 0 \text{ si } S_{in} > \frac{2KD}{\alpha-2D} \\ < 0 \text{ si } S_{in} < \frac{2KD}{\alpha-2D} \end{cases}$$

Pour que cet équilibre soit exponentiellement stable, il faut que $S_{in} < \frac{KD}{\alpha-D}$. Nous remarquons aussi que si $\alpha < D$ alors $\det(J(0, S_{in})) > 0$ et $\text{tr}(J(0, S_{in})) < 0$ et donc cet équilibre est stable.

Soit l'équilibre $S^* = \frac{KD}{\alpha-D}$ et $X^* = \frac{\alpha}{\beta}(S_{in} - \frac{KD}{\alpha-D})$, on a :

$$J(X^*, S^*) = \begin{bmatrix} 0 & \alpha \frac{K}{(K+S)^2} X \\ -\beta \frac{S}{K+S} & -D - \beta \frac{K}{(K+S)^2} X \end{bmatrix}$$

$$\det(J(X^*, S^*)) = \alpha\beta \frac{KS^*}{(K+S^*)^3} X^* > 0$$

$$\text{tr}(J(X^*, S^*)) = -D - \beta \frac{K}{(K+S^*)^2} X^* < 0$$

Donc l'équilibre $(\frac{\alpha}{\beta}(S_{in} - \frac{KD}{\alpha-D}), \frac{KD}{\alpha-D})$ est exponentiellement stable si il existe $(\frac{S_{in}}{K+S_{in}} > \frac{D}{\alpha})$.

Simulation numérique

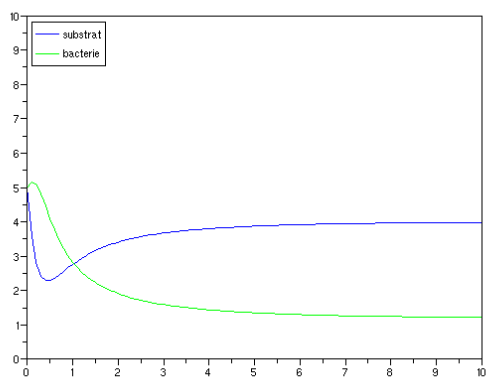


Figure 1 : Evolution $\frac{S_{in}}{K+S_{in}} > \frac{D}{\alpha}$

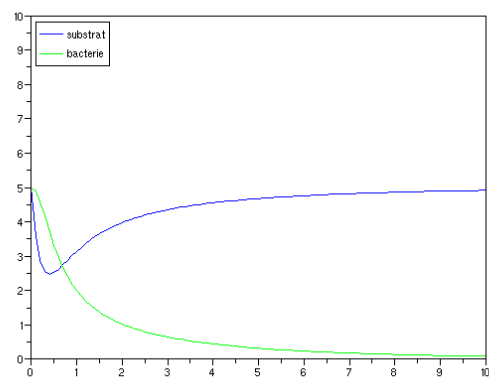


Figure 2 : Evolution $\frac{S_{in}}{K+S_{in}} < \frac{D}{\alpha}$

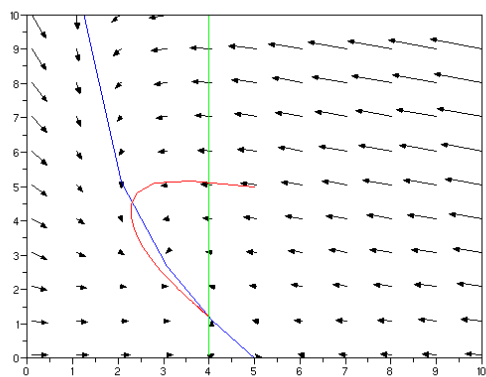


Figure 3 : Portrait de phase $\frac{S_{in}}{K+S_{in}} > \frac{D}{\alpha}$

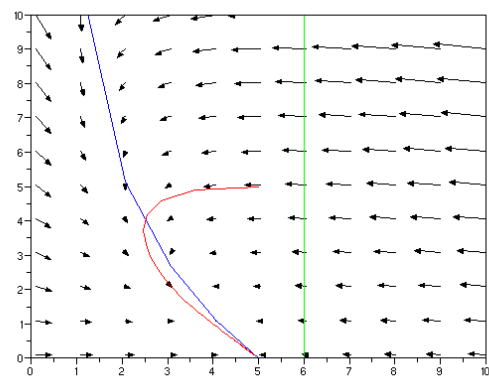


Figure 4 : Portrait de phase $\frac{S_{in}}{K+S_{in}} < \frac{D}{\alpha}$